



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer



Francisco Alejandro Lagunas-Rangel*

Laboratorio de Marcadores Moleculares Oncológicos, Maestría en Ciencias de la Salud, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas «Dr. Ignacio Chávez», Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, México

Recibido el 19 de febrero de 2016; aceptado el 1 de mayo de 2016
Disponible en Internet el 6 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Leucemia mieloide aguda;
Mutación;
Pronóstico;
Citogenética;
Genética;
Marcador

KEYWORDS

Acute myeloid leukaemia;
Mutation;
Prognosis;
Cytogenetic;
Genetic;
Marker

Resumen La leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo de trastornos hematológicos malignos de progresión rápida, fenotípica y genéticamente heterogéneos, los cuales se caracterizan por la proliferación clonal desregulada de células inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse normalmente. El proceso de transformación leucémica, o leucemogénesis, es un proceso complejo en múltiples pasos, resultante de la acumulación de mutaciones que modifican en algún punto su sistema de señalización celular. Gracias al estudio de las bases genético-moleculares de las diferentes mutaciones que acompañan a la LMA, la humanidad ha comprendido, aunque no completamente, los efectos que desempeñan estas sobre procesos clave como proliferación, diferenciación y apoptosis celular. En el presente trabajo se hace una revisión de los diferentes mecanismos que intervienen en el proceso de carcinogénesis, haciendo uso de la LMA como modelo debido a su gran variabilidad genético-molecular, haciendo énfasis en las principales afectaciones citogenéticas y genéticas reportadas.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Acute myeloid leukaemia. An overview of the molecular mechanisms of cancer

Abstract Acute myeloid leukemia (AML) is a group of haematological diseases, phenotypic an genetically heterogeneous, characterised by clonal expansion of myeloid precursors with a decreased capacity of differentiation. The process of leukaemic transformation or leukaemogenesis is a complex multi-step process arising from the accumulation of mutations that modify somewhere the cell signalling system. By studying the molecular basis in different mutations associated with AML, we have began to understand, but not completely, the effects that these play on key processes, such as proliferation, differentiation, and cell survival. In this paper

* Av. Rafael Carrillo esq. Dr. Salvador González Herrejón, Col. Cuauhtémoc, C.P. 58020, Morelia, Michoacán, México. Tel.: +443 3 12 00 14; Cel. 443 237 42 93.

Correo electrónico: alejandro.lagunas_30@hotmail.com

a review is presented on the different mechanisms involved in the process of carcinogenesis, using AML as a model, because it has a large genetic and molecular variability, emphasising the main cytogenetic and genetic damage reported.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La producción normal de células sanguíneas —hematopoyesis— es un proceso complejo a través del cual células germinativas hematopoyéticas (CGH) proliferan y se diferencian dando lugar a los distintos tipos de células maduras circulantes (eritrocitos, plaquetas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos, entre otros)¹. Las CGH tienen 2 propiedades esenciales que se requieren para el mantenimiento de la hematopoyesis: la pluripotencialidad y la capacidad de autorrenovación. La pluripotencialidad se refiere a la capacidad de una sola CGH para generar todas las células hematopoyéticas maduras, mientras que la capacidad de autorrenovación describe la característica de generar células hijas con las mismas propiedades que su progenitor. Cuando una CGH se divide, al menos una de las células hijas debe autorrenovarse para evitar la depleción de células germinativas².

Los tumores de origen hematopoyético se asocian a menudo con mutaciones que bloquean la maduración de la célula progenitora o que anulan su dependencia de los factores de crecimiento³. El proceso de transformación leucémica o leucemogénesis es un proceso complejo en múltiples pasos, resultante de la acumulación de mutaciones que modifican en algún punto su sistema de señalización celular (receptor, segundo mensajero, proteína efectora o factor de transcripción) (fig. 1)⁴. El efecto neto de estas perturbaciones es una expansión clonal no regulada y alteraciones de los procesos de muerte celular y diferenciación, de tal manera que la CGH se transforma en lo que se ha denominado como célula madre leucémica⁵.

En el presente trabajo se hace una revisión de los diferentes mecanismos que intervienen en el proceso de carcinogénesis, haciendo uso de la leucemia mieloide aguda como modelo debido a su gran variabilidad genético-molecular y poniendo énfasis en las principales afectaciones citogenéticas y genéticas reportadas.

Generalidades de la leucemia mieloide aguda

El término «leucemia mieloide aguda» (LMA) se refiere a un grupo de trastornos hematológicos malignos de progresión rápida, fenotípica y genéticamente heterogéneos, los cuales se caracterizan por la proliferación clonal desregulada de células inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse normalmente⁶.

