

# La patogénesis de la leucemia. Una revisión

## The pathogenesis of leukemia. A review

Quispe B. Edwin-Mateo<sup>1,a</sup>

### RESUMEN

La leucemia infantil es el cáncer pediátrico principal, a pesar del éxito en el tratamiento, la causa de esta enfermedad aún no tiene un mecanismo molecular completamente conocido. Los mecanismos epigenéticos pueden causar cambios en la función de los genes y participar en el desarrollo del cáncer, por ejemplo la leucemia. Además la hipótesis sobre la infección está ganando más evidencia en el rol de la patogénesis de la leucemia. Asimismo las aberraciones cromosómicas, en particular las translocaciones y sus correspondientes fusiones de genes, juegan un papel importante en las etapas iniciales de la tumorigénesis. Todo este conocimiento aumentará sustancialmente con el advenimiento de nuevas y poderosas herramientas para la investigación que permita detectar reordenamientos citogenéticos.

**Palabras clave:** Etiología, leukemia, genética. (Fuente: DeCS-BIREME).

### ABSTRACT

The childhood leukemia is the principal subtype of paediatric cancer and, despite success in treatment, its causes remain enigmatic. The epigenetic mechanisms can cause changes in gene function and are involved in the development of cancer, example the childhood leukemia. Moreover the infection hypothesis is gaining more support. The chromosome aberrations, particularly translocations and their corresponding gene fusions, have an important role in the initial steps of tumorigenesis. With the advent of new and powerful investigative tools that enable the detection of cytogenetically cryptic rearrangements, this proportion is likely to increase substantially.

**Keywords:** Etiology, leukemia, genetics (Source: MeSH-NLM).

### INTRODUCCIÓN

La leucemia es la patología maligna más frecuente que ocurre en la edad infantil y compromete alrededor del 30% de todos los cánceres infantiles<sup>(1)</sup>. Según el Instituto Nacional de Enfermedad Neoplásicas, la leucemia ocupa el primer lugar en los menores de 20 años<sup>(2)</sup>. Con los tratamientos actuales la mortalidad ha disminuido enormemente, sin embargo los mecanismos moleculares sobre la patogénesis de la leucemia aún no se conocen con exactitud, muchos factores medioambientales han estado asociados a la leucemia, incluso algunas infecciones. Actualmente diversos

trabajos de investigación están descubriendo diversas alteraciones cromosómicas que se asocian al desarrollo de la leucemia. Esta revisión pretende actualizar los conceptos de la patogénesis de la leucemia.

### LA PATOGÉNESIS DE LA LEUCEMIA

#### Factores ambientales y la Epigenética

La gran mayoría de neoplasias hematológicas humanas son causadas por la expansión clonal de cada célula que ha adquirido la mutación somática sobre un gen normal, quien gobierna la maduración y división. Este gen mutado, ahora llamada oncogén gobierna la proliferación celular, liderando el desarrollo del cáncer<sup>(3)</sup>.

La leucemia resulta de una expansión de las células hematopoyéticas malignas, y la proliferación es usualmente monoclonal. Tanto factores genéticos y epigenéticos contribuyen en el desarrollo de la leucemia, sin embargo muchos factores causales no se conocen<sup>(1)</sup>.

También algunos factores ambientales conocidos como: La exposición a radiación ionizante (como se llegó a observar en los sobrevivientes de la explosión de las bombas atómicas), agentes químicos como el benceno, la exposición al humo del tabaco, solventes orgánicos y pesticidas están asociados a un aumento en el riesgo de sufrir leucemia. También infecciones virales han sido implicados en la patogénesis de la leucemia. Así mismo la misma exposición de los padres contribuye a un mayor riesgo<sup>(1)</sup>. Todos estos factores alteran la epigenética. Se conoce como epigenética a todo aquello que rodea a la genética. Los mecanismos epigenéticos son modificaciones externas del ADN, que

1. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Perú.  
a. Médico-Cirujano.

causa cambios en la función de los genes, con el consecuente desarrollo de enfermedades, entre estos la leucemia<sup>(4)</sup>.

