



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares



C. Layton-Tovar*

Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 28 de octubre de 2014; aceptado el 4 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 25 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Leucemia;
Pronóstico;
Biomarcador;
Señalización
intracelular

KEYWORDS

Leukemia;
Prognostic;
Biomarker;
Intracellular signaling

Resumen La leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA) es un tipo de enfermedad hematológica caracterizada por la proliferación descontrolada de células inmaduras que surgen a partir de células madre de la médula ósea y migran a sangre periférica, reemplazando progresivamente las células sanguíneas funcionales vitales en el reconocimiento antigénico y mantenimiento de la homeostasis del organismo. La incidencia en población menor de 12 años de edad es alta y generalmente cuenta con un pronóstico favorable. El proceso desencadenante en la LLA está asociado a la expresión de genes aberrantes y a la presencia de translocaciones cromosómicas principalmente de tipo numérico o estructural, asociadas finalmente al proceso de maduración celular. El tratamiento farmacológico de LLA ha demostrado altos índices de efectividad en el inicio del proceso fisiopatológico de la enfermedad, sin embargo la expresión de biomarcadores asociados con la activación de vías de señalización celular es determinante para establecer el pronóstico de la enfermedad, por lo que la necesidad de la implementación de la terapia molecular dirigida y la búsqueda de biomarcadores pronósticos a nivel molecular debe ser progresiva.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia: Possible molecular markers

Abstract Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a type of blood disease characterized by the uncontrolled proliferation of immature cells that arise from stem cells in the bone marrow and migrate to peripheral blood, progressively replacing the mature blood cells that play a vital role in antigen recognition and maintaining of homeostasis. The incidence in the population under 12 years of age is high, and generally has a favorable prognosis. The triggering process in ALL is associated with aberrant gene expression and the presence of numerical or structural chromosomal alterations, eventually associated with cell maturation process.

* Lago Tanganica 102, Col. Villa Hogar, Toluca, Estado de México, CP 50170, México. Tel.: +527224413351.
Correo electrónico: cristianlayton@hotmail.com

Pharmacological treatment of ALL has shown high rates of effectiveness at the start of pathophysiological process of the disease; however the expression of biomarkers associated with the activation of cell signaling pathways is crucial to establish the prognosis of the disease. The implementation of targeted molecular therapy and molecular prognostic molecular biomarkers must be ongoing.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

La presentación clínica de LLA es heterogénea y con manifestaciones iniciales de carácter insidioso, por lo general en un lapso menor a cuatro semanas siendo más común en la primera infancia, y alcanzando su mayor incidencia entre las edades de 2-3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón por año en niños entre 8-10 años de edad. En algunos casos las células leucémicas inician un proceso de acumulación en diferentes órganos incluyendo el hígado, los ganglios linfáticos, el bazo y el sistema nervioso central¹⁻³.

En términos generales la sintomatología refleja la insuficiencia de la médula ósea para culminar el proceso de maduración celular efectivamente dada la invasión de las células leucémicas, puede incluir anemia, trombocitopenia y neutropenia; razón por la cual en el estudio de las leucemias agudas, la morfología y tinciones específicas son esenciales en la caracterización inicial de la enfermedad, lo que distingue a 3 grupos de acuerdo a los criterios morfológicos establecidos por la clasificación French-American-British (FAB)³.

Clasificación, estadificación y factores de riesgo asociados con el pronóstico

Según la clasificación FAB los criterios de morfología celular clasifican las LLA en tres tipos; L1, L2 y L3. Aproximadamente entre el 70 y 85% del total de LLA es de tipo L1. Este sistema no es clínicamente importante, ya que no ayuda a planificar el tratamiento⁴. Los pacientes pediátricos con LLA se clasifican en dos grupos de riesgo: habitual y alto riesgo. Hay factores predictivos de riesgo que incluyen indicadores clínicos y de laboratorio en el diagnóstico, además, el tipo de leucemia también es determinante en la respuesta inicial al tratamiento⁵.

Dentro de los factores pronósticos se encuentran la edad, los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables, los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico⁵.

