

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.5810

Factores etiológicos de la leucemia linfoblástica aguda infantil

Etiological factors of infantile acute lymphoblastic leukemia.

Milton Valencia-González,¹ Melisa Fabiola Nájera-Castillo,³ Isidoro Tejocote-Romero,⁴ Virgilio Eduardo Trujillo-Condes²

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente de la población infantil. En México, se observa una incidencia mayor que en Estados Unidos. Tiene un pico de aparición global entre 2 y 5 años, con predominio en el sexo masculino. En la actualidad, los tratamientos disponibles han aumentado la tasa de curación del 10% al 80-90% en países industrializados tan solo en los últimos 50 años. En el 95% de los casos nuevos no se identifican factores hereditarios, el 5% puede explicarse a través de condiciones genéticas específicas, como condiciones sindrómicas (síndrome de Down, ataxia-telangiectasia, síndrome de Nijmegen), polimorfismos en genes como ARDI5B, CEBPE, GATA3 y IKZF1, mutaciones de genes supresores de tumor, como p53, PAX5 y ETV6, translocaciones como t(12:21), t(1:19) y t(9:22), así como exposición a radiación ionizante y quimioterapia. En la actualidad se mantiene el reto de dilucidar cada una de las vías de señalización que convergen en la leucemogénesis. La evidencia sugiere que la interacción de un huésped susceptible con el ambiente favorece la modificación de la expresión génica, dando oportunidad a que mutaciones concreten errores en la proliferación y maduración de las células madre hematopoyéticas. A pesar de los avances, lo más acertado en cuanto al origen de la leucemia linfoblástica aguda sigue siendo el componente multifactorial.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda; factores de riesgo; expresión génica.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia is currently the most frequent cancer in children. In Mexico, it has a higher incidence than in the USA. It has a global peak of presentation between 2 and 5 years old, with predominance in male gender. Currently, available treatments have increased the cure rate from 10% to 80-90% in developed countries, just in the past 50 years. In 95% of new cases no hereditary factors are identified, 5% can be explained by specific genetic conditions such as syndromic conditions (Down syndrome, ataxia-telangiectasia, Nijmegen syndrome), polymorphisms in genes such as ARDI5B, CEBPE, GATA3, and IKZF1, mutations of tumor suppressor genes such as p53, PAX5 and ETV6, translocations such as t(12: 21), t(1:19) and t(9:22), as well as exposure to ionizing radiation and chemotherapy. At present, the challenge remains to elucidate each of the signaling pathways that converge in leukemogenesis. Evidence suggests that the interaction between a susceptible host with the environment factors stimulate the modification of gene expression, giving opportunity for mutations to cause errors in the proliferation and maturation of hematopoietic stem cells. Despite advances, the most accurate etiology of acute lymphoblastic leukemia remains the multifactorial component.

KEYWORDS: Acute lymphoblastic leukemia; Risk factors; Gene expression.

¹ MC, Facultad de Medicina.

² Jefe del Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma del Estado de México, Estado de México, México.

³ Médico adscrito, Servicio de Oncología Pediátrica.

⁴ Jefe del Servicio de Oncología Pediátrica.

Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México, Estado de México, México.

Recibido: 4 de junio 2021

Aceptado: 25 de octubre 2021

Correspondencia

Virgilio Eduardo Trujillo Condes
vetrujiloc@uaemex.mx

Este artículo debe citarse como:

Valencia-González M, Nájera-Castillo MF, Tejocote-Romero I, Trujillo-Condes VE. Factores etiológicos de la leucemia linfoblástica aguda infantil. Hematol Méx 2021; 22 (3): 155-161.

ANTECEDENTES

La leucemia es el cáncer infantil más frecuente en todo el mundo,^{1,2} del que la leucemia linfoblástica aguda es el tipo más frecuente.^{1,2} Tiene un pico de incidencia global entre 2 y 5 años, con prevalencia mayor en el sexo masculino.² Es consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación, con infiltración a diferentes tejidos.³

En la actualidad no se cuenta con estadísticas que describan exactamente la incidencia de cáncer infantil en México. El Registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas de México realizado en 2002 reporta 10,400 nuevos casos de cáncer ese año, de los que el 9.6% se clasificó como neoplasias hemato-oncológicas.^{4,5}

