

Leucemia linfoide crónica: aspectos citogenéticos y moleculares

Chronic Lymphoid Leukemia: cytogenetic and molecular aspects

Sheila González García¹ <https://orcid.org/0000-0003-1650-0272>

Kalia Lavaut Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6906-2259>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoide crónica es un trastorno linfoproliferativo caracterizado por la acumulación de linfocitos pequeños de aspecto maduro en sangre periférica, médula ósea y tejidos linfoides con un período de vida prolongado. Presenta una gran variabilidad clínica y genética.

Objetivo: Describir los aspectos citogenéticos y moleculares de la leucemia linfoide crónica.

Métodos: Se realizó revisión de la literatura en inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico, de artículos publicados en los últimos 5 años. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Desarrollo: En la leucemia linfoide crónica están presentes alteraciones citogenéticas frecuentes como la delección de los cromosomas 13q, 11q y 17p, así como la trisomía 12, que unido al conocimiento del estado mutacional del gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina, y otras mutaciones somáticas en diferentes genes, así como a variables clínicas y de laboratorio permiten la estratificación pronóstica de los pacientes.

Conclusiones: El diagnóstico a través de los estudios citogenéticos convencionales estimulados con mitógenos, la hibridación *in situ* por fluorescencia y la secuenciación génica permite una mayor comprensión de la biología de la enfermedad, así como tomar decisiones terapéuticas más personalizadas.

Palabras clave: leucemia linfóide crónica; alteraciones citogenéticas; mutaciones somáticas.

ABSTRACT

Introduction: Chronic B lymphoid leukemia is a lymphoproliferative disorder characterized by the accumulation of small, mature-looking lymphocytes in peripheral blood, bone marrow and lymphoid tissues with a long life span. It has great clinical and genetic variability.

Objective: To describe the cytogenetic and molecular aspects of the disease.

Methods: A review of the literature in English and in Spanish was carried out, in the *PubMed* website and using the search engine of *Google Scholar*, for articles published in the last five years. We performed analysis and summary of the reviewed bibliography.

Development: In chronic lymphoid leukemia, frequent cytogenetic alterations are present such as deletion of chromosomes 13q, 11q and 17p, as well as trisomy 12, which together with the knowledge of the mutational status of the gene for the variable region of the immunoglobulin heavy chain and other somatic mutations in different genes, as well as clinical and laboratory variables allows prognostic stratification of patients.

Conclusions: Diagnosis through conventional mitogen-stimulated cytogenetic studies, fluorescence in situ hybridization and gene sequencing allow a better understanding of the biology of the disease, as well as making more personalized therapeutic decisions.

Keywords: chronic lymphoid leukemia; cytogenetic alterations; somatic mutations.

Recibido: 09/10/2020

Aceptado: 02/12/2020

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un trastorno linfoproliferativo caracterizado por la acumulación de linfocitos pequeños de aspecto maduro en sangre periférica (SP), médula ósea (MO) y tejidos linfoides con un período de vida prolongado.⁽¹⁾

La leucemia linfocítica crónica es la leucemia más frecuente en el mundo occidental, a diferencia de la población con ascendencia asiática y del Medio Oriente donde es muy poco frecuente. La edad promedio en el momento del diagnóstico es 71 años y más del 95 % de los pacientes son mayores de 50 años. La proporción entre hombres y mujeres es de 2:1.^(2,3)

Es una enfermedad con un curso clínico muy heterogéneo debido a que algunos pacientes viven durante décadas sin complicaciones, mientras que otros fallecen pocos meses después del diagnóstico. Pueden observarse adenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia, síntomas inespecíficos atribuibles a la anemia (cansancio, malestar general) e inmunosupresión.^(1,4)

Este trabajo tiene como objetivo describir los aspectos citogenéticos y moleculares presentes en la LLC, los cuales entre otras variables clínicas y de laboratorio permite la estratificación pronóstica de los pacientes para una mejor decisión terapéutica.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español, publicada en los últimos cinco años, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google Académico. Se emplearon las palabras clave: leucemia linfocítica crónica, alteraciones citogenéticas y mutaciones somáticas. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía.