El sexo también es un factor pronóstico de consideración; las pacientes de sexo femenino tienen un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte a la aparición de recaídas testiculares que puede presentarse con un mayor riesgo de recaída, debido a factores que no se

entienden completamente, se ha descrito que los pacientes pediátricos afro descendientes o los hispanos con diagnóstico de LLA tienen una tasa de curación más baja que los niños de otras razas⁶.

Los pacientes que presentan un recuento total de glóbulos blancos alto se clasifican como casos de alto riesgo y por lo general requieren un tratamiento más intensivo; ya que un recuento de 50,000 células/mm³ es un punto de corte entre un mejor o peor pronóstico debido a la relación existente entre el número elevado de glóbulos blancos en sangre y otros factores pronósticos de alto riesgo, como las translocaciones cromosómicas⁶.

Inmunofenotipo de células leucémicas como determinante en el pronóstico de leucemia linfoblástica aguda infantil

La determinación del inmunofenotipo de las células leucémicas permite identificar la línea celular afectada, estirpe T o B y constituye junto con la caracterización de anomalías cromosómicas los principales criterios predictores de respuesta al tratamiento. Los pacientes pediátricos con leucemia aguda de células pre-B o pre-B tempranas responden mejor al tratamiento que aquellos con leucemia de células T y células B maduras⁷.

El tratamiento de LLA se divide en diversas etapas: inducción de la remisión, tratamiento post remisión o consolidación y terapia de mantenimiento o continuación. En evaluaciones previas se ha encontrado una respuesta efectiva al tratamiento cuando se evidencia un recuento de blastos < 5%, una respuesta parcial si la presencia de blastos es de 5% a 15%, y la enfermedad resistente > 15% de los blastos después del primer ciclo de la inducción consistente en citarabina, daunomicina y etopósido¹.

La respuesta al tratamiento en LLA pediátrica depende de las manifestaciones clínicas asociadas con anomalías citogenéticas y otros factores pronósticos. Hay tres factores principales incluidos en la respuesta al tratamiento; la respuesta de la médula ósea en el séptimo y el décimo cuarto día, una reducción rápida de células leucémicas en la médula ósea dentro de los 7 o 14 días después de iniciada la quimioterapia multifarmacológica tiene un pronóstico favorable. El segundo factor es la respuesta de la sangre periférica a la fase esteroide inicial consistente en 7 días con prednisona; pacientes con una reducción en el recuento de blastos menor a 1,000/mm³ después de la fase de inducción

y una dosis de metotrexato intratecal tienen un pronóstico más favorable que los pacientes cuyo recuento de blastos periféricos permanece por encima de 1,000/mm³. El último factor es la respuesta de la sangre periférica a la terapia multifarmacológica de inducción, en este caso la presencia de células leucémicas después de 7 a 10 días del inicio de la quimioterapia multiagente aumenta riesgo de recaída en comparación con los pacientes que eliminan los blastocitos periféricos en un periodo inferior a 7 días de iniciar el tratamiento⁸⁻¹⁰.

Anomalías citogenéticas relacionadas con el pronóstico

Las anomalías citogenéticas en LLA representan un amplio grupo de alteraciones que están asociadas por diversos mecanismos con el desarrollo de la proliferación celular descontrolada; su importancia depende en gran medida de la prevalencia de estas en la población. Dentro de las más frecuentes encontramos la hiperdiploidía, siendo común encontrar un cromosoma 4, 10, 17 y 18 adicional. De igual manera, el desarrollo de LLA también puede estar asociado con una disminución del número de cromosomas, y, en particular este caso está relacionado con un mal pronóstico. También se puede presentar la translocación entre los cromosomas 12 y 21 t(12;21), que es generalmente de buen pronóstico². La presencia de translocaciones entre los cromosomas 9 y 22, o entre el 1 y el 19, tienen una tasa de curación baja; además los pacientes pediátricos con una translocación que afecta a los cromosomas 4 y 11 también tienen una menor tasa de resolución de la enfermedad^{6,11,12}.