Para 2005 se estimaba que cerca del 51% de los niños diagnosticados con cáncer en México no recibían tratamiento médico óptimo estandarizado ni multidisciplinario.⁶ A partir de ello, se creó un programa nacional para el tratamiento contra el cáncer infantil, que permitió el desarrollo de un registro sistematizado de la epidemiología nacional del cáncer infantil.⁶ Estos registros revelaron que de 2007 a 2010 se diagnosticaron 8936 niños con cáncer,⁶ con una tasa de incidencia de 150.3 casos por millón de habitantes por año (150.3/millón/año), para una población de 0 a 18 años de edad.⁶

El pico de incidencia de todos los tipos de cáncer se demostró en el grupo etario de 0 a 4 años, con predominio en el género masculino.⁶ El tipo de cáncer infantil más frecuente fue el grupo de leucemias, con incidencia de 75.3/millón/año, lo que significó el 50.8% del total de casos registrados en esta serie.⁶ Dentro del grupo de las leucemias, la mayor tasa de incidencia ocurrió

en la leucemia linfoblástica aguda, que representó el 83% de los casos.⁶

Diversos estudios han demostrado que en México la incidencia de leucemia linfoblástica aguda es mayor a la observada en países industrializados.⁷ Pérez-Saldívar en 2011 denotó que esta población mantiene una incidencia de 57.6 nuevos casos por millón para una población menor a 18 años, siendo una de las más altas del mundo.⁷ Estos resultados son concordantes con las series de Wilkinson en 2005 y Matasar en 2006 para la población hispana que radica en Estados Unidos, así como la serie de Monge en Costa Rica, que señala que la leucemia linfoblástica aguda fue la más frecuente.⁷

Para la población de 0 a 15 años en todo el mundo, la mayor parte de los estudios reporta una incidencia entre 20 y 35 casos por millón. En Estados Unidos se reporta mayor incidencia en población hispana, concordante con países latinoamericanos, como Costa Rica y México.⁷ Otros registros determinan una incidencia mayor a 40 nuevos casos por millón de habitantes para menores de 18 años en poblaciones hispanas.⁷

La leucemia linfoblástica aguda se ha incluido en la lista de cáncer que responde efectivamente al tratamiento farmacológico, con tasa de curación entre el 80 y el 90% en países industrializados para la población infantil, en contraste con el 10% que se lograba en el decenio de 1960.^{8,9} Sin embargo, el éxito del tratamiento en la población adulta es menor, debido al efecto tóxico de los agentes antineoplásicos.¹⁰ Se calcula que solo entre el 30 y el 40% de los adultos con este padecimiento pueden llegar a curarse.^{11,12} Esta diferencia de pronóstico se atribuye a la cantidad de anomalías genéticas más frecuentes en los adultos.¹¹ Sin duda, los avances que ha tenido la tecnología en disciplinas como la genética y epigenética han contribuido para mejorar el

diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de esta enfermedad, mejorando su pronóstico.¹³

ETIOLOGÍA

Factores de riesgo

A pesar de los avances en la investigación biomédica, el origen específico de la leucemia linfoblástica aguda infantil se desconoce.^{14,15} Menos del 5% del total de los casos pueden atribuirse a condiciones genéticas específicas, como el síndrome de Down, ataxia-telangiectasia, síndrome de Nimega o eventos, como exposición a radiación ionizante o medicamentos quimioterapéuticos.¹⁶ Sin embargo, hasta el 95% de los pacientes no cuentan con factores hereditarios identificables.¹⁶

Varios estudios han relacionado de manera aislada diferentes factores de riesgo de leucemia linfoblástica aguda, entre los que destacan: el peso elevado al nacimiento, exposición a pesticidas o radiación ionizante durante el embarazo, tabaquismo o alcoholismo de los padres, la dieta materna durante el embarazo y la exposición prenatal a solventes; sin embargo, estas relaciones explicarían la minoría de los casos.^{1,14,17}

Se han logrado identificar algunos polimorfismos de genes específicos que aumentan el riesgo de padecer leucemia linfoblástica aguda, entre los que destacan los genes *ARD15B*, *CEBPE*, *GATA3* y *IKZF1*. Mutaciones en genes supresores de tumor como p53, *PAX5* y *ETV6* se han asociado con casos raros de leucemia linfoblástica aguda hereditaria.^{16,18}

