



XIV ENCUENTRO FACULTAD DE CIENCIAS-UPTC II ENCUENTRO INTERNACIONAL

“La Ciencia en el Bicentenario, Semilla de Independencia”

2, 3 y 4 de octubre 2019 - Sede Central Tunja, Colombia

XXIII Jornada de la Investigación y Extensión

30 de septiembre al 5 de Octubre de 2019

Variantes del cromosoma filadelfia y anormalidades cromosómicas secundarias asociadas a Leucemia Mieloide Crónica

Largo-Peralta, Azucena^{1*}, Forero-Castro, Maribel¹, Rondón-Lagos, Milena¹, Sánchez-Peñarete, Diana², Ortiz-Gil, Sandra²

¹Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas (GICBUPTC), Escuela de Ciencias Biológicas, Tunja, Colombia. * azucenalargo22@gmail.com

²Laboratorio Biogenética Diagnóstica, Bogotá, Colombia

La leucemia mieloide crónica (LMC), es una neoplasia mieloproliferativa de las células troncales pluripotentes que conduce a una sobreproducción de granulocitos inmaduros, que provoca de manera temprana un cambio genético en las células mieloides caracterizado por la presencia de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [1]. Sobre el cromosoma 22 alterado, también conocido como el cromosoma Filadelfia (Ph), se forma el gen fusión *BCR-ABL* al cual se le ha adjudicado un importante rol patogenético en esta neoplasia. En el 5-10% de los casos de LMC, la $t(9;22)(q34;q21.1)$ presenta reordenamientos cromosómicos que involucran tres o más cromosomas autosómicos provocando así variantes complejas del cromosoma Filadelfia y aproximadamente un 5% de los casos presentan aberraciones citogenéticas adicionales (ACA) a esta traslocación. Evidencia actual indica que la inestabilidad genética adquirida por la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph) y la fusión oncogénica resultante, causa la adquisición continua de ACAs y mutaciones, lo cual conlleva a la progresión de la enfermedad a fase acelerada (AP) y a crisis de explosión (BC)[2].

En el presente trabajo, se pretende informar a la comunidad científica y en general acerca de las variantes complejas y alteraciones citogenéticas adicionales (ACAs), asociadas al cromosoma filadelfia, que se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con LMC y que se han reportado en la literatura e importantes bases de datos de citogenética oncológica.

La fase metodológica de este trabajo consistió en realizar una revisión sistemática de las variantes del cromosoma Filadelfia y anormalidades cromosómicas adicionales (ACAs) reportadas en la literatura y en las bases de datos de citogenética oncológica, tales como la *Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer* (<https://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>) y el *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology* (<http://atlasgeneticsoncology.org/>), con la finalidad de identificar cuáles son las alteraciones más frecuentes en pacientes con LMC.

Tabla I. Alteraciones cromosómicas adicionales asociadas a Ph+ y variantes del cromosoma filadelfia

<i>Variantes del cromosoma Filadelfia</i>	<i>ACAs</i>
$t(9;22;17)(q34;q11.2;q12)$	der(22)
$t(3;9;22)(q21;q34;q11.2)$	i(17)(q10)
$t(7;9;22)(q22;q34;q11.2)$	+8
$t(1;9;22)(p36;q34;q11)$	Cromosoma filadelfia
$t(9;11;22)(q34;p15;q11)$	adicional
$t(4;9;19;22)(q25;q34;p13.3;q11.2)$	-17
$t(1;9;22)(p36;q34;q11)$	dup(22)(q?)
$t(9;11;22)(q34;p15;q11)$	idic(22)
$t(6;8;9;22)(q25;q22;q34;q11)$	+21
$t(1;1;9;22)(p34;q42;q34;q11)$	del(1)(q21)
$t(9;22;7;1)(q34;q11;q22;p13)$	del(2)(p?)
$t(6;9;22;11)(p21;q34;q11;q13)$	del(6)(p11)
$t(9;22;19;10)(q34;q11;p13;q22)$	ins(22;9)(q11;q34q34)
$t(3;9;22;13)(p14;q34;q11;p13)$	t(17;22)
$t(7;8;9;22)(p15;q22;q34;q11)$	t(3;6)(q27;q13)
$t(5;7;9;22)(q13;q11;q34;q11)$	t(1;11)(p34;q13)
$t(5;9;22;17)(q33;q34;q11;p12)$	t(7;8)(q36;q22)
$t(6;9;22;8)(q24;q34;q11;q24)$	t(6;8)(q34;q11)
$t(2;9;22;19)(q24;q34;q11;q14)$	t(1;3)(q23;q26)
	t(9;10)(q13;p13)
	t(2;10)(q37;q11)