El grupo de las translocaciones cromosómicas que tienen importancia pronóstica pueden ser detectados en un número sustancial de casos de LLA pediátrica; incluyen la t(12;21) responsable de la fusión de gen *TEL* (*ETV6*) codificado en el cromosoma 12 al gen *AML1* (*CBFA2*) codificado en el cromosoma 21 y se puede detectar entre el 20 y el 25% de los casos de LLA de células B precursoras, pero con rara incidencia en el subtipo de la leucemia de células T. Los pacientes con fusión *TEL-AML1* tienen resultado clínico favorable, aunque existe controversia sobre si la tasa de curación final es en realidad mayor que la de otros pacientes con LLA de células B precursoras. Esta es la alteración genómica estructural más común en este tipo de LLA. Linka et al. identificaron recientemente genes diana regulados directa e indirectamente por la fusión *TEL-AML1* que explica el mecanismo asociado con la proliferación, transporte y migración celular así como las respuestas al estrés¹³.

De la misma manera, el cromosoma Filadelfia (cromosoma *Ph*) producto de la t(9;22), está presente en aproximadamente el 4% de los casos de LLA pediátrica y confiere un mal pronóstico, especialmente cuando está asociada ya sea con un recuento alto de leucocitos totales o con una respuesta inicial lenta a la terapia^{11,14}.

Otra translocación asociada con el desarrollo de LLA es la t(11;19) que se presenta en aproximadamente el 1% de los de LLA de precursores T o B. La translocación t(11;19) tiene un pronóstico desfavorable, sin embargo, es relativamente más favorable en los casos de LLA de células T que presentan esta translocación^{11,12}.

Por último, la t(1;19) que se presenta en el 5% al 6% de los casos de LLA pediátrica, y genera la fusión de los genes *E2A/PBX1* localizados en los cromosomas 1 y 19 respectivamente. La t(1;19) se asocia principalmente con LLA pre-B (con una prueba de inmunoglobulina citoplasmática positiva)⁶. Los estudios previos demuestran que el mal pronóstico asociado con t(1;19) puede ser reducido en presencia de un tratamiento más intensivo¹¹. (Tabla 1)

Tratamiento

El tratamiento en LLA se estructura en tres etapas descritas a continuación:

- Etapa de Inducción a la remisión: es la terapia inicial en el tratamiento de LLA y se incluyen en esta, aquellos pacientes con nuevo diagnóstico que no presenten signos de infiltración de células blásticas en sistema nervioso central o enfermedad extramedular. Posterior a la fase de inducción a la remisión la quimioterapia puede llegar a reducir el número total de células leucémicas hasta en un 99%; por lo que al terminar la mayoría de pacientes no presentan un recuento detectable de células blásticas. La respuesta al tratamiento en los días 7 y 14 así como al día 28 de tratamiento es determinante en el pronóstico de los pacientes. Los resultados evidencian que los pacientes clasificados en alto riesgo requieren intervención con quimioterapia intensificada antes de la inducción a la remisión y posterior a la fase de consolidación. La combinación dual de vincristina y un glucocorticoide (Siendo la prednisona y prednisolona los más usados para este propósito) induce la remisión de aproximadamente el 85% de los casos de LLA pediátrica y en adición con L-asparaginasa este ratio de remisión puede incrementarse hasta el 95% de los casos. La terapia combinada de Vincristina, L-asparaginasa y un glucocorticoide con un cuarto fármaco, principalmente daunorubicin, ha sido probado en estudios aleatorizados considerando que reduce los tiempos prolongados de esta fase de la terapia, sin embargo, puede asociarse con efectos secundarios a corto y largo plazo. La falla terapéutica de esta fase es un evento relativamente raro ya que ocurre en menos del 5% de los casos de LLA tratados. Una terapia de inducción fallida ocurre cuando los pacientes muestran signos de leucemia residual al finalizar la terapia de inducción en el aspirado de medula ósea; al día 28 o 36 dependiendo del protocolo instaurado. De igual manera, muy raramente los pacientes pueden demostrar aplasia severa de medula ósea para lo cual no se han definido los criterios específicos de clasificación en términos de celularidad pero se han definido dos subtipos de presentación de medula ósea M1 y M2.
- Etapa de terapia post-remisión o consolidación: es subsecuente a la etapa de inducción e indispensable para prevenir recaídas en los primeros dos meses posteriores. Los estudios reportados, evidencian que sin la administración de este tipo de terapia son altas las probabilidades de que las células leucémicas persistentes desencadenen mecanismos de resistencia farmacológica favoreciendo recaídas severas.
- Etapa de mantenimiento o continuación: constituye el periodo de administración inmediata que se suministra

