

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 138

Suplemento
Supplement 1




Marzo-Abril
March-April 2002

Artículo:

Biología molecular y tratamiento de la leucemia mieloide crónica

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Biología molecular y tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Introducción

Eduardo E. Cervera Cevallos

La LMC es un desorden clonal maligno de la célula pluripotencial, que en estado ontogénico primitivo adquiere ventajas proliferativas, desarrollando una clona que se expande preferencialmente, hasta que la hematopoyesis policlonal normal es inhibida y toda o casi toda la celularidad deriva de la clona maligna. El defecto es proliferativo y de supresión apoptótica, manteniéndose intacta la diferen-

ciación, lo que conduce al aumento en el número de células maduras en la sangre periférica.

El avance en el conocimiento de la biología molecular de la enfermedad ha permitido establecer pautas de tratamiento más específicas para la enfermedad, incluso establecen criterios para la selección de pacientes candidatos a trasplante de médula ósea.

I. Biología molecular de la LMC

Eduardo E. Cervera Cevallos*

Se conoce que el cromosoma Filadelfia (Ph⁺) y su producto génico intervienen en la fase inicial o «crónica» de la LMC. Los genes ABL y BCR, localizados en los cromosomas 9 y 22, respectivamente, son genes normales cuya función es compleja y en mucho aun desconocida. El gen ABL codifica para una tirosinacinasas con actividad estrechamente regulada. Este gen se expresa como una proteína de 145 kd, con dos isoformas que surgen de la recombinación del primer exón. Dentro de la molécula destacan 3 sitios SRC, donde SH1 conlleva la función de tirosinacinasas. Parece que la proteína Abl sirve a manera de modulador que integra señales e influye al ciclo celular y la apoptosis.

La proteína Bcr con 160 kd, en el exón amino terminal codifica para una cinasa de serina-treonina. El extremo amino terminal enrollado permite la dimerización de la proteína. Puede ser fosforilada en diferentes residuos de tirosina para la unión y activación de otras señales intracelulares.

No se conoce a detalle cuales son los fenómenos genotóxicos ligados con la t(9;22)(q34;q11), pero se observa en más del 95% de los casos y en el 5% restante

es posible descubrir alteraciones cromosómicas que al final conducen a la expresión de productos génicos semejantes al de la fusión del oncogen BCR (del inglés Breakpoint Cluster Region) del cromosoma 22 con el oncogen ABL (por su semejanza con el de la leucemia murina de Abelson) del cromosoma 9. Ambos genes son truncados en la formación de la t(9;22) y dos genes de fusión son generados: BCR-ABL en el cromosoma 22q-original (el reconocido como cromosoma Ph⁺) y el gen ABL-BCR en el cromosoma 9q+ (sin hasta el momento importancia funcional). El RNA mensajero resultante de la fusión BCR-ABL, condiciona a una tirosinacinasas citoplásmica, constitutivamente activa. Dependiendo del sitio de rompimiento del gen BCR, el producto de fusión varía en su tamaño de 185 a 230 kd, la porción de ABL es la misma, pero difiere en el largo de la secuencia de BCR retenida. El sitio de ruptura del gen ABL en 9q34 ocurre, hacia el primer exón Ib ó hacia el segundo exón la, ó mas frecuentemente, entre los dos. Así, hacia la fusión estará siempre el exón a2 de ABL. La parte de ABL donada en la fusión es constante.

* Departamento de Laboratorio Clínico, Instituto Nacional de Cancerología, México DF.

A diferencia de ABL, BCR rompe en sitios distintos. Al momento se han descrito claramente 3 sitios de rompimiento en BCR:

- Mayor (o principal): Se observa en la LMC en fase crónica y en un 1/3 de las leucemias linfoblásticas agudas Ph⁺. El rompimiento sucede entre los exones 12-16 (b1-b5), por lo que el exón b2 ó b3 se fusiona con el a2 de ABL, formando la fusión b2a2 o b3a2. La proteína resultante es de 210 kd (p210).
- Menor: Sucede en el restante 75% de leucemia aguda linfoblástica Ph⁺ y rara vez en la LMC (monocitosis), la ruptura se da entre los exones e2' y e2. Se unen e1a2 que codifica una proteína de 185 ó 190 kd (p190).
- Micro: Más recientemente descrita, sucede hacia el exón 19 y codifica para una proteína de 230 kd (p230), se vincula a la rara variedad de leucemia neutrofílica crónica Ph⁺.