XIV ENCUENTRO FACULTAD DE CIENCIAS -UPTC II ENCUENTRO INTERNACIONAL

“La Ciencia en el Bicentenario, Semilla de Independencia”

2, 3 y 4 de octubre 2019 - Sede Central Tunja, Colombia

XXIII Jornada de la Investigación y Extensión

30 de septiembre al 5 de Octubre de 2019

Se ha reportado que aproximadamente el 5% de pacientes con LMC presenta variantes del cromosoma Filadelfia, encontrando que las más comunes son las que involucran principalmente los cromosomas 1, 3, 4, 7, 11, 17 y 19 (Tabla I). Por otra parte se encontraron varios reportes en los que identificaron ACAs que involucraban los cromosomas 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 17, 22 e Y, adicional a la translocación típica t(9;22) de LMC (Tabla I) [3].

Se ha demostrado, que los puntos de ruptura en las variantes complejas de Ph+ no están establecidos aleatoriamente, sino que son regiones ricas en Citosina-Guanina, como por ejemplo las correspondientes a las localizaciones 3q21, 7q11 y 17q21 además, se ha descrito que todos los cromosomas pueden participar en estas variantes, con puntos de ruptura específicos 1p36, 3p21, 4q25, 5q13, 6p21, 9q22, 11q13, 12p13, 17p13, 17q21, 17q25, 19q13, 21q22, 22q12 y 22q13 (10). Por lo general estas variantes (Tabla I) se encuentran asociadas a un mal pronóstico y la disminución en la supervivencia del paciente, ya que en los puntos de ruptura se han identificado genes supresores de tumores o susceptibles al desarrollo de estos. No obstante, Asif y colaboradores en 2016 [3], reportaron que la translocación de cuatro vías que involucra los cromosomas 4 y 19 no representó ninguna afectación en el paciente analizado, sino que por el contrario este demostró avance y respuesta al tratamiento.

Por otra parte, las anomalías cromosómicas adicionales (ACAs) han sido encontradas en un alto porcentaje de casos de LMC que evoluciona a una fase de crisis blástica, ya que incluyen la sobreexpresión del transcripto *BCR/ABL*, la regulación positiva del gen *EVII*, un aumento de la actividad de la telomerasa y mutaciones de los genes supresores de tumores *RBI*, *TP53* y *CDKN2A*. No obstante, la importancia pronóstica de los cambios genéticos secundarios no es homogénea, aunque las anomalías que involucran al cromosoma 17, por ejemplo, i(17q), han demostrado frecuentemente ser catastróficas, asociándose de manera estrecha a un mal pronóstico durante la

evolución del cáncer. Además, se han reportado seis cambios secundarios menores en LMC que representan cambios eventuales, dentro de los que se encuentran con más frecuencia la trisomía 21 que ha sido encontrada en combinación con uno o más de los cambios secundarios mayores, seguido de la monosomía de Y producto de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, el impacto clínico de las aberraciones citogenéticas adicionales (ACAs) puede verse modificadas por las modalidades de tratamiento utilizadas [4].

Lo resultados muestran que las variantes complejas del Ph+, que involucran principalmente los cromosomas 3, 7 y 17 y las ACAs podrían representar un factor de riesgo en LMC, relacionada con la evolución de la enfermedad y una posible resistencia a la terapia [5]. En este sentido, dichos hallazgos podrían ser usados en la selección de la terapia, con miras a la obtención de una mejor respuesta y disminución de resistencia a la misma y consecuente evolución de la enfermedad.

Bibliografía

1. Carlos Alberto Aya Bonilla, José Domingo Torres, Carlos Enrique Muskus, Gloria Ramírez Gaviria, Jorge Cuervo Sierra, Margarita Sierra Sánchez, Vásquez, C. M. M. G. Frecuencia de los transcritos p190BCR-ABL y p210BCR-ABL en una población colombiana con leucemia mieloide crónica (LMC) usando RT-PCR cualitativa. *Iatreia*. 2014;
2. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: Long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760-8.
3. Asif M, Jamal MS, Khan AR, Naseer MI, Hussain A, Choudhry H, et al. A novel four-way complex variant translocation involving chromosome 46,XY,t(4;9;19;22)(q25;q34;p13.3;q11.2) in a chronic myeloid leukemia patient. *Front Oncol*. 2016;6(MAY):1-6.
4. Barnes, D. J., & Melo, J. V. Cytogenetic and molecular genetic aspects of chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematologica*, 2002;108(4), 180-202. <https://doi.org/10.1159/000065655>
5. Li, Qian et al. “Co-Existence of Isodicentric Ph Chromosomes and the Three-Way Ph Chromosome Variant t(3;9;22)(P21;Q34;Q11) in a Rare Case of Chronic Myeloid Leukemia.” *Oncology Letters*. 2018.