Tabla 1 Principales factores asociados al pronóstico en leucemia linfoblástica aguda infantil

Factor pronóstico	Clasificación
<i>Edad</i>	Alto riesgo < 1 año > 10 años Riesgo habitual Entre 1 y 9 años
<i>Sexo</i>	Sexo femenino: mejor pronóstico Sexo masculino: riesgo de recaídas testiculares
<i>Inmunofenotipo</i>	LLA pre-B o pre-B tempranas: mejor respuesta al tratamiento LLA de células T y B maduras: pronóstico desfavorable
<i>Raza</i>	Afro descendientes o hispanos presentan una tasa de curación más baja que los niños de otras razas
<i>Alteraciones citogenéticas</i>	
Hiperploidía	Cromosomas 4,6,10,14,17, 18, 21 y X
Hipodiploidía	
t(12;21) (p13; q22)	TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
t(9;22)(q34;q11.2); Cromosoma Ph.	BCR-ABL1. Asociado con mal pronóstico
t(1;19)(q23; p13.3)	E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
t(4; 11)	MLL-AF4
t(11; 19)	
t(5;14)(q31; q32)	IL3-IGH TLX3 (HOX11L2)
1p32, t (1; 14)(p32;q11), t(1;14)(p34;q11) y t(1;7)(p32;q34)	TAL1
1p34, t(1;7)(p34;q34)	Proteína tirosina cinasa específica de los linfocitos; LCK
8q24	MYC
9q34, (t (7;9)(q34;q32)	TAL2
	TAN1/NOTCH1
10q24	HOX11
t(11;14)(p15;q11)	LMO1 (RBTN1 o TTG1, 11p15)
t(11;14)(p13;q11)	LMO2 (RBTN2 o TTG2, 11p13)
14q32	TCL1
19p13,	LYL1
t(7;19)(q35;p13)	
t (8;14)(q24;q32)	MYC/IG
t(10;14)(q24;q11), t(7;10)(q35;q24)	TLX1 (HOX11)
inv(7)(p15q34), t(7;7)(p15;q34), t(7;14)(p15;q11)	HOXA@ cluster
t(6;7)(q23;q34)	MYB

posterior a la fase de inducción a la remisión, y hace parte de todos los protocolos de manejo de LLA especialmente para pacientes de alto riesgo. El uso de metrotexate es el tipo de quimioterapia más común en los protocolos de manejo, este factor es importante en la quimioterapia de mantenimiento¹².

Vías de señalización celular intervinientes en el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda infantil

La caracterización molecular de las muestras obtenidas de pacientes con LLA de alto riesgo ha permitido establecer alteraciones en los mecanismos de señalización intracelular que pueden promover la resistencia a la terapia convencional. La identificación de biomarcadores moleculares relevantes y las terapias dirigidas ha provisto de más herramientas de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad¹.

La terapia molecular dirigida a anomalías genéticas específicas expresadas por las células leucémicas y la comprensión de las vías de señalización afectadas ha ido surgiendo en la LLA. Las leucemias agudas son el cáncer más común de los niños, adolescentes y adultos jóvenes; estas enfermedades se caracterizan por una tremenda variabilidad clínica, por lo que es necesaria la búsqueda continua de predictores precisos de pronóstico. El uso de los algoritmos internacionales basados en las características clínicas, respuesta al tratamiento y análisis moleculares permiten establecer el riesgo de recaída en pacientes diagnosticados.