Análisis y síntesis de la información

Aspectos genéticos

Los factores genéticos familiares contribuyen a una mayor susceptibilidad para la enfermedad. De los pacientes registrados en el Grupo Investigativo de LLC (CLL-CRC, por sus siglas en inglés) constituidos por pacientes de varios centros de investigación

de Estados Unidos e Inglaterra, refieren que el 9 % tiene un familiar con la enfermedad. A su vez, los familiares de primer grado de consanguineidad tienen un mayor riesgo de desarrollarla, así como se observa mayor concordancia entre gemelos monocigóticos que entre dicigóticos.⁽⁵⁾ Desde el punto de vista ambiental se describe un incremento en veteranos de guerra expuestos al agente naranja, así como en personas expuestas a insecticidas como organofosforados, carbamatos, fenoxiherbicidas.⁽⁶⁾

En la leucemia linfocítica crónica se han encontrado múltiples alteraciones genéticas que incluyen: aberraciones cromosómicas, mutaciones somáticas en diferentes genes, el estado mutacional del gen de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (IGHV), la presencia de polimorfismos de nucleótido simple, así como alteraciones en ARNs no codificante como los microARNs (miARNs). Estas alteraciones genéticas son útiles para determinar el pronóstico y las estrategias de tratamiento con el advenimiento de nuevos fármacos dirigidos a dianas específicas.^(5,7)

Alteraciones cromosómicas

El empleo de las técnicas de citogenética convencional como la de banda G con estimulación mitógena, permite detectar alteraciones clonales en el 40-50 % de los pacientes con LLC, a pesar de que resulta difícil obtener resultados en los estudios cromosómicos debido al bajo índice mitótico *in vitro* de las células leucémicas. Sin embargo, el empleo de la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés) eleva la sensibilidad del análisis citogenético a un nivel superior, por lo cual el 80 % de las anomalías pueden ser detectadas por esta técnica de citogenética molecular, lo que permite el establecimiento de grupos de riesgo citogenético.^(3,8)

Aproximadamente el 80 % de los pacientes presentan al menos una de las cuatro alteraciones cromosómicas más comunes: delección en los cromosomas del(13q), del(11q), del(17p) y trisomía 12.⁽⁵⁾

Deleción 13q [del(13q)]

Las deleciones en el brazo largo del cromosoma 13, del(13q), son las más frecuentes y ocurren en el 55 % de los pacientes con LLC.⁽⁷⁾ La presencia de esta alteración sin otras anomalías cromosómicas está asociada con un buen pronóstico.⁽⁹⁾

Se ha propuesto que la del(13q) podría clasificarse en dos tipos: las deleciones de tipo I que se dirigen a una región que incluye la región mínima eliminada (MDR, por sus siglas en inglés), mientras que las deleciones de tipo II de mayor tamaño incluyen al locus del gen RB1.⁽¹⁰⁾

El resultado de una del(13q) puede incluir la pérdida de múltiples genes que contribuyen a la interrupción de un pequeño número de vías biológicas clave, causando un grado variable de disfunción de la vía.⁽¹⁰⁾

En relación a las bases biológicas subyacentes a la del(13q), se ha descrito que el grupo de miARNs, miR-15a y miR16-1 ubicadas en la MDR, regulan la expresión de proteínas que pueden inhibir la apoptosis o estar involucradas en la progresión del ciclo celular. Además de estos miARNs, otros genes ubicados en 13q, como DLEU7 podrían cooperar en la actividad supresora tumoral. También se ha demostrado que las grandes pérdidas de 13q que involucran al gen RB1, están relacionadas con un tiempo más corto hasta el primer tratamiento (TTFT) y la disminución de la supervivencia general (SG), con relación a aquellas deleciones pequeñas que abarcan solo miR-15a y miR16-1.^(11,12)

La región 13q también se transloca recurrentemente en la LLC; el 10 % de las del(13q) identificadas por FISH están asociados con translocaciones 13q14 detectables por citogenética convencional. Se acepta que la región 13q14 tiene múltiples parejas cromosómicas y que la consecuencia de estos reordenamientos es la pérdida de un gen supresor tumoral en 13q14. La eliminación del locus D13S319 se ha evidenciado ampliamente en casi todos los casos descritos en la literatura.⁽¹¹⁾

Delección 11q [del(11q)]

Se presenta en el 18 % de los pacientes con LLC. Aparece en edades más jóvenes, presentan adenopatías, un curso clínico acelerado y tienen una enfermedad de alto riesgo, debido a que afecta al gen ATM, el cual codifica proteínas responsables de la reparación del ADN.⁽¹³⁾

