

03 DE DICIEMBRE DE 2001

Investigadores distinguen un nuevo tipo de leucemia

Basándose en el estudio de la actividad de miles de genes en una forma de leucemia infantil resistente a drogas, unos investigadores proponen el nombre de leucemia de línea celular mixta (LLM) para la enfermedad, dado que es una enfermedad distinta y no un subtipo de leucemia linfoblástica aguda (LLA), que es más frecuente.

El equipo de investigación, conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Stanley J. Korsmeyer, y su colega Todd Golub, ambos del Instituto para el Cáncer Dana-Farber, de la Facultad de Medicina de Harvard, publicó sus resultados en el número del 3 diciembre de 2001, de *Nature Genetics*.

"Nunca habiéramos podido imaginar que en medio de tan extensa cantidad de datos, podríamos no sólo distinguir claramente a la LLM, sino también encontrar que FLT3 es un probable blanco de ataque para drogas destinadas a tratar la enfermedad."

— Stanley J. Korsmeyer

Según Korsmeyer, los investigadores sabían que los niños con una forma de LLA que se caracteriza por la rotura y el reordenamiento del cromosoma 11, proceso denominado translocación, sufrían severas recaídas después de la quimioterapia. Los investigadores descubrieron que la translocación involucraba a un gen que llamaron gen de la leucemia de líneas celulares mixtas, o *LLM*.

Korsmeyer, Golub y sus colegas teorizaron que la translocación de LLM podría causar aberraciones en las vías metabólicas, que indicarían que la forma de leucemia resistente a drogas que estudiaban fuera genéticamente diferente de la LLA y, de este modo, una forma distinta de leucemia. Decidieron utilizar microarreglos de ADN para poner a prueba su hipótesis, comparando la expresión de genes en los linfocitos de niños con LLA clásica con la expresión en linfocitos de niños que tenían la translocación del

cromosoma 11.

Los microarreglos de ADN, conocidos popularmente como chips de genes, son grandes colecciones de genes que se ordenan en un chip que tiene el tamaño de una estampilla. Para estudiar la actividad del gen en las células, se extrae el conjunto de ARN de las células y se aplica al microarreglo. Midiendo el nivel de fluorescencia de los marcadores unidos al ARN, los investigadores pueden determinar el nivel de actividad génica, o expresión, de cada gen.

En sus estudios, los científicos compararon los perfiles de expresión génica en células de la LLM y de la LLA, usando un microarreglo de ADN comercial que contenía más de 12.000 genes. Descubrieron que cerca de 1.000 genes estaba subexpresados en la LLM con respecto a la LLA, y cerca de 200 genes estaban expresados en niveles más altos.

Los investigadores concluyeron que el perfil de expresión génica “muestra que las LLAs que poseen un LLM rearrreglado tienen un patrón altamente uniforme y distintivo, que las distingue claramente de la LLA convencional o leucemia mieloide aguda (LMA), lo que permite la designación de un tipo distinto de leucemia, LLM”.

Los investigadores también encontraron pistas sobre el origen de la LLM a partir de la identidad de los genes que estaban subexpresados o altamente expresados. Entre los genes subexpresados se encontraban varios que eran importantes para el desarrollo temprano de las células sanguíneas. Y entre los genes sobreexpresados se encontraban los miembros de una familia conocida como genes *HOX*, algunos de los cuales son regulados por el gen *LLM*.

“Cuando se observan estos patrones de expresión génica y las células de la LLM, se ve un patrón que indica que son células progenitoras linfoides muy tempranas”, dijo Korsmeyer. “Esto sugiere que la LLM es causada por una detención en la maduración de los linfocitos. Una vez que vimos que estas células no se parecían en nada a las células que se encuentran en la LLA, comprendimos por qué estos niños no responden nada bien a la quimioterapia estándar para la LLA”, dijo.

Cuando los científicos compararon los genes cuya expresión es característica de la LLA, la LLM y la LMA, encontraron patrones bastante distintivos que pueden ser utilizados para distinguir las tres leucemias. Según Korsmeyer, este estudio muestra por primera vez que el perfil de un genoma revela que una translocación cromosómica puede activar un programa específico de expresión génica.

“Una pregunta clave con respecto a estos desplazamientos cromosómicos es si representan simplemente un ‘hit’ oncogénico del cáncer que será seguido por mutaciones adicionales que determinan si el cáncer se convierte en una LLA convencional o en una leucemia infantil inmadura”, dijo. “O ¿es realmente este desplazamiento el primer acontecimiento determinante, a partir del cual tiene lugar el resto del proceso leucémico? Nuestros resultados apoyan el último mecanismo”.

“Estos resultados sugieren que a medida que exploremos más estos cánceres, descubriremos importantes subconjuntos de prognosis, basados en los perfiles de expresión génica”, dijo Korsmeyer.

Los estudios también revelaron blancos prometedores de drogas que podrían mejorar el tratamiento de la LLM, dijo Korsmeyer. En especial citó como ejemplo un gen llamado *FLT3*, cuyo incremento en la actividad distingue muy claramente a la LLM de la LLA o de la LMA. El gen *FLT3* codifica para una enzima que es un interruptor celular llamado tirosina quinasa, un tipo de enzima que ya es blanco de ataque de drogas que están en desarrollo. El inesperado descubrimiento de la expresión distintiva de la actividad de *FLT3* y de otros genes relacionados con la LLM, acentúa el valor del perfil de expresión génica a gran escala, dijo Korsmeyer.

“La belleza del chip génico es que, para nuestra sorpresa, pudimos trabajar con el equivalente genómico de un mazo entero de cartas y obtener una mano tan distintiva”, dijo. “Nunca hubiéramos podido imaginar que en medio de tan extensa cantidad de datos, podríamos no sólo distinguir claramente a la LLM, sino también encontrar que *FLT3* es un probable blanco de ataque para drogas destinadas a tratar la enfermedad”.