La proteína de BCR-ABL es una tirosinacinaasa constitutivamente activa citoplásmica, a diferencia de la proteína nativa de ABL, que migra constantemente entre el núcleo y el citoplasma. La actividad incrementada de tirosinacinaasa puede fosforilar diversos sustratos y activar múltiples vías de transmisión de señales afectando el crecimiento y diferenciación de la célula. Diversos sustratos de BCR-ABL intervienen en eventos de transformación, crecimiento o muerte programada. Dado que la señal a partir de BCR-ABL es constitutiva, las células que la poseen escapan del control normal del crecimiento y se tornan leucémicas. Los mecanismos propuestos para la transformación hacia un fenotipo leucémico son:

- Alteración de la adhesión al estroma: La cual por sí sola causa pérdida de la regulación negativa de la proliferación celular.
- Activación de la señal mitogénica: Por vías como la cinasa MAP, Ras y a través de ésta, MYC, así como Jak-Stat y PI3. También la activación directa mediante factores de crecimiento.
- Inhibición de apoptosis: Críticamente dependiente de la actividad de la tirosinacinaasa y con la actividad de Ras. Diversas vías de señales se han visto implicadas entre ellas la familia de bcl-2, PI3 y otras.

Como resultado de todo ello la actividad de tirosinacinaasa constitutivamente activada, inicia una cascada de señales que al final conducen al aumento en la proliferación, supresión apoptótica con mantenimiento del proceso de diferenciación, lo cual permitiría explicar el fenotipo leucémico encontrado en la LMC.

Referencias

1. **Deininger MWN, Goldman JM, Melo JV.** The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:3343-56.
2. **Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM.** The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164-72.
3. **Holyoake TL.** Recent advances in the molecular and cellular biology of chronic myeloid leukaemia: lessons to be learned from the laboratory. *Br J Haematol* 2001;113:11-23.
4. **Melo JV.** The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996;88:2375-84.
5. **Bedi A, Zehnbaauer BA, Barber J, Sharkis S, Jones R.** Inhibition of apoptosis by BCR-ABL in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1994;83:2038-44.

II. Importancia de establecer factores pronósticos en leucemia mieloide crónica en el tratamiento con interferón alfa

Luis Meillón-García*

Próximamente se cumplirán veinte años del uso del interferón alfa (IFNa) en la LMC.¹

Aunque su mecanismo de acción en esta enfermedad aún no se conoce con certeza, su utilidad clínica está claramente demostrada y existe gran interés por definir cual es el mejor contexto para su empleo, particularmente ante el surgimiento de otras terapias para la LMC.

La meta final del tratamiento de la LMC es obtener una supervivencia (SV) cada vez mayor. Gracias a varios estudios aleatorizados y prospectivos,²⁻⁵ contamos con la información basada en tales evidencias,⁶ que permite concluir que el IFNa es mejor que la quimioterapia (QT) convencional en términos de SV., p. ej SV a 5 años: IFNa: 57% vs QT: 42% (p=<0.0001). De igual forma, se ha demostrado que se requiere de

* Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades del CMN, Siglo XXI. México DF.

una respuesta citogenética (RCg), preferentemente mayor (<35% metafases Ph⁺), para lograr una SV prolongada.^{7,8}

La SV de un paciente que recibe IFNa es muy variable y se desconoce el origen de tal variabilidad. La heterogeneidad tanto de los tratamientos con IFNa, como de los pacientes que lo reciben, ha impedido adquirir mayor información. Recientemente, se han diseñado estudios que aportan datos útiles respecto a varias interrogantes sobre el efecto terapéutico de este fármaco en LMC.

Pronóstico

¿El IFNa tiene el mismo beneficio en todos los pacientes con LMC?