Estas delecciones son muy variables en tamaño, siendo mayores de 20 megabases en la mayoría de los casos. El MDR incluye bandas cromosómicas 11q22.3-q23.1, región en la que está localizado el gen ATM, entre otros. Pueden clasificarse en delección clásica o grande (más común) y delección atípica o pequeña (poco frecuente y mayormente asociada con mutaciones en ATM).^(13,14)

Las mutaciones del gen ATM se han estudiado en pacientes con LLC y del(11q). Sin embargo, se han encontrado en solo el 8-30 % de estos pacientes, lo que indica que otros genes podrían estar implicados en la patología de las del(11q) en la LLC. Uno de estos genes es BIRC3, que se encuentra cerca del gen ATM, en 11q22.^(11,13)

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con LLC y del(11q) se caracterizan por linfadenopatías grandes y múltiples, y está asociado con factores de peor pronóstico, como los genes IGHV no mutados. Está asociado con una menor SG, así como un TTFT y duraciones de remisión más corta después de la quimioterapia estándar en comparación con los casos negativos a la del(11q).⁽¹¹⁾

Sin embargo, los tratamientos más recientes basados en quimioinmunoterapia pueden superar la importancia pronóstica adversa de la del(11q) en pacientes no tratados previamente. Se describe que no tiene impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP); no obstante, aún falta información con respecto a los estudios de SG. Además, la heterogeneidad genética que se muestra en pacientes con del(11q) puede afectar el resultado clínico a largo plazo.⁽¹¹⁾

Delección 17p [del(17p)]

En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 5 % de los pacientes con LLC presentan esta alteración citogenética detectada por citogenética convencional y

hasta el 7 % se detecta por FISH.^(15,16) Esta delección está asociada con la pérdida del gen TP53 (gen supresor tumoral) y se relaciona con una enfermedad de mayor riesgo que generalmente no responde bien al tratamiento inicial estándar. Por lo que en los pacientes con esta alteración citogenética, el enfoque de tratamiento debe ser diferente.⁽²⁾

Aunque se describe en un número limitado de pacientes, algunos autores sugieren que el mal pronóstico de las delecciones de TP53 podría modificarse cuando la pérdida de 17p es causada por translocaciones recurrentes. Algunos reordenamientos recurrentes que involucran genes como BCL3 y MYC deben considerarse indicadores de mal pronóstico en la estratificación del riesgo genético.^(11,15)

Los pacientes con del(17p) siempre se incluyen en la categoría de pronóstico de mayor riesgo, mostrando una SG y SLP menores. Este hallazgo puede explicarse no solo por la desregulación del ciclo celular causada por la pérdida de TP53, sino también por el requerimiento habitual de quimioterapia, ambos predictores independientes de una SG menor. Una vez activa, p53 forma un complejo tetramérico con secuencias específicas de ADN de algunos genes implicados en la parada del ciclo celular, reparación del daño en el ADN, inhibición de la angiogénesis e inducción de la apoptosis. Es decir, las alteraciones no solo en TP53 sino a lo largo de todo el eje p53, conducen a una disminución de la SG y a la resistencia a la terapia en la LLC.^(15,16)

Trisomía 12 (+12)

Es la segunda alteración cromosómica detectada por FISH al momento del diagnóstico (10-25 %), confiere un riesgo pronóstico intermedio, con tiempo medio para comenzar el tratamiento de 33 meses y una supervivencia global de 114 meses.^(2,9)

En los pacientes con trisomía 12, el 70 % aparece de forma aislada y está asociada con del(13q), del(11q), o del(17p) en el 18 %, 8 % y 4 %, respectivamente.⁽¹⁷⁾

Se ha descrito asociada también a la t (14;18) (q32; q21) y a la trisomía 18, lo cual confiere peor pronóstico independientemente de que estén presentes mutaciones en el gen NOTCH1, cuya desregulación se asocia con el desarrollo tumoral.⁽⁹⁾

La +12 se consideró como un marcador de riesgo intermedio en el modelo de pronóstico jerárquico inicialmente propuesto; sin embargo, esta categoría sigue siendo bastante controvertida. Mientras que los primeros estudios a menudo correlacionaron la +12 con un curso clínico más agresivo, las publicaciones recientes tienden a incluirlo en una categoría intermedia, o de un riesgo mayor cuando se trata de la trisomía asociada a otras alteraciones.⁽¹⁷⁾

