



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



**Asociación del biomarcador p53 con el desarrollo
de la leucemia mieloide aguda.**

TESINA
PARA OBTENER EL GRADO DE
QUÍMICA FARMACOBIOLOGA

PRESENTA
LETICIA VILLASEÑOR GUIJOSA

ASESOR
DOCTOR EN CIENCIAS. CARLOS CORTÉS PENAGOS

MORELIA, MICHOACÁN.

JULIO DE 2022

AGRADECIMIENTOS

En estas líneas quiero agradecer a todas aquellas personas que de forma directa o indirecta me han apoyado, no solo para la elaboración de esta tesina, sino de manera profesional y personal no queda más que dar las gracias, sin duda el camino no ha sido fácil, pero como todo, los sacrificios valen la pena mientras se tienen las metas presentes siempre.

En primer lugar, quiero agradecer a Dios padre por permitirme lograr mis sueños, y estar siempre a mi lado en todo momento.

Agradezco infinitamente a mi papá, mamá, hermanos, porque a pesar de las circunstancias yo sé que siempre han estado presentes apoyándome en lo que se pueda, en momentos de tristeza y felicidad, gracias a su apoyo es que eh podido llegar hasta donde estoy porque nunca me han dejado sola, a ellos debo cada logro en mi vida porque sin ellos nada de esto sería posible y yo sé que este es el principio de muchos logros más. Así como también me han enseñado a no darme por vencida y siempre luchar por mis metas.

A mis maestros por compartirme de sus conocimientos, valoro mucho su dedicación, empeño, reconozco su esfuerzo por hacerme una mejor estudiante y persona. Solo por mencionar algunos, entre ellos la dra Sandra Sánchez por enseñarme bioquímica de una manera sencilla, agradable, y ligera. Judith Prieto porque además de ser una buena maestra es solidaria con sus alumnos y su manera de enseñar es muy clara.

A Fer Loa por ser un buen compañero, maestro, amigo, por compartirme siempre de sus conocimientos, así como también me apoya en lo que se puede.

A mis compañeros de la facultad con quien compartí bastantes momentos de felicidad, angustia, preocupación, sin embargo, son historias que nos marcan, como son, Leonardo, Margarita, Yaneth, Miriam y Rocío.

Por ultimo y no menos importante a mi asesor de tesina el doctor Carlos Cortes Penagos por su tiempo, dedicación y compartir de su conocimiento eh inspirarme en el tema de la investigación, además por invitarme a aprender al laboratorio en el área de citogenética y darme la oportunidad de crecer como persona y profesional.

DEDICO ESTE TRABAJO:

DIOS: Este trabajo lo dedico a ti padre santo por siempre confiar en mí, ser una luz en mi vida y mi amigo incondicional.

A MIS PADRES: Con todo mi amor lo dedico a ustedes por ser un ejemplo de vida y trabajo, por ser mi inspiración y mi motivación diaria, gracias por enseñarme a ser una buena mujer y a luchar arduamente para lograr mis objetivos y no ser conformista, gracias porque fueron y serán mi inspiración, sin su apoyo mi carrera no hubiese sido posible, todo lo que soy es gracias a ustedes.

A MIS HERMANOS: Paco y Nene, por su apoyo incondicional, siempre y en todo momento, por el amor que me han brindado desde niños, por ser los mejores hermanos.

A LA UNIVERSIDAD: Por brindarme las herramientas necesarias para mi formación académica.

A MIS PROFESORES: Por transmitirme sus conocimientos y por motivarme a conseguir mis sueños y no darme por vencida.

A MIS AMIGAS: Margarita, Miriam, Rocío y Yaneth. Las mejores amigas durante la carrera por demostrarme el valor de una amistad, estar juntas en las buenas y en las malas.