La LMA representa del 15 al 20% de las leucemias agudas en niños y el 80% en adultos. La LMA es la forma predominante de leucemia en el periodo neonatal y adulto, pero representa una pequeña proporción de casos durante la

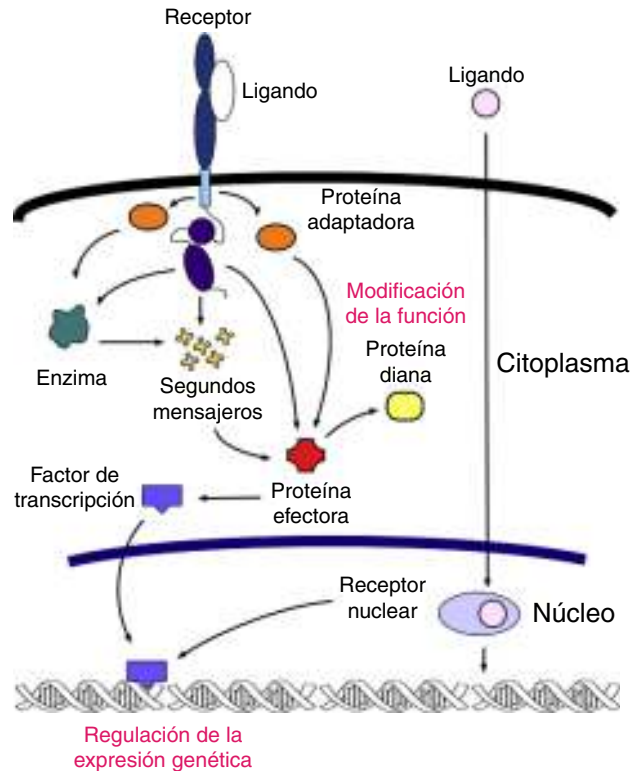


Figura 1 Esquema general del sistema de señalización celular. Existen varios sistemas de traducción de señales dentro de la célula, pero las características generales son comunes en todos: una señal (ligando) interactúa con un receptor y lo activa; el receptor activado se relaciona con la maquinaria celular produciendo una segunda señal que desemboca en un cambio en los patrones de expresión genética o en la actividad funcional de otras proteínas. La modificación de la actividad metabólica es el principal blanco que sufre cambios en este sistema.

infancia y la adolescencia. El rango de incidencia es aproximadamente 1.5 por 100,000 en niños menores de un año de edad, decrece a 0.4 por 100,000 en niños de edades entre 5 y 9 años, posteriormente se incrementa gradualmente a aproximadamente 1 por cada 100,000 personas hacia los 25 años de edad, y finalmente comienza a incrementarse exponencialmente hasta aproximadamente a 25 por 100,000 personas en octogenarios⁷.

Esta leucemia surge como resultado de la transformación de precursores hematopoyéticos a través de la adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas que bloquean la diferenciación celular y confieren ventajas proliferativas y de supervivencia^{4,8}. Estos eventos

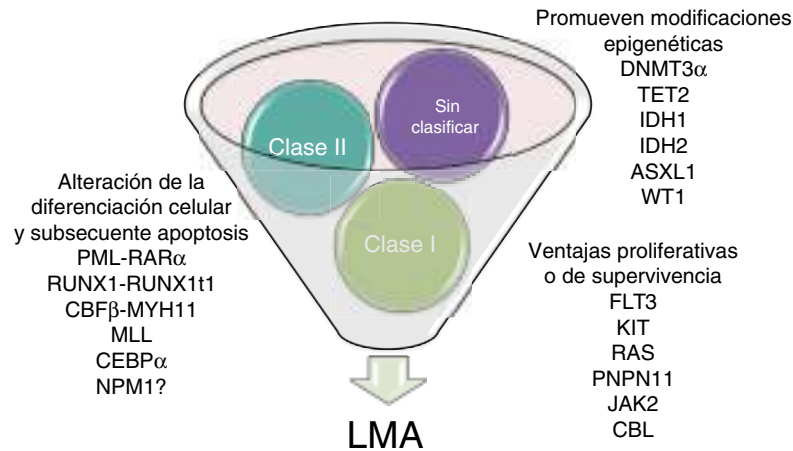


Figura 2 Modelo de cooperación entre mutaciones asociadas a la aparición de LMA. El modelo de los 2 *hits* hipotetiza que la LMA es consecuencia de la colaboración entre al menos 2 tipos de mutaciones. Las mutaciones de clase I confieren ventajas proliferativas o de supervivencia, mientras que las mutaciones de clase II alteran los procesos de diferenciación celular y apoptosis. Actualmente se conocen diversas mutaciones que por no adecuarse a ninguna de las 2 clases se encuentran sin clasificar; sin embargo, estas principalmente promueven modificaciones epigenéticas.

oncogénicos claves son a menudo clasificados de acuerdo al modelo de los 2 *hits* propuesto por Gilliland en el 2001. Este modelo supone que para el desarrollo de una LMA se deben asociar al menos 2 tipos de mutaciones: las mutaciones de clase I, que activan vías que confieren ventajas proliferativas o de supervivencia, y las mutaciones de clase II, que afectan los procesos de diferenciación celular y apoptosis. Sin embargo, recientemente, con los estudios de secuenciación masiva, se ha identificado otro grupo de mutaciones que no caen dentro de estas categorías, por lo que se encuentran sin clasificar, pero principalmente incluyen genes implicados en modificaciones epigenéticas (fig. 2)⁹⁻¹¹.

