

Genética en SMD y LA

Síndromes mielodisplásicos (SMD)

Alrededor del 50% de los SMD presentan anomalías cromosómicas en el momento del diagnóstico. Algunas de ellas aportan evidencia de SMD, incluso sin rasgos morfológicos definitivos: monosomías y/o deleciones de los cromosomas 5 y 7, i(17q) o i(17p), del (11q), entre otras. En cambio, algunas de las más frecuentes, como +8, del(20q) o -Y, no se asocian específicamente con SMD, y requieren confirmación morfológica. Además, varias de estas alteraciones pueden observarse en otras neoplasias mieloides. En el actual sistema de estratificación de SMD, el IPSS-R, el análisis citogenético constituye uno de los principales factores pronósticos en SMD.

Con las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS), se han descrito más de 50 genes recurrentemente mutados en SMD, siendo los más comunes 12. Aproximadamente, un 90% de los pacientes con SMD tiene 1 ó más genes mutados. Se han identificado mutaciones en genes relacionados con la metilación del ADN (*DNMT3A*, *IDH1/2*, *TET2*), modificación de histonas (*ASXL1*, *EZH2*), espliceosoma (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*), cohesinas (*STAG2*, *RAD21*, *SMC3*), regulación transcripcional (*RUNX1*, *GATA2*, *ETV6*), genes supresores (*TP53*), transducción de señales (*CBL*, *NRAS*, *KRAS*, *NF1*, *PTPN11*), polycomb (*BCOR*), entre otros. Varias de estas mutaciones se observan también en otras neoplasias mieloides. La identificación de mutaciones en SMD y su asociación con fenotipos clínicos concretos está en pleno desarrollo y podrá mejorar el pronóstico, así como la clasificación en SMD, proporcionando marcadores de clonalidad independientes de los criterios morfológicos. Actualmente, el único subtipo de SMD definido por una anomalía genética era el SMD con del (5q). Hoy se añade la mutación *SF3B1* en SMD con sideroblastos en anillo. La presencia de esta mutación tiene un valor predictivo del 98%, para el subtipo de SMD con sideroblastos. Esta mutación ha sido incorporada a la nueva clasificación OMS presentada en 2016.

En esta presentación, revisaremos el valor pronóstico y la aplicabilidad clínica de estos nuevos marcadores en SMD, muchos todavía en exploración. Destacaremos el hecho de se ha observado acumulación de mutaciones (*DNMT3*, *TET2*, *JAK2*, *ASXL1*, *TP53*, *SF3B1*) en personas adultas sanas con incidencias que aumentan con la edad (10-20%), y que podrían constituir una fase preleucémica, lo que cuestionaría su valor como marcadores clonales. Se han introducido los términos, CHIP (hematopoyesis clonal de potencial indeterminado) y ICUS (Citopenia idiopática de significado incierto) para definir un conjunto de alteraciones hematológicas que no cumplen los criterios diagnósticos de SMD.

Leucemias agudas mieloides

A pesar de los grandes avances en el tratamiento de la LMA, la supervivencia a largo plazo sigue siendo reducida. Por ello, la identificación de nuevos marcadores genéticos que proporcionen información pronóstica independiente es un reto actualmente en pleno desarrollo. Alrededor del 50-60% de las LMA *de novo*, presentan anomalías cromosómicas en el momento del diagnóstico. Esta proporción aumenta al 80% en el caso de las LMA secundarias. Se observan frecuentemente translocaciones balanceadas en las LMA de niños y adultos jóvenes; alteraciones numéricas o no balanceadas de los cromosomas 5 y 7 en ancianos o LMA secundarias; trisomía 8, cariotipos monosómicos, y cariotipos complejos (3 o más alteraciones). En los últimos años, se han descrito mutaciones en los genes *FLT3*, *NPM1* y *CEBPA*. Estos hallazgos son especialmente relevantes en los pacientes con cariotipo normal (LMA-CN), los cuales carecen de marcadores de diagnóstico diferencial o pronóstico y además constituyen el grupo más numeroso de todas las LMA (aproximadamente el 45%). El análisis de estas mutaciones está incorporado a la rutina diagnóstica y ha permitido estratificar más adecuadamente a los pacientes con pronóstico intermedio. Aunque el análisis citogenético sigue constituyendo el principal factor pronóstico en LMA, las principales guías europeas (ELN, European Leukemia Net) y americanas (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) proponen clasificaciones pronósticas en las que ya se integran las alteraciones citogenéticas y moleculares más relevantes.