Índice general

Resumen.....	8
Palabras clave.....	8
Abstract.....	9
1. Introducción.....	10-12
2. Justificación.....	13
3. Objetivo.....	14
4. Estado del arte	
4.1. Hematopoyesis.....	14-15
4.2. Neoplasias hematológicas.....	16
4.2.1. Nomenclatura.....	16-17
4.3. Protooncogenes, oncogenes y oncoproteínas.....	18
4.4. Genes supresores de tumores.....	18
4.5. Clasificación general de leucemias.....	18-19
4.6. Leucemia mieloide aguda.....	19-21
4.6.1. Clasificación de leucemia mieloide aguda.....	21-23
4.7. Mutaciones adicionales	23-24
4.8. Supresor tumoral p53.....	24-26
4.8.1. Estructura de la proteína p53.....	27-29
4.8.2. Mecanismo de acción de p53.....	29-31
4.9. Mutaciones en p53 asociadas con el desarrollo de leucemia mieloide aguda...31-32	
4.10. Valor pronóstico de p53 en leucemia mieloide aguda.....	32-34
4.11. Asociación de p53 con otros marcadores pronósticos en leucemia mieloide aguda.....	34-43
5. Conclusiones.....	44-45
6. Referencias bibliográficas.....	46-50

Índice de figuras

Figura 1. Hematopoyesis.....	14
Figura 2. Dinámica de la hematopoyesis desde la vida embrionaria hasta la vida adulta...	15
Figura 3. Células sanguíneas como se ven al microscopio.....	19
Figura 4. Características de la proteína p53.....	24
Figura 5. Estructura de p53 genómico (cromosoma 17p13)	26
Figura 6. Dominios funcionales de la proteína p53.....	27
Figura 7. Factores que influyen en la activación de p53.....	29
Figura 8. Importancia de p53 para mantener la integridad del genoma.....	30
Figura 9. Modelo de cooperación entre mutaciones asociadas a la aparición de leucemia mieloide aguda.....	32
Figura 10. Frecuencia e impacto de p53 asociado a leucemia mieloide aguda.....	34

Índice de tablas

Tabla I. Nomenclatura de los tumores benignos y malignos dependiendo del tipo de tejido.....	17
Tabla II. Clasificación general de las leucemias.....	19
Tabla III. Clasificación de la asociación Franco-Américo-Británica.....	22
Tabla IV: Clasificación de leucemia mieloide aguda de acuerdo a la OMS.....	23
Tabla V. Clasificación de grupos de riesgo en leucemia mieloide aguda.....	33
Tabla VI. Determinación del pronóstico de leucemia mieloide aguda.....	43

Abreviaciones

ATM: Ataxia-telangiectasia

CC-LMA: Leucemia mieloide aguda con cariotipo complejo

CC-SMD: Síndrome mielodisplásico con cariotipo complejo

CC: Cariotipo complejo

CN: Cariotipo normal

CNA: Alteración del número de copias de DNA

DNA: Ácido desoxirribonucleico

GOF: Ganancia de función

HMA: Agentes hipometilantes

HSC: Célula madre hematopoyética

LLC: Leucemia linfocítica crónica

LLM: Leucemia de linaje mixto

LMA: Leucemia mieloide aguda

LMA-t: LMA relacionada al tratamiento

MK: Cariotipo monosomal

NA: No aplica

OD: Oligomerización

OMS: Organización Mundial de la Salud

PHANTM: Puntaje de fenotipo combinada

PPM1D: proteína fosfatasa Mg^{2+}/Mn^{2+} , dependiente de 1D

PR: Prolina

RNA: Ácido ribonucleico

SMD: Síndrome mielodisplásico

SSCP: Polimorfismo de conformación de cadena sencilla

TA: Transactivación

VAF: Frecuencia alélica variante

Resumen

Hematopoyesis es el término empleado para describir el proceso de diferenciación, proliferación y maduración de las células sanguíneas, se lleva a cabo en el tejido hematopoyético, el cual se encuentra principalmente en la médula ósea y solo las células maduras son liberadas a la sangre periférica para llevar a cabo sus funciones. Cuando este proceso falla por alguna razón ocurre una neoplasia o nuevo crecimiento, que es definido como la proliferación descontrolada de células en un tejido, por sus características histológicas y/o genéticas, dando un resultado maligno.

La leucemia se suele clasificar en aguda o crónica según sea el porcentaje de blastos o células leucémicas en médula ósea o sangre y en mieloide o linfóide según el linaje predominante de las células malignas. Los factores de riesgo de su aparición son muy variados e incluyen aspectos genéticos y adquiridos.

