

¿Es importante conocer el tipo de transcripto BCR-ABL en la leucemia mieloide crónica?

Is it important to know the type of BCR-ABL transcript in chronic myeloid leukemia?

Ana María Amor Vigil^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9182-2664>

Carmen Alina Díaz Alonso¹ <https://orcid.org/0000-0001-6544-0662>

Lesbia Fernández Martínez¹ <http://orcid.org/0000-0002-8359-3061>

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

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

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica se caracteriza por la ocurrencia de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22; que da origen a un cromosoma 22 derivativo conocido como Filadelfia. En el sitio de unión se forma el gen de fusión BCR-ABL que conlleva a la síntesis de una proteína híbrida con propiedades oncogénicas. El sitio de unión entre los cromosomas 9 y 22 es variable y da lugar a transcritos diferentes; los conocidos como e13a2 y e14a2 son los más frecuentes y estudiados. El análisis de las características clínico-hematológicas de presentación y la respuesta al tratamiento entre los pacientes portadores de e13a2 o e14a2 ha revelado diferencias que pueden ser útiles para la predicción del pronóstico.

Se realizó una revisión de la literatura científica a través de PUBMED. Se analizó y resumió la información.

Se evidencian diferentes características de presentación, pero no existe coincidencia entre todos los autores. Respecto al comportamiento de la respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa, algunos autores encuentran diferencias y algunos sugieren que puede tratarse de dos enfermedades diferentes.

Puede ser importante conocer el tipo de transcripto BCR-ABL en la LMC ya que, al menos entre los dos más frecuentes, existen diferencias que pueden ser útiles en la predicción del pronóstico para el paciente, así como para el manejo del tratamiento.

Palabras clave: transcripto BCR-ABL; leucemia mieloide crónica; cromosoma Filadelfia.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia is characterized by the occurrence of a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22; which gives rise to a derivative chromosome 22 known as Philadelphia. At the binding site, the BCR-ABL fusion gene is formed, which leads to the synthesis of a hybrid protein with oncogenic properties. The binding site between chromosomes 9 and 22 is variable and gives rise to different transcripts; those known as e13a2 and e14a2 are the most frequent and studied. The analysis of the clinical-hematological characteristics of presentation and the response to treatment among patients with e13a2 or e14a2 has revealed differences that may be useful for the prediction of prognosis.

To describe the different characteristics reported for one or another transcript and to know if it is important to know the type of transcript in the CML.

A review of the scientific literature was carried out through PUBMED. The information was analyzed and summarized.

Different presentation characteristics are evident but there is no coincidence between all the authors. Regarding the behavior of the response to treatment with tyrosine kinase inhibitors, some authors find differences and some suggest that it may be two different entities.

It may be important to know the type of BCR-ABL transcript in CML cause, at least between the two most frequent, there are differences that may be useful in predicting the prognosis for the patient as well as for the management of treatment.

Keywords: BCR-ABL transcripts; chronic myeloid leukemia; Philadelphia chromosome.

Recibido: 24/12/2021

Aceptado: 26/05/2022

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno caracterizado por una proliferación masiva de células maduras de linaje predominantemente mieloide.

La mayoría de los pacientes (~85%–90 %) se diagnostican en fase crónica; pero la entidad progresa hacia una fase acelerada (definida por el incremento en el conteo de blastos) al cabo de los tres a cuatro años del diagnóstico. Finalmente se instaura la crisis blástica (CB) que se presenta como una leucemia aguda mieloide en 60 % de los pacientes, linfocítica en 30 % y 10 % como leucemia megacariocítica o indiferenciada.⁽¹⁾

Aunque la leucemia mieloide crónica en CB se asemeja fenotípicamente a una leucemia aguda, la respuesta a un tratamiento convencional intensivo de quimioterapia es excesivamente baja y la supervivencia promedio, al llegar a esta etapa, es de cuatro meses.⁽²⁾