Los mecanismos epigenéticos regulan la expresión de genes, son tres los mecanismos epigenéticos: la metilación del ADN, la modificación de las histonas, y el Non-coding ARNs. Estos tres mecanismos trabajan siempre regulando la expresión de genes paternos<sup>(4)</sup>.

**Metilación del ADN:** Se denomina a la agregación de un grupo metil al nucleótido citosina. El momento más crítico de la metilación es el primer trimestre del embarazo. La metilación es heredada a las células hijas, durante la vida la metilación se mantiene normalmente, sin embargo es un proceso reversible. De hecho en las células cancerígenas ha ocurrido alteración en la metilación del ADN<sup>(4)</sup>.

Cuando los cromosomas de ambos padres se unen para formar al nuevo ser, uno de los genes sufre un proceso denominado imprinting, que es la inactivación de uno de los genes para que el otro gen se exprese, sin embargo, este proceso hace que tanto la metilación del ADN como los demás mecanismos epigenéticos hagan que estos genes estén propensos a sufrir cambios. Desordenes en el imprinting llega a desencadenar funciones inapropiadas causando enfermedades<sup>(4)</sup>.

Existe evidencia clara que hay cambios epigenéticos en las células cancerígenas. En la Leucemia Mielocítica Aguda se ha encontrado mutaciones en la metilación del ADN, y se piensa que estas mutaciones están asociadas a factores como la edad materna avanzada, macrosomía, uso materno de alcohol durante el embarazo<sup>(4)</sup>.

**Modificaciones de Histona:** Recordemos que el ADN genómico es un paquete de Cromatina; que es ADN más proteínas. Los nucleosomas son los bloques básicos para construir la cromatina, que consiste de aproximadamente 146 pares de base de ADN envueltos alrededor de proteínas de histonas. El N-terminal de estas histonas está sujeto a modificaciones posttranscripcionales incluidos la acetilación, metilación, ubiquitinización y fosforilación. Estas modificaciones resultan en la expresión de diferentes genes<sup>(4)</sup>. La modificación de las histonas constituye un código epigenético que determina la interacción entre nucleosomas y proteínas asociadas a la cromatina, estas interacciones, a su vez, determina la estructura de la cromatina y su capacidad transcripcional. En la leucemia linfocítica aguda y leucemia mielógena aguda, el gen ALL1 (también llamado MLL) puede fusionarse con 1 de más de 50 genes, esta fusión del ALL1, resulta en la formación de las proteínas quiméricas, esta fusión provoca un desregulamiento en los genes encargados de la codificación de los factores de transcripción, el gen EPHA7 (que codifica un

receptor tirosina quinasa) y genes de microARN como miR191<sup>(5)</sup>.

**Non-coding ARN:** Los non-coding ARN son una amplia categoría los cuales se dividen en diferentes clases, de todos ellos el microARN es el más estudiado. El microARN es pequeño (22 nucleótidos de longitud) actúa interfiriendo en la translación del ARN mensajero a proteínas; produciendo una reducción de la expresión a proteínas de los genes<sup>(4)</sup>. En la Leucemia linfocítica crónica los microARNs en especial los miR-15a y miR16-1, no están presentes o están poco expresados, lo que sugiere que constituyen una parte fundamental en la patogénesis de esta enfermedad. Esta disminución de los miR-15a y miR16-1, causa una sobreexpresión de BCL2 (que se encarga de inhibir la apoptosis y aumentar la supervivencia de las células leucémicas)<sup>(5)</sup>.