La LMA (Leucemia Mieloide Aguda) es la leucemia más común en adultos y es una proliferación neoplásica de células inmaduras de estirpe mieloide que se produce por una alteración en la regulación del crecimiento y la diferenciación de células hematopoyéticas.

Los genes que con mayor frecuencia aparecen mutados en esta enfermedad son NPM1, FLT3, CEBPA, RAS, KIT, MLL, p53 y otros. Los dos sistemas más utilizados para la clasificación de subtipos de LMA son el sistema de la Organización Mundial de la Salud y la clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica.

El gen p53 mejor conocido como, el gen supresor de tumores o guardián del genoma se encuentra alterado en cerca del 50% de carcinomas, se ha observado más frecuentemente alterado en los tumores sólidos que en las leucemias y linfomas. La presencia de mutaciones en p53 se asocia con el síndrome Li-Fraumeni, el cual es una predisposición hereditaria a padecer neoplasias a edad temprana. Este gen es utilizado como un biomarcador que es de utilidad clínica el cual podría beneficiar al pronóstico para los pacientes con LMA.

Palabras clave:

Hematopoyesis

Mutación

Leucemia

Biomarcador

Neoplasia

Pronóstico

Abstract

Hematopoiesis is the term used to describe the process of differentiation, proliferation and maturation of blood cells, it takes place in the hematopoietic tissue, which is mainly found in the bone marrow and only mature cells are released into the peripheral blood for carry out their functions. When this process fails for some reason, a neoplasm or new growth occurs, which is defined as the uncontrolled proliferation of cells in a tissue, due to its histological and/or genetic characteristics, giving a malignant result.

Leukemia is usually classified as acute or chronic depending on the percentage of blasts or leukemic cells in the bone marrow or blood and as myeloid or lymphoid depending on the predominant lineage of the malignant cells. The risk factors for its appearance are very varied and include genetic and acquired aspects.

Acute Myeloid Leukemia (AML) is the most common leukemia in adults and is a neoplastic proliferation of immature cells of the myeloid lineage that is produced by an alteration in the regulation of growth and differentiation of hematopoietic cells.

The genes that most frequently appear mutated in this disease are NPM1, FLT3, CEBPA, RAS, KIT, MLL, p53, and others. The two most widely used systems for classifying AML subtypes are the World Health Organization system and the Franco-American-British Association classification.

The p53 gene, better known as the tumor suppressor gene or guardian of the genome, is altered in about 50% of carcinomas. It has been observed to be more frequently altered in solid tumors than in leukemias and lymphomas. The presence of mutations in p53 is associated with Li-Fraumeni syndrome, which is an inherited predisposition to cancer at an early age. This gene is used as a biomarker that is of clinical utility which could benefit the prognosis for patients with AML.

1. Introducción

La leucemia aparece cuando algunas células sanguíneas adquieren mutaciones en el material genético o DNA (por sus siglas en ingles). El DNA de una célula contiene instrucciones que indican a la célula que crezca a cierto ritmo y que muera en determinado momento. Cuando ocurre una mutación, la producción de células sanguíneas se descontrola. Con el tiempo, esas células anormales se pueden desplazar a las células sanguíneas sanas de la médula ósea, lo que disminuye la cantidad de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos sanos, y causa los signos y síntomas de la leucemia, esto genera la producción de células conocidas como mieloblastos. Los mieloblastos son las células de la leucemia mieloide aguda y con ellos se desarrolla y empeora rápidamente la salud de quien la padece. Por esta razón, es importante un tratamiento eficaz y oportuno, por ello, la importancia de identificar rápido la mutación existente (Leyto-Cruz, 2018).

Por lo tanto, leucemia es el término que se utiliza para definir a un grupo de enfermedades malignas de la sangre. El diagnóstico temprano es esencial, ya que le permitirá al paciente acudir de manera temprana con el médico especialista, quien conducirá el proceso diagnóstico y ofrecerá el tratamiento específico. La leucemia se caracteriza por tener una proliferación clonal, autónoma y anormal de las células que dan origen al resto de las células normales de la sangre. (Hurtado, Solano, & Vargas, 2012).