Las citopenias son frecuentes en los pacientes con +12, se reportan que alrededor del 24 % de ellos desarrollan citopenias durante el curso de su enfermedad. Puede ser debido a fallo en la médula ósea o a enfermedad autoinmune.⁽⁹⁾

Desde el punto de vista del inmunofenotipo los pacientes con +12, comparados con pacientes con LLC y cariotipo normal muestran una expresión significativamente mayor de CD19, CD22, CD20, CD79b, CD24, CD27, CD38, sIgM, sIgk, and sIgλ y baja expresión de CD43.⁽⁹⁾

Cariotipos complejos (CC)

El Cariotipo complejo se define por la presencia de tres o más aberraciones cromosómicas (estructurales o numéricas) identificadas por técnicas de bandas cromosómicas y tiene una implicación relevante en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con LLC.⁽¹⁸⁾

Uno de los estudios revisados explora los aspectos clínicos y biológicos y su asociación con la presencia de CC en los pacientes con LLC. Los autores encuentran que aquellos pacientes con cinco o más alteraciones cromosómicas, definidos como CC altos, muestran uniformemente un resultado clínico pobre, independientemente de su estado clínico, la presencia de alteraciones en TP53 (delección del cromosoma 17p o mutaciones en TP53), así como el estado mutacional de IGHV. En contraste con CC con 3 o 4 alteraciones citogenéticas (CC bajo y CC intermedio, respectivamente) quienes mostraron un curso agresivo de la enfermedad solo en presencia de mutaciones en TP53.⁽¹⁸⁾

Aspectos moleculares

En la leucemia linfocítica crónica se distinguen dos subtipos en dependencia de, si sus células expresan el gen IGHV mutado o no mutado, lo que refleja la etapa de diferenciación normal de las células B del que se originan. Las células de LLC que expresan un IGHV no mutado se originan a partir de una célula B que no se ha diferenciado en los centros germinales, que son los sitios en los ganglios linfáticos donde las células B experimentan hipermutación somática en sus genes de la región variable de las inmunoglobulinas y selección durante una respuesta inmune.

Las células de leucemia linfocítica crónica con IGHV mutado surgen de una célula B poscentro germinal que expresa inmunoglobulina y que ha sufrido hipermutación somática, similar a lo que ocurre en las células B normales durante una respuesta inmune al antígeno. Los pacientes con células de LLC que expresan un IGHV no mutado suelen tener una enfermedad más agresiva que los pacientes que expresan un IGHV mutado. Estas mutaciones somáticas son parte natural de la maduración por afinidad de los anticuerpos y, a diferencia de las mutaciones en otros genes, no son patológicas.^(5,7)

Polimorfismos de nucleótido simple (SNP, por sus siglas en inglés)

La alteración en la expresión de los genes que están localizados en o cerca de los SNP puede contribuir al desarrollo de la LLC. Los SNP en el gen IRF4 están asociados con una baja expresión del factor 4 regulador del interferón y la deficiencia de esa proteína en el ratón puede producir LLC. El polimorfismo LEF1 se expresa en niveles altos en la LLC y, entre otras funciones, puede mejorar la resistencia a la muerte celular.⁽¹⁹⁾

Los microARNs, miR-15a y miR-16-1, disminuyen la expresión de los genes BCL2 y ZAP70. En la LLC familiar se ha descrito un SNP asociado a la reducción de la expresión de estos microARNs, por lo que la expresión de BCL y ZAP70 se encuentra aumentada. Los genes mencionados codifican para proteínas antiapoptóticas que confieren un incremento de la resistencia a la muerte celular.⁽¹²⁾

El SNP en TERT está asociado a un alargamiento de los telómeros en los leucocitos, lo cual posiblemente contribuye a las altas tasas de intercambio de cromátidas hermanas teloméricas que se observan en las células de LLC, esto podría retrasar la erosión de los telómeros que conduce a la sensibilidad celular.⁽²⁰⁾

Mutaciones somáticas

La incorporación de la secuenciación masiva y la secuenciación de próxima generación (NGS, por sus siglas en inglés) en el estudio de la LLC ha permitido un mayor conocimiento sobre la heterogeneidad genética de la entidad. Algunas mutaciones somáticas recurrentes en los genes TP53, ATM, NOTCH1, SF3B1 y BIRC3, entre otros, se han descrito como importantes marcadores de pronóstico y posibles dianas terapéuticas.⁽²¹⁾