Los análisis moleculares de los pacientes con LLA de alto riesgo han permitido comprender las vías de señalización celular implicadas en la desregulación de la proliferación y supervivencia celular y por tanto la resistencia a la terapia convencional que puede estar asociada. La identificación de biomarcadores moleculares relevantes y terapias dirigidas, incluyen los retos en futuros ensayos clínicos³. Para las leucemias agudas pediátricas, los determinantes moleculares de riesgo aún no se han definido por completo, y las terapias diana permanecen en las primeras etapas de descubrimiento.

Las vías de señalización molecular que interactúan en el proceso de hematopoyesis son múltiples y la desregulación en uno o más puntos puede ser determinante en el desarrollo de LLA. De la misma manera, el efecto que ejercen las translocaciones puede desencadenar la expresión aberrante de las enzimas que regulan el proceso de señalización intracelular.

La determinación de biomarcadores asociados con el pronóstico y tratamiento de LLA en la última década ha sido amplia como es el caso de la aplicación de inhibidores de cinasas del gen *BCR/ABL* empleado como blanco molecular en pacientes que expresan el cromosoma Philadelphia (Ph+LLA); este se manifiesta con una prevalencia del 5% en niños y 30% en adultos^{11,15}. Así mismo se ha descrito el promotor de señalización de supervivencia y proliferación celular *ErbB* y la isoforma *ErbB2* que se expresa en linfoblastos de células B y su estado fosforilado está sobre expresado en pacientes Ph+LLA; que en presencia de los inhibidores canertinib y lapatinib promueve la señalización apoptótica^{12,16}.

Por otro lado, está descrita la glicógeno sintetasa cinasa (GSK-3), de la familia de las serina/tirosina cinasas,

identificada inicialmente en músculo esquelético, donde participa en la culminación de la síntesis de glucógeno. La sobreexpresión de *GSK-3* se ha demostrado en desórdenes metabólicos y alteraciones de los procesos de diferenciación y proliferación de células madre hematopoyéticas¹². Han sido reportadas dos isoformas de *GSK-3*: la primera de 51 kDa (*GSK-3 α*) y la segunda de 47 kDa (*GSK-3 β*).

El desarrollo de LLA al igual que otras neoplasias malignas hematológicas también ha demostrado su asociación con la expresión aberrante de moléculas activadoras de la vía de *JAK-STAT*, incluyendo mutaciones de *JAK1* y *JAK2*^{17,18}, estas efectoras de la regulación intracelular de los procesos de proliferación y supervivencia. Se ha descrito la asociación entre estas mutaciones en *JAK* y la sobreexpresión de *CRLF2* en pacientes con leucemia refractaria; aquí se han obtenido resultados favorables tras el suministro de un inhibidor de *JAK*.

Las alteraciones en las vías de señalización *PI3K-AKT* y *Ras-MAPK* en neoplasias hematológicas han sido también evaluadas en diferentes poblaciones; de allí su papel determinante en las terapias dirigidas¹⁹. La diana de rapamicina en células de mamífero (*mTOR*) implicada en el control del inicio de la transcripción y la inhibición de complejos TOR se ha mostrado eficaz en el tratamiento de LLA en población pediátrica^{20,21}.

Glucógeno sintetasa cinasa-3b: posible diana terapéutica en leucemia linfoblástica aguda

El papel determinante de la glucógeno sintetasa cinasa-3b (*GSK-3 β*) en la regulación positiva de la actividad del factor nuclear kappa B (*FN-kB*) y la inducción apoptótica de la célula maligna se ha mostrado como un importante campo de exploración. Los mecanismos intracelulares dependientes de la expresión de *GSK-3 β* están asociados con las respuestas celulares de supervivencia y proliferación celular en LLA. En modelos celulares el tratamiento con inhibidores de *GSK-3 β* ; pequeñas moléculas sintéticas que compiten por un sitio de unión a ATP ha sido efectivo para favorecer la apoptosis de las células blásticas obtenidas de aspirado de Médula ósea. El uso de inhibidores sintéticos también ha demostrado excelentes resultados en el trasplante de células mononucleares en modelos murinos en términos de tolerancia inmunológica, grado de maduración, activación y diferenciación celular.