Existe evidencia de una incidencia mayor de casos de leucemia linfoblástica aguda en poblaciones con pocos habitantes, lo que ha orientado diferentes hipótesis sobre un posible componente basado en infecciones, por ejemplo, la *hipótesis de la mezcla poblacional* de Kinlen y

la *hipótesis de infección retrasada* de Greaves. La primera postula que grupos de niños “susceptibles” que padecen leucemia linfoblástica aguda serían consecuencia de la exposición a agentes biológicos comunes no patógenos, adquiridos durante el contacto poblacional con personas portadoras. Por el contrario, la hipótesis de Greaves postula que existirían grupos de individuos susceptibles a padecer leucemia linfoblástica aguda que, durante la etapa posnatal temprana, crecen en un ambiente con pocas o nulas infecciones comunes, posteriormente durante su crecimiento y desarrollo, cuando se encuentran en una etapa de proliferación y maduración linfoide se exponen tardíamente a infecciones comunes, lo que los predispone a desarrollar una respuesta inmunológica aberrante leucemógena.¹⁴

Existen estudios de gemelos monocigotos que concluyen un posible origen prenatal de la leucemia linfoblástica aguda.^{19,20} A través del cribado de sangre de cordón umbilical, se ha identificado un posible gen leucemógeno: la translocación del gen *ETV6-RUNX1* (también conocido como *TEL-AML1*), identificada en el 1% de los neonatos, que aumenta 100 veces la prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en esta población, contra la prevalencia en la población que muta *ETV6-RUNX1* durante la infancia tardía.^{20,21} Se concluye que existe un 10% de concordancia para la aparición de leucemia linfoblástica aguda en gemelos monocigotos con este genotipo.²¹ A pesar de la evidencia que sugiere un posible genotipo prenatal para la aparición de leucemia linfoblástica aguda, se concluye que se necesitarían cambios posnatales adicionales para establecer una transformación leucémica completa.²²

A pesar de que existen metanálisis recientes que buscan identificar polimorfismos en genes codificantes de diferentes enzimas, como el citocromo P450, glutatió-n-transferasa, metilen-

tetrahidrofolato reductasa, timidilato sintasa, incluso inhibidoras del ciclo celular, no hay evidencia convincente que sustente un ambiente genético específico para la aparición de leucemia linfoblástica aguda.^{1,23}

Base genética

La leucemia linfoblástica aguda es el resultado de un complejo conjunto de alteraciones en las células madre hematopoyéticas (CMH) y su descendencia, especialmente en el precursor común linfoide, que resulta en errores en las rutas de diferenciación celular hacia la linfopoyesis y la diferenciación hacia linfocitos T y B.¹⁴ Algunas de las alteraciones encontradas en estas células somáticas incluyen aneuploidías (alteración en la cantidad de cromosomas), rearreglos cromosómicos que modifican la expresión génica, pérdida y ganancia de ácido desoxirribonucleico (ADN) y mutaciones en la secuencia del ADN.²⁴

Estas mutaciones perjudican procesos celulares clave para la diferenciación y maduración celular de los linfocitos.¹⁶ Alteraciones en genes supresores de tumor como *p53*, protooncogenes como *RAS*, así como la vía de señalización intracelular *JAK-STAT* son alteraciones implicadas que perpetúan estos errores de diferenciación y maduración celular.¹⁶ Gracias al avance de la genómica, se han podido identificar diferentes células inmaduras implicadas en la patogenia de la leucemia linfoblástica aguda. Encontramos linfoblastos con diferentes características inmunofenotípicas, esto ha sido posible gracias a la identificación de marcadores celulares específicos para cada subtipo celular, por lo que se han descrito los siguientes inmunofenotipos en la leucemia linfoblástica aguda: pre-B, cél-B, cél-T, pre-B transicional.⁸

El fenotipo de células precursoras B (leucemia linfoblástica aguda pre-B) representa entre el 80 y el 85% de los casos de leucemia linfoblástica

aguda infantil.²⁵ Hay que destacar que a pesar de que los inmunofenotipos estén bien definidos, no todos los casos de leucemia linfoblástica aguda expresan antígenos para un solo linaje. Por lo anterior, el Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL) creó un sistema para distinguir entre leucemias con expresión aberrante de antígenos, infidelidad de linaje, de linaje mixto y leucemias bifenotípicas. Gracias a esta clasificación se catalogan los antígenos que caracterizan los inmunofenotipos de leucemia linfoblástica aguda (**Cuadro 1**).²⁵ Menos del 5% de los casos de leucemia linfoblástica aguda, expresan marcadores linfoideos y mieloides, a lo que se denomina bifenotípica, o expresan dos poblaciones celulares, lo que se llama bilineal.⁸

Las aneuploidías (hiperdiploidía > 50 cromosomas e hipodiploidía < 44 cromosomas), así como las traslocaciones cromosómicas, son las alteraciones genéticas que más se encuentran en este padecimiento.²⁶