La base de la leucemogénesis subyace en el daño genético no letal, y en el caso de LMA existen una gran variedad de factores que contribuyen a su desarrollo; sin embargo, los más importantes son la exposición a radiaciones ionizantes, altas concentraciones de benceno, agentes quimioterapéuticos e inhalación crónica de humo de cigarro. Estos agentes exógenos tienen la capacidad de producir daños en el ADN por diferentes mecanismos, pero principalmente mediante daño oxidativo¹²⁻¹⁶. Además, la obesidad es un factor endógeno que incrementa el riesgo; el mecanismo preciso aún es incierto, sin embargo se sugiere que la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, los elevados niveles de leptina, bajos niveles de adiponectina y el acortamiento de los telómeros encontrados en estos pacientes están relacionados^{17,18}. Por otro lado, la LMA puede desarrollarse como progresión de otro trastorno clonal de las CGH, resultado de la inestabilidad genómica y la adquisición de mutaciones adicionales⁷. Los principales ejemplos subyacen en las neoplasias mieloproliferativas (NMP), en las cuales aumenta la producción de uno o más tipos de células sanguíneas, y los síndromes mielodisplásicos (SMD), que se destacan por presentar defectos en la maduración que se asocian a una hematopoyesis ineficaz². En el primer caso, las NMP se caracterizan por la presencia de proteínas tirosina cinasa mutadas cuantitativamente activadas, o bien afectaciones en la señalización por los efectores río abajo, lo

cual ejemplifica perfectamente mutaciones de clase I. Por su parte, los SMD muestran defectos en factores de transcripción claves para la diferenciación hematopoyética normal y en moduladores de la apoptosis, que asemejan mutaciones de clase II⁹. De esta manera, ambas patologías presentan un primer *hit*, lo que las hace susceptibles de desarrollar LMA si son sometidas a una segunda mutación.

Caracterización genético-molecular

La clasificación de la LMA fue por mucho tiempo basada en la morfología (clasificación Francesa-Americana-Británica [FAB]) (tabla 1A) y el inmunofenotipo. Las primeras pruebas de la base genética de la LMA provienen del análisis citogenético, en el cual se detectaron cambios a nivel cromosómico como translocaciones, deleciones, inserciones, inversiones, monosomías, trisomías, poliploidías y otras aberraciones. Generalmente una o más anomalías citogenéticas son encontradas en aproximadamente el 55% de los pacientes con LMA, y debido a esto configuran un fuerte factor pronóstico dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 1B)¹⁹.

Actualmente, los resultados citogenéticos permiten estratificar a los pacientes con LMA en 3 clases —favorable, intermedio y desfavorable— de acuerdo con el pronóstico clínico que se reporta en la bibliografía. De esta manera, los pacientes con t(8;21)(q22;q22) [RUNX1/RUNX1T1], inv(16)(p13q22) [CBFB/MYH11] y t(15;17)(q24;q21) [PML/RARA] tienen un pronóstico favorable con buena respuesta al tratamiento y remisiones completas. Por otra parte, los pacientes con t(9;11)(p22;q23) [MLLT3/MLL] se consideran con pronóstico intermedio, y en los pacientes con t(6;9)(p23;q34) [DEK/NUP214], inv(3)(q21q26) [RPN1/EVI1] y t(1;22)(p13;q13) [RBM15/MKL1] el pronóstico clínico es adverso debido a la agresividad del padecimiento y la baja respuesta al tratamiento. Estas alteraciones citogenéticas producen genes de fusión que codifican proteínas aberrantes con propiedades funcionales alteradas^{20,21}.

Tabla 1 Sistemas de clasificación de Francesa-Americana-Británica (FAB) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**A. Clasificación de la leucemia mieloide aguda (FAB)**

- M0. Leucemia mieloide aguda sin diferenciación
- M1. Leucemia mieloide aguda con diferenciación mínima
- M2. Leucemia mieloide aguda con diferenciación
- M3. Leucemia promielocítica aguda hipergranular o típica
- M3v. Leucemia promielocítica aguda hipogranular
- M4. Leucemia mielomonocítica aguda
- M4v. Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia en médula ósea
- M5. Leucemia monocítica aguda
- M6. Eritroleucemia
- M7. Leucemia megacariocítica aguda

B. Clasificación de la leucemia mieloide aguda (OMS)*Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes*

- Leucemia mieloide aguda con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
- Leucemia mieloide aguda con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
- Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
- Leucemia mieloide aguda con t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
- Leucemia mieloide aguda con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
- Leucemia mieloide aguda con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
- Leucemia mieloide aguda (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
- Leucemia mieloide aguda con mutaciones en NPM1
- Leucemia mieloide aguda con mutaciones en CEBPA

Leucemia mieloide aguda relacionada con cambios mielodisplásicos

- Relacionada al tratamiento de neoplasias mieloides*
- Leucemia mieloide aguda, sin ningún otra especificación*