La leucemia mieloide crónica se caracteriza por la presencia de una translocación recíproca entre los brazos largos del cromosoma 9 y 22 [t(9;22)(q34;q11.2)] que conlleva a la fusión del gen *ABL1* (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*) del cromosoma 9q34 con el gen *BCR* (*break point cluster region*) en el cromosoma 22q11.2. Este reordenamiento es conocido como cromosoma Filadelfia y como consecuencia a nivel molecular se forma el gen de fusión *BCR-ABL1* con propiedades oncogénicas que se traduce en la oncoproteína BCR-ABL.^(1,3,4) Dicho gen puede dar lugar a diferentes transcritos en dependencia del punto de ruptura en cada gen, por los cuales quedarán unidos entre sí. Los transcritos e13a2 y e14a2 (también conocidos como b2a2 y b3a2) formados por la ruptura alrededor de los exones 13 y 14 del gen BCR respectivamente y su unión al exón a2 del ABL, son los más comunes.⁽⁵⁾ Estos o su expresión simultánea pueden aparecer en más del 95 % de los pacientes. Otros transcritos menos frecuentes, tales como e1a2, e2a2, e6a2, e19a2, e1a3, e13a3, y e14a3, han sido reportados esporádicamente.⁽⁶⁾ Todos codifican proteínas BCR-ABL con actividad tirosina quinasa activada constitutivamente; lo cual les confiere propiedades leucemogénicas y son causa tanto de la LMC como de la leucemia linfocítica aguda-cromosoma Filadelfia positiva.^(3,4)

La presente comunicación se propuso describir las diferentes características que se reportan para uno u otro transcrito y si es importante conocer el tipo de transcrito en la LMC.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura científica de los últimos cinco años relacionada con el tema a través de PUBMED.

Como palabras clave se utilizaron: leucemia mieloide crónica; tipo de transcrito BCR-ABL; pronóstico según tipo de transcrito BCR-ABL y respuesta al tratamiento según tipo de transcrito BCR-ABL.

Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía y se tomaron aspectos referidos al tema que cumplimentarán el objetivo.

Análisis y síntesis de la información

Frecuencia de los transcritos BCR-ABL

Por ser los que más aparecen, e13a2 y e14a2, son los más estudiados; los reportes de su frecuencia y su coexpresión en pacientes con LMC son múltiples. Aunque no coinciden en el valor porcentual, en todos estos reportes el transcrito e14a2 se observa como mayoritario (Tabla).^(7,8,9,10,11,12)

Tabla - Frecuencia de los transcritos BCR-ABL e13a2 y e14a2 reportada por varios autores

	Amin 2021 ⁷	D'Adda 2019 ⁹	Baccarani 2019* ¹⁰	Almeida 2019 ¹¹	Castagnetti 2017 ⁸	Amor 2012 ¹²
No. de pacientes	70	173	45503	55	559	252
e13a2 (%)	43	38,7	37,9	36	37	40,9
e14a2 (%)	54	61,3	62,1	48	52	54,7
e13a2/e14a2 (%)	3	-----	7,6	16	11	0,8

*Estudio colaborativo de 45 países que abarcó a pacientes de los cinco continentes

Características y comportamiento según el tipo de transcrito

Varios reportes encuentran que en pacientes con LMC se manifiestan diferentes características según el tipo de transcrito BCR-ABL, sin embargo, las diferencias no son las mismas.

Greenfield y otros,⁽⁵⁾ encuentran diferencia significativa entre la edad promedio de los pacientes con los transcritos más frecuentes, e13a2 y e14a2, (45,0 vs 54,5 años); así como significativamente mayor el conteo de leucocitos en los portadores del e13a2 ($189,8 \times 10^9/L$ vs $92,40 \times 10^9/L$) y menor el conteo de plaquetas ($308 \times 10^9/L$ vs $644 \times 10^9/L$) en comparación con los portadores de e14a2.

Por su parte, *Amin* y otros,⁽⁷⁾ encuentran diferencia significativa en los niveles de leucocitos y en el género según el transcrito; pero no hallan asociación entre el tipo de transcrito y otros parámetros como: la edad, los niveles de hemoglobina y el conteo de plaquetas.

Un importante estudio fue el realizado por *Baccarani* y otros⁽¹⁰⁾ en una serie de 45503 pacientes con LMC de 45 países que abarcaron los cinco continentes. Ellos encontraron predominio del e14a2 frente al e13a2 (Tabla) y también encontraron diferencias en el género y la edad según el transcrito. En cuanto al comportamiento tras el tratamiento con imatinib, sus resultados muestran que el tipo de transcrito es una variable a tener en cuenta para establecer un pronóstico de la respuesta al tratamiento, la evolución y la remisión.

Otros autores también reportaron diferente respuesta al imatinib según el transcrito BCR-ABL. *Greenfield* y otros,⁽⁵⁾ *Jain* y otros,⁽¹³⁾ y *Castagnetti* y otros⁽⁸⁾ observan un comportamiento similar

en cuanto a la respuesta molecular al tratamiento con imatinib; ellos llegan a la conclusión de que los pacientes con el e13a2 muestran una respuesta molecular al imatinib inferior o más demorada con respecto al e14a2.