La estratificación de los pacientes en grupos de riesgo es fundamental para analizar el efecto terapéutico del IFNa pues las características de los pacientes pueden variar de un estudio a otro lo que a su vez puede influir tanto en el porcentaje de pacientes que obtienen RCg, como en la SV.^{9,10} La estratificación en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto puede hacerse al momento del diagnóstico mediante las escalas de SOCAL,¹¹ del grupo del hospital MD Anderson¹² o la del grupo europeo,¹³ esta última diseñada especialmente para los pacientes que reciben IFNa. Los pacientes del grupo de riesgo bajo responden mejor al IFNa que los de riesgo alto, pues logran con mayor frecuencia y rapidez respuestas hematológicas completas (RHC) y RCg mayores ($\geq 90\%$ y $\geq 50\%$ en bajo riesgo vs 40-60% y 10-20% en riesgo alto, respectivamente); y lo que es más importante, la SV también es mejor en el grupo de riesgo bajo (≥ 10 años en riesgo bajo vs 5-8 años en riesgo alto) (7,10). Por lo tanto, existe una relación directa entre el porcentaje de enfermos de riesgo bajo que tenga un estudio, con el éxito del tratamiento con IFNa en dicho estudio.

La importancia de esta estratificación en grupos pronósticos permanece incluso cuando se analizan solamente aquellos pacientes que lograron RCg completa (RCgC). En un estudio multicéntrico europeo,¹⁴ se observó la evolución de 317 pacientes con RCgC durante un período de 66 meses (12-171 meses). La SV a 10 años a partir de la primera RCgC fue de 72% (IC 95%: 62-82%) en el grupo total. Sin embargo, los pacientes de riesgo alto perdieron la RCgC más rápido y ninguno sobrevivió 10 años. Por el contrario, los de riesgo bajo tuvieron una SV mucho mayor con una probabilidad de SV a 10 años del 89% (escala de Sokal) o de 81% (escala Europea). La SV de los pacientes del grupo de riesgo intermedio estuvo entre los de riesgo bajo y alto como se esperaba.

La conclusión de los datos anotados arriba es que el beneficio del IFNa es absoluto en los pacientes de riesgo bajo pues la mayoría responde a este tratamiento y esto se acompaña de una SV prolongada (mayor de 10 años), sin embargo, en los de riesgo alto, el beneficio es marginal ya que sólo una proporción pequeña responde al IFNa y esta respuesta no suele asociarse con una SV larga (SV menor de 10 años).

Además del pronóstico establecido al diagnóstico, la respuesta inicial obtenida con el IFNa también tiene influencia en el pronóstico. Por ejemplo, cuando no se obtiene una remisión hematológica completa (RHC) a los 6 meses o algún grado de RCg al año, las posibilidades futuras de conseguir una RCg mayor son <5%.^{2,3,15} Por lo tanto, la meta es alcanzar, primero la RHC y, en segundo término, la RCg. Con esta estrategia se identifica a >90% de los pacientes que responden al IFNa y a >70% que llegarán a ser sobrevivientes a largo plazo con el IFNa. De esta forma, se puede decidir en forma temprana (en un año) si debe continuarse con el IFNa hasta alcanzar una RCg mayor o completa, o bien, si deben emplearse, sin mayor retraso, terapias alternas.

Adicionalmente a la estratificación clínica se han tratado de identificar tanto variantes moleculares que tengan significado pronóstico en la LMC como son, entre otras, las deleciones cercanas al gen ABL en el cromosoma 9 (16) o la velocidad de acortamiento del telómero en las células Ph⁺. (17), así como diferencias en los blancos terapéuticos del IFNa como, por ejemplo, los receptores celulares del IFNa¹⁸ o los factores reguladores del IFNa.¹⁹ La trascendencia de todas estas alteraciones requiere validación en estudios clínicos más grandes.

Importancia de la estratificación pronóstica en la selección del tratamiento

Aunque no se tiene un estudio diseñado para contestar si el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) o el tratamiento con IFNa es el tratamiento más apropiado para la LMC, la estratificación en grupos pronósticos es un buen método para decidir cual puede ser una mejor opción en un paciente determinado.

Al igual que con el IFNa, se han encontrado factores pronósticos para predecir el éxito o fracaso (probabilidad de muerte) del TCH.²⁰

Por ejemplo, no hay diferencia en la SV a 10 años cuando se compara el grupo total de TCH con el grupo de IFNa que logró RCg mayor, ni tampoco entre el grupo de riesgo bajo tratado con IFNa vs TCH (7,21). En cambio, el grupo de riesgo alto se beneficia del TCH particularmente cuando se trata de pacientes relativamente jóvenes o de buen pronóstico para el TCH.^{7,22}

Con base en lo anterior, para investigar el éxito del tratamiento de la LMC con IFNa, y probablemente con otras terapias, deben tomarse en cuenta siempre las características del grupo estudiado y por lo tanto, es muy recomendable estratificar a los pacientes de acuerdo al riesgo o pronóstico de la población analizada.