La caracterización genético-molecular de estas anomalías citogenéticas recurrentes reveló que de manera directa o indirecta interferían con el desarrollo y la homeostasis de las células sanguíneas normales. Así mismo, al identificarse los puntos de corte en estos rearrreglos se logró identificar los genes afectados, la creación de genes de fusión y los productos anormales generados (proteínas quiméricas)²². En la mayor parte de estas modificaciones, al menos uno de los genes involucrados codifica un factor de transcripción; así, la proteína quimérica posee cualidades reguladoras de la transcripción, pudiendo activar o silenciar genes interactuando con diversos promotores, *enhancers* o *silencers*, o bien regulando la interacción entre las histonas y el ADN²¹. La interacción de las histonas con el ADN dentro de los nucleosomas puede modificarse al ocurrir reacciones en las colas de estas proteínas; por ejemplo, si algunos residuos lisina son acetilados, el grupo acetilo reduce la carga positiva de las histonas, lo que ocasiona que se desestabilice la relación con el ADN, con lo que tanto los factores de transcripción como la maquinaria de transcripción tendrán acceso a las secuencias reguladoras de la expresión genética. Por

su parte, la metilación de las histonas no modifica la carga de estas, aunque sí altera su basicidad e hidrofobicidad, incrementando así su afinidad por moléculas aniónicas como el ADN, y de esta manera produce la compactación de la cromatina y el silenciamiento genético²³.

Mutaciones citogenéticas

Gracias al estudio de las diferentes mutaciones que acompañan a la LMA, la humanidad ha comprendido, aunque no completamente, el papel que desempeñan estos genes críticos. En el caso de la t(8;21)(q22;q22) e inv(16)(p13q22), cuyos productos de fusión son RUNX1/RUNX1T1 y CBFβ/MYH11, respectivamente, se encuentran involucradas proteínas de la familia de factores de transcripción de unión nuclear (*core binding factors* [CBF]), los cuales son requeridos en la ontogenia hematopoyética y son reguladores claves en diversos pasos de la hematopoyesis. La familia CBF consiste de 3 subunidades CBFA de unión al ADN (RUNX1, RUNX2 y RUNX3) y una subunidad común, CBFβ, que no tiene interacción con el ADN pero incrementa la afinidad de las otras subunidades por este. Aunque los mecanismos por los cuales estos genes de fusión contribuyen a la patogénesis de la leucemia no son completamente comprendidos, se ha encontrado una actividad inhibitoria dominante sobre los genes blanco del complejo CBF silvestre, a través del reclutamiento del complejo correpresor nuclear. Fenotípicamente, la t(8;21)(q22;q22) se encuentra asociada predominantemente a la LMA con maduración (subtipo M2 de la FAB), mientras que la inv(16)(p13q22) tiene relación con la LMA mielomonocítica con eosinofilia (subtipo M4v de la FAB). Afectaciones en el gen KIT se encuentran asociadas como mutaciones secundarias^{20,24}.

Por su parte, la t(15;17)(q24;q21) es característica de la LMA promielocítica (LPA, subtipo M3 de la FAB) tanto de la variante hipergranular como de la microgranular (dependiendo del tamaño y de la cantidad de los gránulos azurófilos presentes en los promielocitos). Involucra la fusión de los genes PML, un factor de transcripción y supresor tumoral que regula la progresión del ciclo celular e induce la muerte celular, y RARA, receptor nuclear de ácido retinoico α que se une a los elementos de respuesta a ácido retinoico en los promotores de muchos genes, originando el gen de fusión PML/RARA. Normalmente, RARA se une con el receptor retinoico X formando un heterodímero, el cual actúa como represor transcripcional reclutando al complejo correpresor nuclear histona desacetilasa, facilitando así el ensamblaje de los nucleosomas y el silenciamiento de varios promotores. La unión de su ligando (ácido retinoico) ocasiona un cambio conformacional que resulta en la activación transcripcional de genes requeridos para la diferenciación de los promielocitos. PML/RARA reprime a los promotores blanco de la cadena de señalización de la misma manera que RARA cuando no se encuentra unido a su ligando; sin embargo, a diferencia de la variante silvestre, requiere una mayor concentración del ligando para que esta represión sea eliminada, debido a que mantiene una interacción más estable con el complejo correpresor, así como con algunas metilasas como DNMT1 y DNMT3a. Además, PML/RARA tiene importantes efectos sobre la apoptosis debido a que

interfiere de manera dominante negativa con la función del PML silvestre y su regulación de p53. De esta manera, los defectos en la apoptosis permiten la activación oncogénica y la persistencia de la inestabilidad genómica. La mayoría de los pacientes con LPA son sensibles al tratamiento con ácido transretinoico, que permite la transcripción del ADN y, por consiguiente, la maduración celular. Mutaciones secundarias involucran principalmente a FLT3^{20,21,25,26}.