Los estudios concluyen que entre el 25 y el 30% de los casos de leucemia linfoblástica aguda en niños con el inmunofenotipo leucemia linfoblástica aguda cél-B se ha encontrado hiperdiploidía; sin embargo, esta condición se ha establecido como un factor de buen pronóstico.¹⁶ Por el contrario las hipodiploidías, en niños con leucemia linfoblástica aguda cél-B que se estima comprenden entre el 2 y el 3% de los casos, implican peor pronóstico.¹⁶ Un caso interesante es la asociación entre hipodiploidías con 30 a 39 cromosomas, mutaciones de P53 y el síndrome de Li-Fraumeni.²⁷

De estas mutaciones patogénicas, diversas investigaciones han propuesto que, para la mayoría de los casos, el primer error debe establecerse dentro de la CMH y sus vías de diferenciación hacia linfocitos T o B. Por lo que los linfoblastos que contienen errores en los genes que se encargan de su diferenciación, maduración y proliferación

Cuadro 1. Inmunofenotipos de leucemia linfoblástica aguda con sus antígenos principales

Inmunofenotipo	Antígenos
Leucemia linfoblástica aguda pre-B	CD10 , CD19, CD79a y HLA-DR
Leucemia linfoblástica aguda cél-B	CD19 , CD20 , CD22 y CD24
Leucemia linfoblástica aguda cél-T	CD1, CD2, CD3 , CD4, CD5 , CD7 , CD8 y CDw29
Leucemias de linaje mieloide	CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33

mantienen un inmunofenotipo de células inmaduras.²⁸ Por ello se habla de una predisposición genética que propicia la leucemogénesis.²⁸

Una de las anomalías citogenéticas más frecuentes encontradas en la leucemia linfoblástica son las translocaciones, que se refieren a rearreglos donde un segmento cromosómico cambia de posición en el genoma.²⁹ En la leucemia linfoblástica aguda cél-B las más frecuentes son la traslocación t(12;21) (TEL-AML/ETV6-RUNX1), que se reporta, incluso, en el 25% de los casos, también t(1;19) (E2A-PBX1/TCF3-PBX1) reportándose en el 13%, así como la traslocación t(9;22) (BCR-ABL) (Philadelphia) que se encuentra en el 5% de los casos. Las fusiones que involucran al gen MLL (principalmente MLL-*AF4*) se encontraron en el 6% de los casos.^{8,29} Es destacable que la t(9;22) en niños mexicanos se ha encontrado en una frecuencia de hasta el 19%, esta traslocación es la observada con más frecuencia en la población adulta.³⁰

Por otro lado, en la leucemia linfoblástica aguda cél-T podemos destacar la existencia de mutaciones en *NOTCH1*, en 9q34 hasta en el 60% de los casos, siendo éste el error más frecuente en este subtipo de leucemia linfoblástica aguda, así como rearreglos en los genes *TLX1-HOX11*, en 10q25, con un 5-10%, así como en *TLX3-HOX11L2* hasta con un 20% de los casos.³¹

El gen PAX5, también conocido como BSAP, tiene especial relevancia; es un factor de

transcripción para que la línea de linfocitos B se desarrolle.³² Se ha identificado como un blanco importante de mutación, pues en alrededor de un tercio de los casos de leucemia linfoblástica aguda cél-B se han identificado mutaciones que reducen su capacidad de transcripción.³²

En la actualidad se mantiene el reto de dilucidar cada una de estas vías de señalización que convergen en la leucemogénesis, prueba de esto son las líneas de investigación a partir de ratones genéticamente modificados, así como en el pez cebra, para estudiar una a una estas mutaciones y el papel que tiene en la aparición de leucemia linfoblástica aguda.^{33,34}

CONCLUSIONES

La evidencia sugiere que una vez que las células somáticas implicadas en el proceso de linfopoyesis adquieren alguna mutación patogénica, como polimorfismos en genes como *ARD15B*, *CEBPE*, *GATA3* y *IKZF1*, mutaciones de genes supresores de tumor, como *p53*, *PAX5* y *ETV6*, o translocaciones como t(12:21), t(1:19) y t(9:22); se convierten en células susceptibles a la aparición de leucemia linfoblástica aguda. La interacción del huésped con el ambiente favorece la modificación de la expresión génica, de manera patológica en algunos casos. Esto da oportunidad a que estas mutaciones concretan errores en la proliferación y maduración del progenitor de los linfocitos, convirtiéndose en

el responsable del abasto descontrolado e innecesario de linfoblastos a la economía.

Sin embargo, delimitar el papel que tienen cada uno de estos errores celulares en el desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda se mantiene como un gran reto para la medicina moderna. Por lo que, a pesar de los avances, lo más acertado en cuanto a la causa de la leucemia linfoblástica aguda sigue siendo el componente multifactorial.

