

Gaceta Médica de México

Volumen **140**
Volume

Número **2**
Number

Marzo-Abril **2004**
March-April

Artículo:

Vacunas contra las leucemias

Derechos reservados, Copyright © 2004:
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*



Medigraphic.com

Vacunas contra las leucemias

Fabio Salamanca-Gómez*

Las leucemias son neoplasias de las células hematopoyéticas que proliferan en forma incontrolada, inicialmente en la medula ósea pero que se diseminan posteriormente en la sangre periférica, los ganglios linfáticos, el bazo y otros tejidos. Su clasificación se refiere a la célula que le da origen (linfocito o mieloide), a su evolución clínica (aguda o crónica), pero en los últimos años gracias al avance de las metodologías citogenéticas e inmunológicas, y al notable desarrollo de la biología molecular, se han podido identificar leucemias específicas.

Las leucemias se presentan con una frecuencia aproximada de 10 a 15 por 100 mil individuos por año pero la leucemia aguda linfoblástica es más frecuente en niños y jóvenes, mientras que la leucemia mieloide crónica, la linfocítica crónica y la aguda mieloblástica son más frecuentes en la edad adulta y alcanzan su mayor frecuencia en la sexta y séptima décadas de la vida.

Un trascendental avance se obtuvo cuando se descubrieron alteraciones cromosómicas específicas en los diferentes tipos de leucemias lo que contribuyó a su más precisa clasificación, a establecer marcadores útiles como pronóstico y permitió demostrar rearreglos moleculares que implican la reubicación de oncogenes específicos.

La primera translocación cromosómica descrita fue la que corresponde al cromosoma Philadelphia (Ph1) que se encuentra en la leucemia mieloide crónica y que involucra los cromosomas nueve y 22: translocación t(9;22) (q34;q11): esta translocación implica la reubicación del oncogen c-abl (homólogo al de la leucemia murina de Abelson), que normalmente se localiza en 9q34, en 22q11 formando un gen híbrido bcr-abl.

Otro rearreglo cromosómico interesante es el que se encuentra en prácticamente todos los pacientes que presentan leucemia aguda promielocítica (M3): la translocación t(15;17) (q22;q11) que implica la fusión del oncogen PML, localizado en el cromosoma 15, con el receptor alfa del ácido retinoico (RARα) localizado en el cromosoma 17.

A pesar de los notables avances moleculares que han permitido desarrollar terapias blancas específicas las leucemias agudas no son actualmente curables y pocos pacientes sobreviven 10 años después de realizado el diagnóstico.

Un campo muy promisorio relativamente reciente es el de emplear vacunas de DNA con propósitos terapéuticos. Esta estrategia ha sido empleada con éxito en pacientes con linfoma no-Hodgkin, usando el idiotipo de la inmunoglobulina como el antígeno.^{1,2}

Con relación a la leucemia aguda promielocítica (M3) se pudo desarrollar un ratón transgénico que porta el gen humano fusionado PML-RARA³ que ha sido de gran utilidad para probar agentes terapéuticos como el transácido retinoico y el compuesto derivado del arsénico AS203.^{4,5}

El hallazgo más alentador, sin embargo, es el recientemente informado por Padua y colaboradores⁶ en la revista *Nature Medicine*. Utilizando el modelo murino transgénico previamente mencionado, los autores desarrollaron una vacuna de DNA al fusionar el gen PML-RARA humano a la secuencia del fragmento C de la toxina tetánica.

El mayor efecto antileucémico y por lo mismo, la mayor sobrevida, se obtuvo cuando se combinó la vacuna de DNA con la administración de ácido retinoico, pero los resultados fueron significativamente mejores con la vacuna de DNA que cuando se suministró solamente el ácido retinoico. Los autores demostraron, además, que los ratones vacunados incrementaron la producción de anticuerpos con la duración del tratamiento, y que esta generación de anticuerpos, la respuesta de célula T y la liberación de citosinas se deben predominantemente a una respuesta de linfocitos T CD4+.

Esta es la primera demostración de un tratamiento exitoso mediante una vacuna de DNA en la leucemia promielocítica aguda, y por las características del modelo transgénico utilizado, es factible esperar que esta estrategia pueda ser también aplicada con éxito, en un futuro no muy lejano, en pacientes con esta entidad o con otros tipos de leucemia.

*Académico titular, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca. Apartado Postal 12-951, México, D.F. 03020

Referencias

1. Stevenson FK, et al. Idiotypic DNA vaccines against B-cell lymphoma. *Immunol Rev* 1995;145:211-228.
2. Syrnelas AD, Chen TT, Levy R. DNA immunization induces protective immunity against B-cell lymphoma. *Nat Med* 1996;2:1038-1041.
3. Brown D, et al. A PML-RARalpha transgene initiates murine acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2251-2256.
4. Lallemand-Breitenbach V, et al. Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia. *J Exp Med* 1999;189:1043-1052.
5. Kogan SC, et al. Leukemia initiated by PML-RARalpha: the PML domain plays a critical role while retinoic acid-mediated transactivation is dispensable. *Blood* 2000;95:1541-1550.
6. Padua RA, et al. PML-RARA-targeted DNA vaccine induces protective immunity in a mouse model of leukemia. *Nat Med* 2003;9:1413-1417.