La t(9;11)(p22;q23) involucra a los genes MLLT3 y MLL, y usualmente se asocia a leucemias con características monocíticas como LMA monocítica (subtipo M4 de la FAB) y LMA mielomonocítica (subtipo M5 de la FAB). El gen de fusión MLLT3-MLL es el rearrreglo más común en LMA del gen MLL (aunque existen otros rearrreglos menos comunes), el cual codifica una proteína histona metiltransferasa que, al asociarse con complejos proteicos, regula la transcripción a través del remodelamiento de la cromatina. MLL es un regulador positivo de la expresión de los genes HOX, factores de transcripción que participan en el desarrollo de múltiples tejidos, incluyendo el sistema hematopoyético. Los rearrreglos de MLL tienen varios mecanismos para activar la expresión leucemogénica; en el caso de MLLT3-MLL, donde existe la pérdida del dominio de metilación de histonas H3K4 por parte de MLL, la región correspondiente a MLLT3 contiene dominios para el control transcripcional, interactúa con DOT1L, otra histona metiltransferasa que metila el residuo lisina 79 en la histona 3 (H3K79), y con MEN1, factor transcripcional que se une a diversos promotores, provocando así el incremento de la transcripción de los genes HOX, lo que conlleva la proliferación celular y permite reactivar, en al menos algunos aspectos, la capacidad celular de autorrenovación^{20,27,28}.

La translocación balanceada t(6;9)(p23;q34), con el gen de fusión DEK/NUP214 como marcador, se presenta en LMA con o sin características monocíticas y a menudo asociada con basofilia y displasia multilineaje, principalmente se relaciona con LMA con maduración (subtipo M2 de la FAB) y LMA mielomonocítica (subtipo M4 de la FAB), aunque se puede presentar en algunos otros fenotipos. DEK/NUP214 codifica una proteína nucleoporina que actúa como factor de transcripción aberrante, y además altera el transporte nuclear por unirse a factores de transporte solubles. Adicionalmente se pueden presentar mutaciones en FLT3 como alteraciones complementarias²⁰.

La inv(3)(q21q26) involucra al gen EVI1, un factor de transcripción que presenta un patrón de expresión específico en CGH, el cual resulta esencial regulando el proceso de autorrenovación. Notablemente, EVI1 regula a factores de transcripción como GATA2, PBX1 y PLM, puede realizar modificaciones epigenéticas para silenciar ciertos genes por interactuar con histona desacetilasas y enzimas modificadoras de la cromatina, así como activar otros genes asociados a acetiltransferasas. RPN1 actúa como *enhancer* de la expresión de EVI1, con lo que el gen de fusión RPN1/EVI1 produce un incremento de la proliferación y bloquea la diferenciación celular, induciendo la transformación leucémica. Puede presentar cualquier patrón morfológico, a excepción de LPA, pero comúnmente se presenta como LMA sin maduración (subtipo M1 de la FAB), LMA mielomonocítica (M4) y LMA megacarioblástica (subtipo M7 de la FAB)^{20,29}.

La última anomalía citogenética recurrente en LMA es la t(1;22)(p13;q13), la cual presenta como marcador al gen

de fusión RBM15/MKL1, donde se unen el motivo de unión al ARN de RBM15 con el motivo de unión al ADN involucrado en la remodelación de la cromatina de MKL1. Este gen de fusión, por lo tanto, modula la remodelación de la cromatina, la diferenciación asociada a HOX, así como interfiere en algunas vías de señalización extracelular. Su fenotipo sugiere principalmente una LMA megacariocítica (subtipo M7 de la FAB)²⁰.

Mutaciones genéticas

Un grupo importante de pacientes (aproximadamente el 45%) con diagnóstico de LMA presentan un cariotipo normal. Estos pacientes se clasifican con un pronóstico clínico intermedio debido a que clínicamente no se tiene un marcador de referencia y su origen biológico aún es desconocido. Recientemente, con el desarrollo de metodologías de secuenciación masiva se han identificado nuevas mutaciones genéticas asociadas con la LMA. Algunos de los genes identificados incluyen a: KIT, FLT3, NPM1, CEBPA, RAS, WT1, BAALC, ERG, MN1, DNMT, TET2, IDH, ASXL1, PTPN11 y CBL. De todos ellos destacan los que afectan a los genes FLT3, NPM1 y CEBPA, porque se han asociado con la respuesta al tratamiento y el progreso de esta enfermedad^{7,8,10,20,30}.

En el 2008, la OMS publicó la actualización de la clasificación de neoplasias mieloides, siendo uno de los principales cambios en esta revisión la incorporación de las mutaciones en NPM1 y CEBPA como entidades dentro del grupo de LMA con anomalías genéticas recurrentes. La mutación en FLT3 no fue incluida como una entidad independiente debido a que esta se asocia con varias entidades; sin embargo, su significancia no debe ser subestimada, ya que su identificación en pacientes con cariotipo normal o con alguna anomalía cromosómica puede establecer el pronóstico de la leucemia²⁰.