De forma similar a los Síndromes mielodisplásicos (SMD), gracias a las nuevas técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS), se están describiendo mutaciones adicionales en LMA, con distintos patrones mutacionales de cooperación, de exclusividad, arquitectura subclonal, y evolución clonal. En más del 95% de los casos de LANL se observa 1 mutación somática. Los últimos datos del proyecto Cancer Genome Atlas (TCGA), comprenden más de 25 genes significativamente mutados en LMA y clasificados en distintas categorías funcionales. Se han identificado mutaciones en genes asociados a la metilación del ADN (*DNMT3A*, *IDH1/2*, *TET2*), modificación de histonas (*ASXL1*, *EZH2*, *KMT2A*), espliceosoma (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*), cohesinas (*RAD21*, *STAG1*, *STAG2*, *SMC1A*, *SMC3*), regulación transcripcional (*RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2*), genes supresores (*TP53*), señalización y TK (*FLT3*, *KRAS*, *NRAS*, *KIT*, *PTPN11*, *NF1*), nucleofosmina (*NPM1*), entre otros. Se han propuesto nuevas clasificaciones de LMA con datos moleculares más completos, aunque por el momento están pendientes de validar. En esta presentación revisaremos el valor pronóstico y la aplicabilidad clínica de estos nuevos marcadores, todavía en exploración, así como los conceptos de evolución clonal a nivel mutacional.

Leucemias agudas linfoides

Alrededor del 65-80% de las LAL-B presentan anomalías cromosómicas en el momento del diagnóstico con frecuencias variables según la edad, que son usadas como biomarcadores diagnósticos, pronósticos, o predictivos. La hiperdiploidia (>50 cromosomas), y t(12;21)/*ETV6-RUNX1*, son biomarcadores de riesgo favorable, mientras que los reordenamientos *KMT2A (MLL)*, t(9;22)/*BCR-ABL*, t(17;19)/*TC3-HLF*, i-AMP21, haploidia o hipodiploidia (<40), están asociados a alto riesgo. Los pacientes con t(9;22)/*BCR-ABL*, requieren tratamiento con Imatinib/Dasatinib, mientras que aquellos con iAMP21 responden a terapias intensivas. Junto a criterios clínicos, estas alteraciones cromosómicas permiten estratificar a los pacientes en riesgo, aunque son en muchos casos insuficientes para predecir recaídas o respuestas a tratamiento,