Los hallazgos evidencian la importancia de conocer el tipo de transcripto que porta un paciente con LMC. Por sus características el e13a2 es de mayor riesgo y su respuesta al tratamiento con imatinib es más lenta.

También el reporte de diferentes características hematológicas como el conteo de leucocitos y plaquetas al inicio de la enfermedad según el tipo de transcripto es predictor de pronóstico. Al respecto *Greenfield* y otros,⁽⁵⁾ sugieren que puede tratarse de dos enfermedades diferentes.

Todo apunta a que la evolución de un paciente portador del transcripto e13a2 puede ser menos satisfactoria. Que su respuesta al imatinib puede ser más lenta y que puede tardar más en alcanzar la remisión molecular.

Hasta el momento no se llega a conclusiones definitivas sobre la existencia de enfermedades diferentes de LMC marcadas por la presencia de uno u otro transcripto BCR-ABL; para esto será necesario ampliar el análisis de las características de presentación y del comportamiento frente al tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2020;95(6):691–709. DOI: <https://10.1002/ajh.25792>
2. Iacoboni SJ, Plunkett W, Kantarjian HM, Estey E, Keating MJ, Mc Credie KB, *et al.* High-dose cytosine arabinoside: treatment and cellular pharmacology of chronic myelogenous leukemia blast crisis. *J. Clin. Oncol.* 1986;4(7):1079–88. DOI: <https://10.1200/JCO.1986.4.7.1079>
3. Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood.* 1996;88(7):2375–84.
4. Chereda B, Melo JV. The biology and pathogenesis of chronic myeloid leukemia. In: Hehlmann R, editor, *Chronic myeloid leukemia*. Switzerland:Springer International Publishing;2016.p.17–40.
5. Greenfield G, Mc Mullan R, Robson N, Mc Gimpsey, Catherwood M, Mc Mullin MF. Response to Imatinib therapy is inferior for e13a2 BCR-ABL1 transcript type in comparison to e14a2 transcript type in chronic myeloid leukaemia. *BMC Hematol.*2019; May 2;19:7. DOI: <https://10.1186/s12878-019-0139-2>

6. Molica M, Abruzzese E, Breccia M. Prognostic Significance of Transcript-Type BCR-ABL1 in Chronic Myeloid Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020062. DOI: <https://10.4084/MJHID.2020.062>
7. Amin H, Ahmed S. Characteristics of BCR-ABL gene variants in patients of chronic myeloid leukemia. *Open Med*. 2021;16(1):904-12. DOI: <https://10.1515/med-2021-0309>
8. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Iurlo A, Levato L, Albano F, *et al*. The BCR-ABL1 transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Am J Hematol*. 2017;92(8):797-805. DOI: <https://10.1002/ajh.24774>
9. D'Adda M, Farina M, Schieppati F, Borlenghi E, Bottelli C, Cerqui E, *et al*. The e13a2 BCR-ABL Transcript Negatively Affects Sustained Deep Molecular Response and the Achievement of Treatment-Free Remission in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Who Receive Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer*. 2019; 125(10):1674-82. DOI: <https://1002/cncr.31977>
10. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G, Soverini S, Albeer A, *et al*. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia*. 2019;33(5):1173-83. DOI: <https://10.1038/s41375-018-0341-4>
11. de Almeida Filho TP, Maia Filho PA, Cavalcante Barbosa M, Alves Dutra LL, de Castro M F, Barroso Duarte F, *et al*. Does BCR-ABL transcript type influence the prognosis of patients in chronic myelogenous leukemia chronic phase? *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(2):114-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.10.003>
12. Amor-Vigil AM, González-Medina Y, Cayado-Gutiérrez N, Martínez-Antuña G. Frecuencia de los transcriptos BCR-ABL en pacientes cubanos con leucemia mieloide crónica. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter*. 2012;28(4):8.
13. Jain P, Kantarjian H, Shamanna RK, Daver N, Patel KP, Sasaki K, *et al*. Impact of BCR-ABL transcript type on outcome in patients with chronic-phase CML treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2016;127(10):1269-75. DOI: <https://10.1182/blood-2015-10-674242>

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Ana María Amor Vigil: *Concepción de la idea, redacción del borrador, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación de la versión final.*

Carmen Alina Díaz Alonso: *Recopilación de la información, revisión y aprobación de la versión final.*

Lesbia Fernández Martínez: *Recopilación de la información, revisión y aprobación de la versión final.*