Desde luego, es necesario aumentar la eficacia del IFNa y para ello se ha combinado con diversos fármacos entre los que destacan el Ara-C y más recientemente, el STI-571.

El reto es incrementar la respuesta sin aumentar los efectos indeseables. A favor de estas combinaciones está el hecho de poder reducir la dosis del IFNa, sobre todo ahora que se ha demostrado en un estudio prospectivo diseñado para ello, que las dosis menores de IFNa pueden ser tan eficaces como las dosis mayores convencionales.²³

Referencias

1. **Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM, Gutterman JU.** Leukocyte interferon-induced myeloid cyto-reduction in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1983;62:689-94.
2. **Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al.** Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. German CML Study Group. *Blood* 1994;84:4064-4077.
3. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon alfa 2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1994;330:820-825.
4. **Allan NC, Richards SM, Sheperd PC.** UK Medical Research Council Randomized, Multicenter Trial of Interferon-Alpha for Chronic Myeloid Leukemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 1995;345:1392-1397.
5. **Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, et al.** A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1995; 86:906-916.
6. **Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, et al.** An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon on allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999;94:1517-1536.
7. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Monitoring treatment and survival in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17:1858-1868.
8. **Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al.** Treatment of Philadelphia chromosome-positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon alpha and low-dose citarabine. *J Clin Oncol* 1999;17:284-292.
9. **Meillon L, Oropeza P, Arana R, et al.** Treatment of chronic myelogenous leukemia (CML) with interferon alpha and hydroxyurea. *Rev Invest Clin* 1994(Suppl);(Abstract 394).
10. **Baccarani M.** Non-transplant treatment options for patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia. Education Program Book. American Society of Hematology. Orlando, FL. 2001.98-103.
11. **Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al.** Prognostic discrimination in "good risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63:789-799.
12. **Kantarjian HM, Keating MJ, Smith TL, et al.** Proposal for a simple synthesis prognostic staging system in chronic myelogenous leukemia. *Am J Med* 1990;88:1-8.
13. **Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al.** A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:850-858.
14. **Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G, et al.** for The European Study Group on Interferon on Chronic Myeloid Leukemia. *Blood* 2001; 98:3074-3081.
15. **Mahon FX, Faberes C, Pueyo S, et al.** Response at three months is a good predictive factor for newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients treated by recombinant interferon. *Blood* 1998;92:405-409.
16. **Sinclair PB, Nacheva EP, Levasha M, et al.** Large deletions at the t(9;22) breakpoint are common and may identify a poor prognosis sub-group of patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;95:738-744.
17. **Brummendorf TH, Holyoake TL, Rufer N, et al.** Prognostic implications of differences in telomere length between normal and malignant cells from patients with chronic myeloid leukemia measured by flow cytometry. *Blood* 2000; 95:1883-1890.
18. **Barthe C, Mahon FX, Gharbi MJ, et al.** Expression of interferon-a (IFNa) receptor 2c at diagnosis is associated with cytogenetic response in IFNa-treated chronic myeloid leukemia. *Blood* 2001; 97:3568-3573.
19. **Schmidt M, Hochhaus A, Nitsche A, et al.** Expression of nuclear transcription factor interferon consensus sequence binding protein in chronic myeloid leukemia correlates with pretreatment risk features and cytogenetic response to Interferon-a. *Blood* 2001; 97:3648-3650.
20. **Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al.** Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998;352:1087-1092.
21. **Tura S.** Important questions related to interferon-alpha therapy in chronic myeloid leukemia. Education Program Book. San Francisco, CA, USA: American Society of Hematology. 2000. p. 95-97.
22. **Goldman JM, Drucker BJ.** Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001;98:2039-2042.
23. **Sheperd P, Kluin-lemans H, Richards S, et al:** A randomized comparison of low or high dose IFNa in newly diagnosed CML patients shows no difference in major cytogenetic response rate or survival between the two groups. *Blood* 2001;98:727a.