REFERENCIAS

1. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2020; 395 (10230): 1146-62. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1.
2. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer* 2008; 112 (2): 416-32. doi: 10.1002/cncr.23169.
3. Juliusson G, Hough R. Leukemia. *Prog Tumor Res* 2016; 43: 87-100.
4. Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. *Cancerología* 2007; 2: 109-120.
5. García AM, Rivera LMRG, Ortega AB, Cervantes FS, Tapia-Conyer R, Betancourt AM. Principales neoplasias malignas en México y su distribución geográfica (1993-2002). *Rev Investig Clin* 2012; 64 (4): 322-9.
6. Rivera-Luna R, Correa-González C, Altamirano-Álvarez E, Sánchez-Zubieta F. Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *Int J Cancer* 2013; 132 (7): 1646-50. doi: 10.1002/ijc.27771.
7. Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Ávalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011; 11 (1): 355. doi: 10.1186/1471-2407-11-355.
8. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2017; 74 (1): 13-26. doi: 10.1016/j.bmhimx.2016.07.007.
9. Pui C, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354 (2): 166-78.
10. Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foà R. The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2006; 18 (6): 652-9. doi: 10.1097/01.cco.0000245317.82391.1b.
11. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (5): 1033-50. doi: 10.1080/10428194.2017.1354372.
12. Pui C-H, Evans WE. Biologic characterization of leukemic cells. *N Engl J Med* 1998; 339 (9): 605-15.
13. Pui CH, Relling M V, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004 Apr;350(15):1535-48.
14. Pui C-H, Schwab C, Harrison CJ. Acute lymphoblastic leukemia. *Methods Mol Biol* 2008; 730: 99-117.
15. Pui C-H, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2938-48. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1636.
16. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015; 373 (16): 1541-52. doi: 10.1056/NEJMra1400972.
17. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005; 23 (1): 60-75.
18. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017; 35 (9): 975-83. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7836.
19. Maia AT, van der Velden VHJ, Harrison CJ, Szczepanski T, Williams MD, Griffiths MJ, et al. Prenatal origin of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in identical twins. *Leukemia* 2003; 17 (11): 2202-6. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403101>.
20. Ford AM, Greaves M. ETV6-RUNX1 (+) acute lymphoblastic leukaemia in identical twins. *Adv Exp Med Biol* 2017; 962: 217-28. doi: 10.1007/978-981-10-3233-2_14.
21. Mori H, Colman SM, Xiao Z, Ford AM, Healy LE, Donaldson C, et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (12): 8242-7.
22. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (9): 639-49. doi: 10.1038/nrc1164.
23. Frikha R. Assessment of the relationship between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and acute lymphoblastic leukemia: Evidence from an updated meta-analysis. *J Oncol Pract* 2020; 26 (7): 1598-610.
24. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2009; 144 (2): 147-56. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07417.x.
25. Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson A, Dávila-Ornelas K, López-Martínez B. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *Gac Mex Oncol* 2013; 12 (3): 136-42.
26. Shago M. Recurrent cytogenetic abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. *Methods Mol Biol* 2017; 1541: 257-78. doi: 10.1007/978-1-4939-6703-2_21.
27. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013; 45 (3): 242-52. doi: 10.1038/ng.2532.

28. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23 (26): 6306-15. doi: 10.1200/JCO.2005.05.047.
29. López-Hernández G. Leucemia linfoblástica aguda: mecanismos genéticos. *Rev Hematol Mex* 2019; 20 (4): 273-7. <https://doi.org/10.24245/rhematol>.
30. Verduzco-Aguirre HC, Leonardo VR, López-Ariza B. Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños. *Rev Hematol Méx* 2012; 13 (4): 172-6.
31. Mullighan CG. The genomic landscape of acute lymphoblastic leukemia in children and young adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014 (1): 174-80. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.174.
32. Shah S, Schrader KA, Waanders E, Timms AE, Vijai J, Miethling C, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013; 45 (10): 1226-31. doi: 10.1038/ng.2754.
33. He S, Jing C-B, Look AT. Zebrafish models of leukemia. *Methods Cell Biol* 2017; 138: 563-92. doi: 10.1016/bs.mcb.2016.11.013.
34. Jamrog L, Chemin G, Fregona V, Coster L, Pasquet M, Oudinet C, et al. PAX5-ELN oncprotein promotes multistep B-cell acute lymphoblastic leukemia in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115 (41): 10357-62. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721678115>.