Las mutaciones en el gen TP53 se describen como un marcador de alto riesgo de refractariedad terapéutica y recaída temprana. Estos pacientes podrían beneficiarse de diferentes enfoques de tratamiento.^(4,22)

El NOTCH1 (*neurogenic locus notch homolog protein 1*), es el gen que con mayor frecuencia se encuentra mutado en pacientes con LLC, se localiza en el locus 9q34.3, y presenta 34 exones que abarcan 50 kb. Está presente en el 5 % al 10 % de los pacientes al diagnóstico, con un incremento en la frecuencia que alcanza entre el 15 % y el 20 % en los casos resistentes al tratamiento con fludarabina. El gen codifica una proteína transmembrana de clase I que funciona como un factor de transcripción ligando activado que es importante en la diferenciación celular, la proliferación y la apoptosis. Las mutaciones de NOTCH1 se acumulan en mayor medida en el exón 34 y constituyen fundamentalmente eventos de corrimiento del marco de lectura y cambios sin sentido. La presencia de estas mutaciones está asociada a un peor pronóstico y una mala respuesta al tratamiento.⁽²³⁾ Se reporta una alta frecuencia de mutaciones de NOTCH1 en fases clínicas agresivas de LLC y se las identifican como un predictor independiente de mal pronóstico.⁽²⁴⁾

Las mutaciones en el gen SF3B1 se asocian con sitios de empalme aberrantes. Las alteraciones en el empalme se relacionan con la tumorigénesis. En ocasiones las

mutaciones en este gen concurren con deleciones 11q23 (52-57 %), en el locus para el gen ATM. Además, se describen pacientes con mutaciones combinadas en ambos genes (SF3B1 y ATM) sin deleción 11q, lo que sugiere que las mutaciones en SF3B1 podrían ser funcionalmente sinérgicas con la pérdida de ATM.⁽²⁵⁾

Las mutaciones en SF3B1 y NOTCH1 se observan con frecuencia en la LLC refractaria a la fludarabina, lo que podría constituir un criterio de selección para la quimioterapia.⁽²⁵⁾

Actualmente existe un mayor conocimiento de la biología de la enfermedad, así como de los cambios moleculares y cromosómicos, de los mecanismos que intervienen en la supervivencia del clon leucémico, para identificar subgrupos pronósticos y lograr una mayor sobrevida de los enfermos.⁽⁷⁾

El diagnóstico a través de los estudios citogenéticos convencionales estimulados con mitógenos, la citogenética molecular (FISH) y la secuenciación génica permiten un mayor conocimiento de la biología de la LLC en la comprensión de los mecanismos implicados en el proceso de desarrollo y progresión neoplásica, así como en la toma de decisiones terapéuticas.

Referencias bibliográficas

1. Emadi A, Law JY. Leucemia linfocítica crónica (LLC). En: Manual MSD. Versión para profesionales. (Actualizado: Dic 2018) (acceso: 20/06/2020) Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-linfoc%C3%ADtica-cr%C3%B3nica-llc>
2. Aitken MJL, Lee HJ, Post SM. Emerging treatment options for patients with p53-pathway-deficient CLL. Ther Adv Hematol. 2019 Dec 5; 10:2040620719891356. DOI: <https://10.1177/2040620719891356>
3. García JA, Giraldo P, López J, Ríos E, Sastre JL, Terol MJ, et al. Guía de consenso nacionales para el estudio y tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. Med Clin (Barc). 2013 Ago;141(4):175.e1-e8. DOI: <https://10.1016/j.medcli.2013.04.041>