El gen FLT3 codifica un receptor tipo tirosina cinasa (RTK) que juega un rol crítico en la hematopoyesis y el crecimiento celular, debido a que regula diversos procesos celulares como proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Normalmente reside en la membrana celular de manera monomérica, con una configuración que impide su activación^{31,32}. La mutación más común en FLT3 involucra una duplicación en tándem interna (ITD) entre los exones 14 y 15 en el dominio yuxtamembrana, la cual varía en longitud y posición de paciente a paciente³². Se ha sugerido que el cambio conformacional ocasionado por el segmento de la duplicación de FLT3-ITD es responsable de eliminar el impedimento estérico que normalmente bloquea la dimerización sin estimulación del ligando, exponiendo diversos sitios dentro de los dominios tirosina cinasa que inducen su autofosforilación^{10,31,32}. El principal impacto de FLT3-ITD es su asociación con altas cuentas blásticas, incremento del riesgo de recaída y disminución de la supervivencia. FLT3-ITD es especialmente frecuente en pacientes con cariotipo normal, t(15;17)(q22;q12) [PML-RARA] y t(6;9)(p23;q34) [DEK-NUP214]. Otras mutaciones asociadas ocurren en NPM1 y DNMT3a³¹⁻³⁴. En contraste con la proteína FLT3 silvestre, FLT3-ITD activa la vía STAT5 significativamente. La proteína STAT5 induce la expresión de genes como la ciclina D1, c-MYC y p21, los cuales son importantes para la proliferación celular. Por otra parte, las proteínas Pu.1 y CEBPA, involucradas

en la regulación de la diferenciación en células hematopoyéticas, son significativamente reprimidas, lo que sugiere su contribución en el bloqueo de la diferenciación^{10,31-33,35}. El segundo tipo común de mutación en FLT3 son mutaciones puntuales *missense* en el exón 20 del *loop* de activación en el dominio tirosina cinasa (TKD). Casi todas estas mutaciones involucran la sustitución de un aspartato por una tirosina en el codón 835 (D835Y) por una mutación puntual (GAT→TAT). El aspartato en la posición 835 pertenece al dominio aspartato-fenilalanina-glicina (DFG) del *loop* de activación, que juega un rol crítico en la prevención de la unión eficiente del ATP, pudiendo adoptar una forma cerrada (inactiva) o abierta (activa). Estas mutaciones producen un cambio conformacional en la proteína, perturbando el balance energético requerido para estabilizar la forma cerrada, eliminando su función autoinhibitoria que provoca su activación constitutiva. También se han identificado otras sustituciones, deleciones e inserciones dentro de este codón y otros aledaños^{10,31,36}.

NPM1 es una proteína que originalmente fue identificada como una fosfoproteína expresada en altos niveles en la región granular del nucléolo. NPM1 reside principalmente en el nucléolo, aunque se transporta rápidamente entre el núcleo y el citoplasma, lo que le lleva a tener parte en diversos procesos celulares, que incluyen el transporte de partículas prerribosomales y biogénesis de los ribosomas, la respuesta contra estímulos estresantes como radiación UV e hipoxia, el mantenimiento de la estabilidad genómica a través del control de la ploidía celular y la participación en procesos de reparación del ADN, la regulación de la transcripción a través del moldeamiento de los eventos

de condensación y descondensación de la cromatina; previene la agregación proteica en el nucléolo y participa en la regulación de la actividad y la estabilidad de supresores tumorales cruciales como p53 y ARF. En realidad NPM1 funciona como histona chaperona, capaz de realizar el ensamblaje de histonas y del nucleosoma, así como promover un incremento de la acetilación dependiente de la transcripción^{37,38}. Las mutaciones en el gen NPM1 son consistentemente heterocigotas, presentándose principalmente en el exón 12, con algunas pocas excepciones reportadas en el exón 11 y el exón 9. Aproximadamente 50 variantes genéticas han sido descritas, sin embargo en un 95% de los casos ocurren en la posición del nucleótido 960, siendo la mutación más común la duplicación de los nucleótidos TCTG en las posiciones 956 a 959, que es conocida como variante A. Independientemente de la variante de la mutación, todas ellas generan modificaciones en el extremo C terminal de la proteína, generando un dominio de exportación nuclear adicional rico en leucina, y segundo, la pérdida de los residuos aromáticos 288 y 290, que son cruciales para la localización nucleolar. Por esta razón, una de las características distintivas de las mutaciones en NPM1 es su sobreexpresión en el citoplasma de células leucémicas con LMA (NPM1c⁺)³⁹⁻⁴¹. Las mutaciones en NPM1 son muy estables, y la pérdida de la mutación generalmente se asocia con el cambio de cariotipo, de normal a anormal, y con una buena respuesta a la terapia y supervivencia a 5 años. La presencia de NPM1 se correlaciona significativamente con la presencia de FLT3-ITD; en contraste, las mutaciones en tándem dentro del gen MLL son usualmente excluyentes con NPM1. Fenotípicamente se asocia con LMA mielomonocítica

Tabla 2 Principales características de las anomalías genéticas recurrentes en la Leucemia mieloide aguda