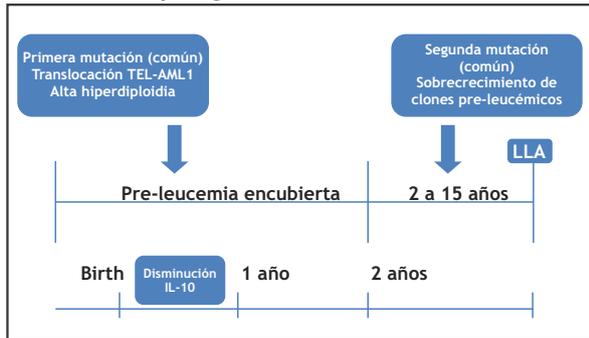
Otro microARN involucrado es el gen del miR155, el cual está sobre expresado en la leucemia linfocítica crónica, y leucemia linfocítica aguda, lo que indica que una desregulación de cada uno de los microARN puede causar transformaciones malignas<sup>(5)</sup>.

#### El rol de las infecciones en la patogénesis de la leucemia

Existe evidencia que apoya el papel de la infección y de la inmunidad en la patogénesis de la leucemia aguda<sup>(6)</sup>. Hay dos mecanismos patogénicos asociados a la infección que se superponen en cierta medida<sup>(7)</sup>. En primer lugar: la leucemia infantil puede resultar de una infección por un agente infeccioso que afecta a una población sin inmunidad adecuada<sup>(6)</sup>. Se conoce que los pacientes con leucemia linfocita aguda presentan una traslocación característica que es el TEL-AML1, que recientemente se podría asociar a una acción antiapoptótica al menos en parte por la supresión de los genes non-coding ARN entre ellos el gen miARN-494 y el miARN-320a<sup>(8)</sup>. También recientemente se ha descubierto que la traslocación TEL-AML1 y alta hiperdiploidia se asociaron con una menor edad al momento del diagnóstico. Mientras que deleciones CDKN2A y IKZF1 se asociaron con mayores edades de diagnóstico<sup>(9)</sup>. Segundo, las exposiciones anteriores a infecciones durante la infancia resulta en el incremento del riesgo de sufrir Leucemia linfocítica Aguda de células pre-B; creando clones leucémicos. Tales clones pueden proliferar y expandir en la Leucemia Linfocítica Aguda, principalmente a la estimulación por infecciones que se producen más tarde. Aún no se conocen con exactitud los mecanismos moleculares<sup>(6)</sup>. Sin embargo existe una asociación con el HLA clase I con la leucemia, los cuales incluye el HLA-B40, HLA-A11, HLA-B38, y HLA-B49, mostrando que la infección puede jugar un papel importante en la patogénesis de la leucemia. Recientemente, se ha demostrado que la interleucina-10, que es un citokina fuertemente antiinflamatoria, secretada por los

monocitos y linfocitos, es importante en la limitación de reacciones inmunes mediada por células<sup>(6)</sup>. Además parece que una disminución en la producción de la IL-10 se asocia con su posterior riesgo de desarrollar LLA<sup>(10)</sup>. Esta secuencia propuesta se puede resumir esquemáticamente en la figura N°01.

**Figura N°01: Un modelo del curso de los eventos asociados a la patogénesis de la LLA.**



Fuente: Modificado de la figura N°01 de la revisión de Greaves M.<sup>(7)</sup> y de la figura N°01 de la revisión de Jr. Key et.al.<sup>(6)</sup>

**Cuadro N°01: Agentes infecciosos asociados a leucemia en diversos estudios**

Tipo de leucemia	Agentes infecciosos
Leucemia Infantil	Asian Influenza, Influenza, Chicken pox, Parvovirus B19, Virus herpes humano tipo 6
Leucemia Linfocítica aguda	Varicella and herpes zoster, Epstein-Barr virus, herpes humano tipo 6, Parainfluenza 1,2,3; Hepatitis B

\* El outcome de algunos estudios fue leucemia infantil, y de otros fue leucemia linfocítica aguda.

En una reciente investigación realizaron una revisión de toda la evidencia disponible sobre infección y leucemia infantil. Llegando a revisar 62 estudios, encontrando resultados contradictorios, sin embargo, existen 23 estudios que apoyan la hipótesis de que la infección juega un papel importante en la patogénesis<sup>(11)</sup>. De esta revisión realizamos un cuadro sobre posibles agentes infecciosos relacionados con la leucemia. Cuadro N°01.