El uso de inhibidores de *GSK-3 β* en cultivos celulares permite entrever su utilidad como diana terapéutica potencial no solo en neoplasias hematológicas, sino también en otros procesos metabólicos. La inhibición selectiva de *GSK-3 β* podría reducir la probabilidad de rechazo de trasplante de células mononucleares de médula ósea.

La inhibición de la *GSK-3 β* reduce la vía de activación de *FN-KB*, conduciendo a la supresión de la expresión de un gen *FN-KB*-regulado y la promoción de la apoptosis en todas las células *in vitro*. La importancia de implementar terapias moleculares dirigidas contra las anomalías genéticas que desencadenan el proceso de multiplicación de células leucémicas y las vías de señalización afectadas ha ido surgiendo en la leucemia linfoblástica aguda infantil. Las metodologías basadas en el aislamiento por centrifugación en gradiente de densidad de los aspirados de médula ósea para obtener

células mononucleares ha sido empleada para detectar las concentraciones de *GSK-3 β* mediante inmunofluorescencia, además del tratamiento de las mismas en cultivos celulares primarios con inhibidores de *GSK-3 β* *in vitro* donde se evidenció el papel regulador de estos sobre la actividad transcripcional de *NF-kB* e inducción de apoptosis detectada por Anexina V-PE/7-AAD en citometría de flujo de doble tinción. Las concentraciones de *GSK-3 β* se acumularon significativamente en los núcleos de todas las células y la muerte celular inducida por la inhibición de *GSK-3 β* fue mediada por una regulación a la baja de la actividad transcripcional de *FN-kB* p65. La inhibición de *GSK-3 β* disminuyó significativamente la expresión de la *NF-kB*, sugiriendo que es una posible diana terapéutica en el tratamiento de la LLA pediátrica²².

GSK-3 regula por diferentes vías de señalización la expresión del factor de crecimiento y afecta a una amplia gama de procesos fisiológicos, además de ser un componente clave en el proceso de señalización de la insulina y de *Wnt*. Para este caso, se determinó la relación entre las vías de activación y señalización dependientes de las concentraciones de *GSK-3*; la vía de señalización de la insulina ejerce una acción específica sobre la actividad de la glucógeno sintetasa total, pero no tiene influencia en el nivel de expresión de la subunidad beta-catenina. En contraste, *Wnt* aumenta la expresión citosólica de la subunidad beta-catenina pero no de la actividad de glucógeno sintetasa total; mediado por un mecanismo diferente a la regulación por fosforilación del residuo serina 9 terminal de *GSK-3 β* . La conformación de un complejo axina-conductina-*GSK-3 β* puede aumentar la expresión de *Wnt* a través de diferentes mecanismos y esta activación tiene gran importancia teniendo en cuenta el papel de *Wnt* en la carcinogénesis y mecanismos de transducción de señal²³.

Igualmente, ha sido comprobado en modelos celulares que la glicógeno sintetasa cinasa (*GSK-3 β*) promueve mediante fosforilación la activación en p70 de la proteína ribosomal S6 quinasa 1 (*S6K1*) que desempeña un papel clave en el crecimiento y la proliferación celular mediante la regulación de sensibilidad a la insulina, el metabolismo, la síntesis de proteínas, y el ciclo celular. Por lo tanto, la desregulación de *S6K* contribuye a la progresión de la diabetes tipo 2, la obesidad, el envejecimiento y el cáncer. Teniendo en cuenta la importancia biológica y clínica de *S6K1* es importante conocer los procesos de activación mediado por *GSK-3 β* en la regulación su actividad, ya que es un importante regulador de la proliferación celular y el crecimiento. Los resultados proporcionados establecen la necesidad del desarrollo y uso de fármacos dirigidos a *GSK-3 β* para el tratamiento de enfermedades como la diabetes, el cáncer y otras relacionadas con la edad que están vinculados a la regulación inadecuada de *S6K1*²⁴.