Gen	Tipo de proteína	Clase de mutación	Cariotipo asociado	Fenotipo (FAB) comúnmente asociado	Pronóstico	Mutaciones adicionales asociadas
RUNX1-RUNX	Factor de transcripción	Clase II	t(8;21)(q22;q22)	M2	Bueno	Mutaciones en KIT
CBFB-MYH11	Factor de transcripción	Clase II	inv(16)(p13.1q22)	M4v	Bueno	Mutaciones en KIT
PML-RARA	Factor de transcripción	Clase II	t(15;17)(q22;q12)	M3	Bueno	Mutaciones en FLT3
MLL3-MLL	Remodelador de la cromatina	Clase II	t(9;11)(p22;q23)	M4 y M5	Intermedio	—
DEK-NUP214	Factor de transcripción y nucleoporina	Clase II	t(6;9)(p23;q34)	M2 y M4	Malo	Mutaciones en FLT3
RPN1-EVI1	Factor de transcripción	Clase I	inv(3)(q21q26.2)	M1, M4 y M7	Malo	—
RBM15-MKL1	Factor de transcripción	Clase II	t(1;22)(p13;q13)	M7	Malo	—
FLT3	Receptor tirosina cinasa	Clase I	Normal, t(15;17)(q22;q12) y t(6;9)(p23;q34)	M3, M4 y M5	Malo	Mutaciones en NPM1 y DNMT3a
NPM1	Histona chaperona	Clase II (?)	Normal	M4 y M5	Bueno	Mutaciones en FLT3
CEBPA	Factor de transcripción	Clase II	Normal	M0 y M2	Bueno	Mutaciones en FLT3

(subtipo M4 de la FAB) y LMA monocítica (subtipo M5 de la FAB)^{39,41,42}.

CEBPA es un factor de transcripción que juega un rol fundamental en estados tempranos de la diferenciación mieloide y es particularmente expresado en células mielomonocíticas y específicamente es sobreexpresado durante la diferenciación granulocítica. CEBPA da lugar a 2 diferentes transcritos, usando 2 diferentes secuencias de inicio AUG dentro del mismo marco de lectura; la primera secuencia de inicio codifica una isoforma de 42 KDa (p42), mientras que la segunda secuencia de inicio codifica otra isoforma de 30 KDa (p30). Las células regulan la relación de p42/p30 a través de la señalización celular desencadenada por rapamicina y la proteína cinasa R de la siguiente manera: bajo condiciones de crecimiento favorables, los factores de iniciación de la transcripción eIF2 α y eIF4E incrementan su actividad, posiblemente a través del incremento de la actividad de c-MYC; a su vez, aquellas actúan promoviendo la transcripción de p30, que inicia el proceso de proliferación celular. De la misma manera, cuando existen bajos niveles de eIF2 α y eIF4E se promueve la transcripción de p42, la cual induce diferenciación celular^{43,44}. Las mutaciones en CEBP α son mutaciones puntuales que pueden afectar la transcripción de la variante p42, permitiendo la sobreexpresión de la isoforma p30, o bien la región de zipper de leucina (bZIP) y el dominio de unión al ADN, de manera que se afecta su interacción con el ADN en el surco mayor, su dimerización e interacción con otras proteínas. La mayoría de los pacientes poseen más de una mutación en C/EBP α , y el escenario más frecuente es la combinación de 2 mutaciones en alelos diferentes (una mutación que bloquea la transcripción de p42 y otra en el bZIP), las cuales se asocian con un pronóstico favorable, así como a la LMA sin maduración (subtipo M0 de la FAB) y a la LMA con maduración (subtipo M2 de la FAB)^{43,45,46}.

En la [tabla 2](#) se simplifican las características de las diferentes mutaciones citogenéticas y genéticas presentadas.