**Desordenes genéticos**

Algunos desordenes congénitos están involucrados en la patogénesis de la leucemia, el más conocido es el síndrome de Down, que incrementa el riesgo de sufrir leucemia en 15 veces más que en la población general. Los niños nacidos con síndrome de Down ha incrementado la ocurrencia de Leucemia Linfocítica Aguda y principalmente la Leucemia Mielocítica Aguda. Se ha estimado que el 1% de los niños con Síndrome de Down desarrollan leucemia dentro de los 5 años<sup>(1)</sup>, se encontró una asociación fuerte con una mutación del Clon GATA1 en todos los niños con síndrome de Down

con leucemia mieloide aguda, incluso se sugiere que la mutación GATA1 se use para un screening inicial en los niños con Síndrome de Down<sup>(12)</sup>.

Y así diversas anomalías genéticas primarias están asociadas a las células leucémicas y tienen un significativo papel pronóstico. En la leucemia linfocítica aguda de células pre-B, existe hiperdiploidia y t(12;21) con el gen fusión TEL-AML1, en más del 50% de los niños con leucemia, y en un 10% de adultos con leucemia. También la existencia de las trisomías 4,10 y 17 en los niños con LLA les da particularmente un resultado favorable durante el tratamiento. La hipodiploidia, es menos frecuente, en algunos reportes llega a un 2%, y los que están cerca de la haploidia son mucho más raros. También la t(4;11) con el gen fusión MLL-AF4, que ocurre en aproximadamente en el 50% de

**Cuadro N°02: Principales alteraciones genéticas**

Reparaciones Cromosómicas		
Cambios Genéticos	Fusión Gen	Enfermedad
Formación de fusión de genes chimeric		
Los que involucran tirosine kinases		
t(9;22)(q34.1;q11.23)	BCR-ABL1	Leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda
episome (9q34.1)	NUP214-ABL1	Leucemia linfocítica aguda
Los que involucran factores de transcripción		
t(1;22)(p13;q13)	RBM15-MKL1	Leucemia megacarioblasto aguda en niños sin Síndrome de Down
t(7;11)(p15-p14;p15.5)	NUP98-HOXA9	Síndrome mielodisplásico, leucemia mielocítica aguda
t(8;21)(q22;q22.3)	RUNX1-RUNX1T1	Leucemia mielocítica aguda tipo M2, buen pronóstico
t(9;11)(p22;q23)	MLL-MLLT3	Leucemia mielocítica aguda
t(12;21)(p13;q22.3)	ETV6-RUNX1	Leucemia linfocítica aguda de células pre-B
t(15;17)(q22;q21)	PML-RARA	Leucemia promielocítica aguda
inv(16)(p13.11q22.1)	CBFB-MYH11	Leucemia mieloide aguda
Expresión alterada de genes estructuralmente normales		
t(12;13)(p13;q12.3)	ETV6-CDX2	Leucemia mieloide aguda
Desequilibrio cromosómico		
Cambios genéticos	Gen	Enfermedad
Ganancias Genómicas		
Genes diana desconocidos		
(+8)	?	Síndrome mielodisplásico, leucemia mielocítica aguda
(+12)	?	Leucemia linfocítica crónica
Genes diana conocidos		
dup(6)(q22-q23)	MYB	Leucemia linfocítica aguda
amp(13)(q12.3)	CDX2	Leucemia mieloide aguda
amp(21)(q22.3)	ERG	Leucemia mieloide aguda
Perdidas genómicas		
Genes diana desconocidos		
del(5q)	?	Síndrome mielodisplásico, leucemia
del(7q)	?	Síndrome mielodisplásico, leucemia
del(20q)	?	Síndrome mielodisplásico, leucemia
Genes diana conocidos		
del(5)(q23)	RPS14	Síndrome mielodisplásico
del(7)(p13-p11.1)	IKZF1	BCR-ABL1 positivos leucemia linfocítica aguda
del(9)(p13)	PAX5	Leucemia linfocítica aguda
del(12)(p13)	ETV6	Leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda

Fuente: Cuadro modificado de la tabla 2 de Mitelman et al, y de la tabla 1 y 2 de Fröhling

los casos de infantes, están asociados a pobres pronósticos. Se encontró que a medida que aumenta la edad existe una translocación t(9;22) con el gen fusión BCR-ABL, que también está asociado a peor pronóstico. También en la leucemia linfocítica aguda de células T, hay un t(11;19) con gen MLL-ENL, que junto a la sobreexpresión del gen HOX11 confieren un buen pronóstico. También en más de la mitad de estos pacientes tienen activadas la mutación del NOTCH1<sup>(13)</sup>.

Se conoce muchas mutaciones, deleciones, translocaciones, inversiones, que están asociadas con la leucemia<sup>(3,14)</sup>, que se resume en la cuadro N°02.

## CONCLUSIONES

Los mecanismos moleculares precisos aún no se conocen, sin embargo la epigenética, las infecciones y las aberraciones genéticas contribuyen en la patogénesis de la leucemia. Todos estos conocimientos nos ayudan a encontrar nuevas terapias y abrazar así la esperanza para que la leucemia sea cien por ciento curable.

**Conflictos de interés:** El autor, niega conflictos de interés.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hutter JJ. 1. [Childhood Leukemia. \*Pediatr Rev.\* 2010;31\(6\):234-41.](#)
- Datos Epidemiológicos [Internet]. [citado 12 de mayo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html>
- Mitelman F, Johansson B, Mertens F. [The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. \*Nat Rev Cancer.\* 2007;233-45.](#)
- Puumala SE, Hoyme HE. [Epigenetics in Pediatrics. \*Pediatr Rev.\* 2015;36\(1\):14-21.](#)
- Croce CM. [Molecular origins of Cancer. \*Oncogenes and Cáncer. N Engl J Med.\* 2008;358:502-11.](#)
- Kerr Jr, Matthey DL. [The role of parvovirus B19 and the immune response in the pathogenesis of acute leukemia. \*Rev Med Virol.\* 2015:133-55.](#)
- Greaves M. [Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukemia. \*Nat Rev Cancer.\* 2006;6:193-203.](#)
- Diakos C, Zhong S, Xiao Y, Zhou M, Vasconcelos GM, Krapf G, et al. [TEL-AML1 regulation of survivin and apoptosis via miRNA-494 and miRNA-320a. \*Blood.\* 2010;116\(23\):4885-93.](#)
- Walsh KM, de Smith AJ, Welch TC, Smirnov I, Cunningham MJ, Ma X, et al. [Genomic ancestry and somatic alterations correlate with age at diagnosis in Hispanic children with B-cell acute lymphoblastic leukemia. \*Am J Hematol.\* 2014;721-5.](#)
- Chang JS, Zhou M, Buffler PA, Chokkalingam AP, Metayer C, Wiemels JL. [Profound Deficit of IL10 at Birth in Children Who Develop Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. \*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.\* 2011;20\(8\):1736-40.](#)
- Maia R da RP, Wunsch Filho V. [Infection and childhood leukemia: review of evidence. \*Rev Saude Publica.\* 2013;47\(6\): 1172-85.](#)
- Roberts I, Alford K, Hall G, Juban G, Richmond H, Norton A, et al. [GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. \*Blood.\* 2013;122\(24\):3908-17.](#)
- Pui C-H, Evans WE. Drug Therapy. [Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. \*N Engl J Med.\* 2006;354:166-78.](#)
- Fröhling S, Döhner H. [Molecular Origins of Cancer. Chromosomal abnormalities in cancer. \*N Engl J Med.\* 2008;359:722-34.](#)

## Correspondencia

Edwin-Mateo Quispe Bellido .  
Correo: [matus\\_14\\_5@outlook.com](mailto:matus_14_5@outlook.com)

## Revisión de pares

Recibido: 13/05/2015  
Aceptado: 30/06/2015