La aplicación de técnicas genómicas ha revelado la presencia de CNV, nuevas fusiones (*MEF2D*, *ZNF384*, *DUX4*, entre otras), y mutaciones en numerosos genes en los distintos subtipos de LAL, aunque la tasa de mutaciones es menor que en otros tipos de cáncer. Estas incluyen, mutaciones en reguladores transcripcionales (*PAX5*, *IKZF1*, *EBF1*, *ETV6*, *LMO2*), genes supresores y reguladores de ciclo celular (*TP53*, *RB1*, *CDKN2A/CDKN2B*), receptores de citoquinas (*CRLF2*, *EPOR*, *IL7R*), tirosin-quinasas (*ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*, *JAK2*, *PDGFRB*), señalización Ras (*KRAS*; *NF1*, *NRAS*, *PTPN11*), señalización linfoide (*BTLA*, *CD200*) y modificaciones epigenéticas (*EZH2*, *CREBBP*, *SETD2*, *MLL2*, *NSD2*). Se han descrito nuevos subtipos en LAL-B: el LAL Ph-like, de alto riesgo, independiente de otros factores de riesgo, tanto en adultos (20-25%, más prevalente en hispanos), como en niños (15%). Se caracteriza por presencia de deleciones en *IKZF1*, reordenamientos en el gen *CRLF2*, y mutaciones en varios genes TK. Otros nuevos subtipos son el *ETV6/RUNX1*-like, *BCL2/MYC*, *NUTM1*, entre otros. Las LAL-T están peor caracterizadas genéticamente y presentan reordenamientos en *HOX11*, *HOX11L2*, *LYL1*, *TAL1* y *MLL*, y mutaciones del gen *NOTCH1*. Por otra parte, se ha identificado un subtipo de LAL-T con un pronóstico extremadamente desfavorable (ETP), caracterizado por reordenamientos de *MEF2C* y *NKX2*. De interés, el actual manejo genético de las LAL-Phi+: las deleciones de *IKZF1* se observan en el 80% de las LAL Ph+, tanto en niños como en adultos y se asocian a DFS más cortas y alta incidencia de recaídas. La presencia del transcrito p210 se asocia a peor pronóstico. Tomados estos datos en conjunto, en un caso de LAL Ph+ al diagnóstico, además de la detección citogenética de la t(9;22), deberían ser evaluados el tipo de transcrito BCR/ABL, y la presencia/ausencia de deleciones del gen *IKZF1*.

En conclusión, en esta era genómica, el extraordinario avance en la descripción de nuevos

marcadores moleculares y el mayor conocimiento de su aplicabilidad clínica, tanto en SMD como en LANL y LAL, está agilizando el esfuerzo internacional para que sean integrados en las clasificaciones actuales. Esto hará que, aunque el análisis citogenético seguirá formado parte de la práctica clínica rutinaria en los próximos años, el análisis genómico de estas enfermedades, cada vez más coste-efectivo, será cada vez más utilizado en la rutina clínica, permitiendo estratificar con más precisión a los pacientes, y promoviendo el desarrollo de nuevos fármacos diana y, en definitiva, avanzando hacia la medicina personalizada.

BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

- 1) *The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance.* Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. *Blood.* 2013 Dec 12; 122(25):4021-34.
- 2) *Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes.* Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, et al. *Blood.* 2013 Nov 21; 122(22):3616-27
- 3) *Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes.* Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. *Leukemia.* 2014 Feb; 28(2):241-7.
- 4) *The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia.* Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL. *Nat Rev Cancer.* 2017 Jan;17(1):5-19
- 5) *Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes.* Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, Sekeres MA, Radivoyevitch T, et al. *Nat Genet.* 2017 Feb;49(2):204-212
- 6) *Clinical relevance of mutations and gene expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification?* Mrozek K, Marcucci G, Paschka P, et al. *Blood* 2007;109:431-48.
- 7) *Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia.* Cancer Genome Atlas Research Network. *N Engl J Med.* 2013 May 30; 368(22):2059-74.
- 8) *Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance.* Grimwade D, Ivey A, Huntly BJ. *Blood* 2016 Jan 7; 127(1):29-41.
- 9) *Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach.* Gerstung M, Papaemmanuil E, Martincorena I, Bullinger L, et al. *Nat Genet.* 2017 Jan 16.
- 10) *Acute lymphoblastic leukaemia.* Inaba H1, Greaves M, Mullighan CG. *Lancet* 2013 Jun 1; 381(9881):1943-55.
- 11) *Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia.* Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al. *Nature.* 2007 Apr 12; 446(7137):758-64.
- 12) *New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.* Moorman AV. *Haematologica.* 2016 Apr;101(4):407-16

13) *Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults*. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, Patel K, et al. *Blood*. 2017 Feb 2; 129(5):572-581.

14) *Advances in biology of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and therapeutic implications*-Mohseni, N, Uludag H, Brandwein JM. *Am J Blood Res* 2018; 8(4): 29-56