4. Delgado J, Doubek M, Baumann T, Kotaskova J, Molica S, Mozas P, et al. Chronic lymphocytic leukemia: A prognostic model comprising only two biomarkers (*IGHV* mutational status and FISH cytogenetics) separates patients with different outcome and simplifies the CLL-IPI. *Am J Hematol.* 2017 Abr;92(4):375-80.
5. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Ene;3:16096.
6. Baumann LM, Tarchand G, Morrison VA. The impact of Agent Orange exposure on presentation and prognosis of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2014 Ene; 55:63-6.
7. Yun X, Zhang Y, Wang X. Recent progress of prognostic biomarkers and risk scoring systems in chronic lymphocytic leukemia. *Biomark Res.* 2020 Sep; 8:40.
8. Valdespino VM. Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B: un modelo personalizado de valoración clínica y molecular. *Rev Hematol Mex.* 2014;15(3):103-21.
9. Autore F, Strati P, Laurenti L, Ferrajoli A. Morphological, immunophenotypic, and genetic features of chronic lymphocytic leukemia with trisomy 12: a comprehensive review. *Haematologica.* 2018 May;103(6):931-8.
10. Parker H, Rose MJJ, Parker A, Chaplin T, Wade R, Gardiner A, et al. 13q deletion anatomy and disease progression in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2011 Mar;25(3):489-97.
11. Puiggros A, Blanco G, Espinet B. Genetic Abnormalities in Chronic Lymphocytic Leukemia: Where We Are and Where We Go. *Biomed Res Int.* 2014 May; 2014:435983.
12. Rampazzo E, Bojnik E, Trentin L, Bonaldi L, Del Bianco P, Frezzato F, et al. Role of *miR-15a/miR-16-1* and the *TP53* axis in regulating telomerase expression in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2017 Jul;102(7):e253-e6
13. MaESK. Recurrent Cytogenetic Abnormalities in Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Methods Mol Biol.* 2017; 1541:270-91.
14. Quijada M, Hernández M, Alonso V, Rodríguez AE, García I, Martín M, et al. CRISPR/Cas9-generated models uncover therapeutic vulnerabilities of del(11q) CLL cells to dual BCR and PARP inhibition. *Leukemia.* 2020 Ene;34(6):1599-612.
15. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Ferrajoli A, Burger J, Faderl S, et al. Outcomes of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion. *Haematologica.* 2014 Ago;99(8):1350-5.

16. Campo E, Cymbalista F, Ghia P, Jäger U, Pospisilova S, Rosenquist R, et al. *TP53* aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica*. 2018 Dic;103(12):1956-68.
17. González I, Hernández M, Rodríguez AE, Sanzo C, Aventín A, Peligros A, et al. A high proportion of cells carrying trisomy 12 is associated with a worse outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol*. 2016 Jun;34(2):84-92.
18. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019 Mar;133(11):1205-16.
19. Liu P, Xu B, Shen W, Zhu H, Wu W, Fu Y, et al. Dysregulation of TNFalpha-induced necroptotic signaling in chronic lymphocytic leukemia: suppression of *CYLD* gene by *LEF1*. *Leukemia*. 2012 Ene; 26(6):1293-300.
20. Medves S, Auchter M, Chambeau L, Gazzo S, Poncet D, Grangier B, et al. A high rate of telomeric sister chromatid exchange occurs in chronic lymphocytic leukaemia B-cells. *Br J Haematol*. 2016 Jul;174(1):57-70.
21. Hernández JA, González I. Genetic Heterogeneity in Chronic Lymphocytic Leukemia: What Can Conventional Cytogenetics Add? *Acta Haematol*. 2017;138:31-2.
22. Guieze R, Robbe P, Clifford R, Guibert S, Pereira B, Timbs A, et al. Presence of multiple recurrent mutations confers poor trial outcome of relapsed/refractory CLL. *Blood*. 2015 Oct;126(18):2110-7.
23. Rosati E, Baldoni S, De Falco F, Del Papa B, Dorillo E, Rompietti C, et al. *NOTCH1* Aberrations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Oncol*. 2018 Jun; 8:229.
24. Fabbri G, Rasi S, Rossi D, Trifonov V, Khiabani H, Ma J, et al. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of *NOTCH1* mutational activation. *J Exp Med*. 2011 Jul;208(7):1389-401.
25. TeRaaGD, Derks IA, Navrkalova V, Skowronska A, Moerland PD, van Laar J, et al. The impact of *SF3B1* mutations in CLL on the DNA damage response. *Leukemia*. 2015 May;29(5):1133-42.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Sheila González García: Realizó recopilación de toda la bibliografía utilizada, seleccionó los artículos relevantes para la revisión, hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, redacción del borrador, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final del artículo.

Kalia Lavaut Sánchez: Participó en la recopilación de toda la bibliografía utilizada, la selección de los artículos relevantes, hizo aportes importantes a la concepción del artículo, redacción del borrador, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final del artículo.