El papel determinante de la *GSK-3 β* ha permitido su inclusión en múltiples investigaciones para determinar la perspectiva farmacológica; teniendo en cuenta que funciona como un intermediario de un importante número de vías de señalización incluyendo insulina/*PI3* cinasa y la ruta de *Wnt*^{24,25}.

La inhibición de *GSK-3 β* , por ejemplo, con litio, o por la fosforilación a través de la activación de las vías de señalización generalmente tiene un efecto apoptótico. La mayoría de los blancos de *GSK-3 β* son factores de

transcripción (*catenina*, *C-Jun*, *HSF-1*, *CREB*) y los elementos del citoesqueleto (*Tau*, *MAP1B*) y participan en procesos metabólicos determinantes en el organismo. A nivel intracelular *GSK-3 β* puede ser inhibida por al menos cinco mecanismos diferentes, que son de importancia crítica para el desarrollo de nuevos inhibidores²⁶.

La activación de *GSK-3* se realiza por fosforilación como es el caso de las enzimas de este orden; varias cascadas de señalización activan cinasas inhibitorias directamente por fosforilación de un regulador serina N-terminal denotado como Ser9 (S9) de *GSK-3 β* que constituye el principal mecanismo de regulación de expresión. La activación de los receptores de proteína G acoplados (GPCR) ligados a las proteínas G heterotriméricas (subunidades α , β y γ) activan la fosfolipasa-C β (PLC β) y provocan la hidrólisis de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato [PI (4, 5) P2] a dos segundos mensajeros; inositol trifosfato (IP3), que aumenta las concentraciones de calcio intracelular, y diacilglicerol (DAG). Estos mensajeros inducen la activación de la proteína cinasa C (PKC) capaz de fosforilar a Ser9 de *GSK-3 β* . Del mismo modo, la unión del ligando de GPCR acoplado a proteína G activa la adenilato ciclasa (AC) para producir AMP cíclico y conduce a la activación de la proteína cinasa A (PKA), que también puede fosforilar Ser9 de *GSK-3 β* ²⁷.

Del mismo modo, se ha descrito la vía de señalización que resulta en la fosforilación de serina de *GSK-3 β* iniciada por la activación de los receptores de la tirosina cinasa, tales como el receptor de insulina (IR) (IRS, sustrato del receptor de insulina). La activación secuencial de fosfoinosítido 3-cinasa (PI3), 3'-cinasa dependiente de fosfoinosítido 1 (PDK1), y la proteína cinasa *Akt*, que fosforila Ser9 en *GSK-3 β* es la activación subsecuente²⁷.

La reactivación de *GSK-3 β* está mediada por proteínas fosfatasa específicas (PTasa). Varios sustratos de *GSK-3 β* se encuentran en estado pre-fosforilado con la adición de una serina o treonina en el sitio de consenso para la fosforilación de sustratos previamente marcados; lo que proporciona un mecanismo de regulación adicional que controla la acción de *GSK-3 β* , ya que las vías de señalización deben fosforilar sus sustratos antes de que la *GSK-3 β* pueda hacerlo. La preferencia de *GSK-3 β* de fosforilar sustratos que han sido pre-fosforilados (o cebados), y la inhibición de la actividad de *GSK-3 β* por la fosforilación de serina N-terminal, son a la vez causadas por la presencia de un bolsillo de unión a fosfato en la *GSK-3 β* ²⁷.