Conclusión

A pesar de los grandes avances en la caracterización genético-molecular de la leucemia mieloide aguda, existen todavía muchas preguntas que esperan respuesta. Los estudios de secuenciación masiva han abierto la puerta para poder analizar gran cantidad de genes y sus mutaciones, sin embargo aún es necesario vislumbrar entre aquellas que solo forman parte del contexto de la enfermedad y aquellas que controlan los procesos celulares claves de la patología. El entendimiento del rol que juegan estas mutaciones en la leucemogénesis debe proveer las bases para el desarrollo de mejores y más específicas formas de prevención y tratamiento, que además se puedan extrapolar a otros tipos de cáncer.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R. Hematopoyesis. *Cancerología*. 2007;2:95–107.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Enfermedades de los leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo. En: Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editores. *Robbins y Cotran Compendio de Patología Estructural y Funcional*. 9.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2015. p. 579–628.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Neoplasias. En: Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editores. *Robbins y Cotran Compendio de Patología Estructural y Funcional*. 9.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2015. p. 265–340.
4. Nichol JN, Assouline S, Miller WH. The etiology of acute leukemia. En: Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP, Kyle RA, editores. *Neoplastic Diseases of the Blood*. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 177–98.
5. Renneville A, Roumier C, Biggio V, et al. Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: A review of the literature. *Leukemia*. 2008;22:915–31.
6. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006;368:1894–907.
7. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al., editores. *Williams Manual of Hematology*. 9th ed. United States of America: McGraw-Hill Education; 2016.
8. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24:35–63.
9. Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2002;3:179–98.
10. Takahashi S. Current findings for recurring mutations in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2011;4:36.
11. Chen S-J, Shen Y, Chen Z. A panoramic view of acute myeloid leukemia. *Nat Genet*. 2013;45:586–7.
12. Iliakis G, Wang Y, Guan J, Wang H. DNA damage checkpoint control in cells exposed to ionizing radiation. *Oncogene*. 2003;22:5834–47.
13. Kolachana P, Subrahmanyam VV, Meyer KB, Zhang L, Smith MT. Benzene and its phenolic metabolites produce oxidative DNA damage in HL60 cells in vitro and in the bone marrow in vivo. *Cancer Res*. 1993;53:1023–6.
14. Hiraku Y, Kawanishi S. Oxidative DNA damage and apoptosis induced by benzene metabolites. *Cancer Res*. 1996;56:5172–8.
15. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*. 2002;21:7435–51.
16. Super HJ, McCabe NR, Thirman MJ, et al. Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting DNA-topoisomerase II. *Blood*. 1993;82:3705–11.
17. Estey E, Thall P, Kantarjian H, Pierce S, Kornblau S, Keating M. Association between increased body mass index and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1997;11:1661–4.
18. Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: Leukemia, lymphoma, or myeloma. *Oncologist*. 2010;15:1083–101.
19. Meyer SC, Levine RL. Translational implications of somatic genomics in acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2014;15:e382–94.
20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editores. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
21. Thompson MA. Molecular genetics of acute leukemia. En: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al., editores. *Wintrrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1791–807.
22. Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*. 2004;18:115–36.

23. Rice JC, Allis CD. Histone methylation versus histone acetylation: New insights into epigenetic regulation. *Curr Opin Cell Biol.* 2001;13:263–73.
24. Speck N, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:502–13.
25. Puccetti E, Ruthardt M. Acute promyelocytic leukemia: PML/RAR α and the leukemic stem cell. *Leukemia.* 2004;18:1169–75.
26. De Braekeleer E, Douet-Guilbert N, de Braekeleer M. RARA fusion genes in acute promyelocytic leukemia: A review. *Expert Rev Hematol.* 2014;7:347–57.
27. Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:823–33.
28. Marschalek R. Mechanisms of leukemogenesis by MLL fusion proteins. *Br J Haematol.* 2011;152:141–54.
29. De Braekeleer M, le Bris M-J, de Braekeleer E, Basinko A, Morel F, Douet-Guilbert N. 3q26/EVI1 rearrangements in myeloid hemopathies: A cytogenetic review. *Futur Oncol.* 2015;11:1675–86.
30. Martelli MP, Sportoletti P, Tiacci E, Martelli MF, Falini B. Mutational landscape of AML with normal cytogenetics: Biological and clinical implications. *Blood Rev.* 2013;27:13–22.
31. Meshinchi S, Appelbaum FR. Structural and functional alterations of FLT3 in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2009;15:4263–9.
32. Stirewalt DL, Radich JP. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:650–65.
33. Parcells BW, Ikeda AK, Simms-Waldrip T, Moore TB, Sakamoto KM. FMS-like tyrosine kinase 3 in normal hematopoiesis and acute myeloid leukemia. *Stem Cells.* 2006;24:1174–84.
34. Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: What is the best approach in 2013? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:220–6.
35. Chan PM. Differential signaling of Flt3 activating mutations in acute myeloid leukemia: A working model. *Protein Cell.* 2011;2:108–15.
36. Griffith J, Black J, Faerman C, et al. The structural basis for autoinhibition of FLT3 by the juxtamembrane domain. *Mol Cell.* 2004;13:169–78.
37. Grisendi S, Mecucci C, Falini B, Pandolfi PP. Nucleophosmin and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:493–505.
38. Burgess RJ, Zhang Z. Histone chaperones in nucleosome assembly and human disease. *Nat Struct Mol Biol.* 2013;20:14–22.
39. Verhaak RGW, Goudswaard CS, van Putten W, et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): Association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood.* 2005;106:3747–54.
40. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+AML): biologic and clinical features. *Blood.* 2007;109:874–85.
41. Falini B, Bolli N, Liso A, et al. Altered nucleophosmin transport in acute myeloid leukaemia with mutated NPM1: Molecular basis and clinical implications. *Leukemia.* 2009;23:1731–43.
42. Falini B, Nicoletti I, Bolli N, et al. Translocations and mutations involving the nucleophosmin (NPM1) gene in lymphomas and leukemias. *Haematologica.* 2007;92:519–32.
43. Leroy H, Roumier C, Huyghe P, Biggio V, Fenaux P, Preudhomme C. CEBPA point mutations in hematological malignancies. *Leukemia.* 2005;19:329–34.
44. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1416–24.
45. Nerlov C. C/EBPalpha mutations in acute myeloid leukaemias. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:394–400.
46. Pabst T, Mueller BU. Complexity of CEBPA dysregulation in human acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5303–7.