Los inhibidores de *GSK-3 β* se han convertido en una de las más poderosas herramientas en la síntesis de fármacos para el tratamiento de los procesos fisiopatológicos en los que la enzima es un factor desencadenante. La mayoría de los inhibidores son pequeñas moléculas sintéticas que compiten por un sitio de unión a ATP²⁵⁻²⁷.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Winter SS. Pediatric acute leukemia therapies informed by molecular analysis of high-risk disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:366-73.
2. Lacayo NJ, Meshinchi S, Kinnunen P, et al. Gene expression profiles at diagnosis in de novo childhood AML patients identify FLT3 mutations with good clinical outcomes. *Blood*. 2004;104(9):2646-54.
3. Bader-Meunier B. Childhood myelodysplastic syndromes. *Pathol Biol (Paris)*. 2002;50(4):275-7.
4. Campbell K, Gerscher S, Siclair L. Childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukaemia Research Fund*. 2001.
5. Pacheco C, Lucchini G, Valsecchi MG, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Nicaragua: long-term results in the context of an international cooperative program. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(5):827-32.
6. Harrison CJ. Targeting signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia: new insights. *ASH Education Book*. 2013;(1):118-25.
7. Lassaletta A. Leucemias. *Leucemia linfoblástica aguda*. *Pediatr Integral*. 2012;XVI(6):453-62.
8. Instituto Nacional de Salud Pública, validado por el Consejo de Salubridad General, los Institutos Nacionales de Salud y la Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía clínica y esquema de tratamiento. México, D.F: Seguro Popular; p. 1-31.
9. Wheeler KA, Richards SM, Bailey CC, et al. Bone marrow transplantation versus chemotherapy in the treatment of very high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in first remission: results from Medical Research Council UKALL X and XI. *Blood*. 2000;96(7):2412-8.
10. Waber DP, Carpentieri SC, Klar N, et al. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(3):206-13.
11. Borowitz MJ, Devadas M, Hunger SP, et al., Children's Oncology Group. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477-85.
12. Ross ME, Mahfouz R, Onciu M, et al. Gene expression profiling of pediatric acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2004;104(12):3679-87.
13. Linka Y, Ginzl S, Krüger M, et al. The impact of TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) expression in precursor B cells and implications for leukaemia using three different genome-wide screening methods. *Blood Cancer J*. 2013;3(03):e151.
14. Roganovic J, Guenova M, Fuchs O, et al. *Leukemia*. Moscow: INTECH; 2015.
15. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100(1):52-8.
16. Mullighan CG, Phillips LA, Su X, et al. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science*. 2008;322(5906):1377-80.
17. Cario G, Zimmermann M, Romey R, et al. Presence of the P2RY8-CRLF2 rearrangement is associated with a poor prognosis in non-high-risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Blood*. 2010;115(26):5393-7.
18. Bercovich D, Ganmore I, Scott LM, et al. Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. *Lancet*. 2008;372(9648):1484-92.
19. Lee-Sherick AB, Linger RM, Gore L, et al. Targeting paediatric acute lymphoblastic leukaemia: novel therapies currently in development. *Br J Haematol*. 2010;151(4):295-311.

20. Hidalgo M, Rowinsky EK. The rapamycin-sensitive signal transduction pathway as a target for cancer therapy. *Oncogene*. 2000;19(56):6680–6.
21. Avellino R, Romano S, Parasole R, et al. Rapamycin stimulates apoptosis of childhood acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood*. 2005;106(4):1400–6.
22. Hu Y, Gu X, Li R, et al. Glycogen synthase kinase-3 β inhibition induces nuclear factor- κ B-mediated apoptosis in pediatric acute lymphocyte leukemia cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:154.
23. Ding VW, Chen RH, McCormick F. Differential regulation of glycogen synthase kinase 3 β by insulin and Wnt signaling. *J Biol Chem*. 2000;275(42):32475–81.
24. Shin S, Wolgamott L, Yu Y, et al. Glycogen synthase kinase (GSK)-3 promotes p70 ribosomal protein S6 kinase (p70S6K) activity and cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(47):E1204–13.
25. Dann SG, Selvaraj A, Thomas G. mTOR Complex1-S6K1 signaling: at the crossroads of obesity, diabetes and cancer. *Trends Mol Med*. 2007;13(6):252–9.
26. Gould TD, Quiroz JA, Singh J, et al. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Mol Psychiatry*. 2004;9(8):734–55.
27. Jope RS, Johnson GV. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends Biochem Sci*. 2004;29(2):95–102.