Lo anterior implica que una célula temprana sufre un cambio genético que hará que se produzca sin control una colonia anormal de sí misma. Esta producción anormal es desordenada porque las células anormales se multiplican idénticas a sí mismas, por lo que ocupan paulatinamente el espacio de la médula ósea normal y provocan anemia progresiva, sangrado anormal y predisposición a las infecciones. Por otro lado, cuando las células anormales invaden otros tejidos, se produce falla en el funcionamiento del órgano y de no hacer el diagnóstico temprano y proporcionar el tratamiento adecuado, presentará pérdida de la función y consecuencias irreversibles (Hurtado, Solano, & Vargas, 2012).

La LMA es el tipo de leucemia aguda más común que afecta a las personas adultas. Los adultos mayores tienen más probabilidad de presentar LMA que los adultos jóvenes o los niños. Sin embargo, la LMA es el tipo más común de leucemia diagnosticada durante la infancia. Aproximadamente el 15 al 20 por ciento de los casos de leucemia aguda infantil y

el 80 por ciento de los casos de leucemia aguda en adultos son casos de LMA (Leyto-Cruz, 2018).

Una mutación es un cambio en la secuencia del DNA puede ser el resultado de errores en la copia del DNA durante la división celular, la exposición a radiaciones ionizantes o a sustancias químicas denominadas mutágenos, o infección por virus. La mutación es la fuente primaria de variabilidad genética en las poblaciones, mientras que la recombinación crea nuevas combinaciones a partir de las generadas por la mutación y es la segunda fuente de variabilidad genética (Robbins, 2015).

La proteína p53 está comúnmente mutada en diferentes tipos de neoplasias, su función normal es detectar daños en el DNA y evitar que las células transmitan este daño a las células hijas. Cuando p53 está mutada ya no puede realizar esta función protectora y el resultado puede ser una neoplasia. Estas mutaciones se asocian con resultados adversos, como una recaída de la enfermedad, baja respuesta a los tratamientos y una supervivencia más corta (Carreras, J, 2021). El gen supresor tumoral p53 codifica un factor de transcripción que desempeña un papel central en el mantenimiento de la integridad del genoma y en la respuesta al estrés celular, regula la expresión de genes diana que participan en el control del ciclo celular, apoptosis, senescencia, reparación del DNA y cambios en el metabolismo. Dicho gen codifica una proteína de 393 aminoácidos (aa), comprende 11 exones, de los cuales el exón 1 es no-codificante, en el exón 2 existen dos sitios de inicio de la transcripción y el 11 contiene el codón de terminación y una gran secuencia no codificante. Aunque la mayoría de las mutaciones se agrupan dentro del dominio de unión al DNA (codones 100-300, exones 4-8), se han detectado mutaciones en casi todos los codones, determinando que la secuenciación deba cubrir el dominio de unión al DNA y el dominio de oligomerización (exones 4-10), aunque idealmente debería analizarse la secuencia codificante entera (exones 2-11) (Stanganelli, J, & I., 2019).

El gen p53 existe por duplicado en cada una de nuestras células, al igual que el resto de genes, una copia la obtenemos de nuestra madre y otra de nuestro padre. Se ha podido confirmar que tener las dos copias mutadas en p53 se asocia con peores resultados para los síndromes mielodisplásicos (SMD), un grupo de neoplasias malignas que tienen como característica común que las células madre de la médula ósea, encargadas de fabricar todas las células de

la sangre, tienen un defecto que las hace producir células anómalas, en menor cantidad de lo normal e incapaces de realizar sus funciones habituales (Carreras, J, 2021).

Un biomarcador o marcador genético se refiere a un segmento de ADN que se encuentra en un lugar determinado (denominado locus), en un cromosoma conocido y puede ser un gen (Courchoud & Pérez Calvo, 2016). Un biomarcador indica los cambios que pueden ser medibles y/o detectables, ya sean bioquímicos, fisiológicos o morfológicos asociados a padecer una neoplasia. En general, pueden ser detectables en tejido, plasma sanguíneo, saliva, orina y otros fluidos corporales (Cruz, Villegas, & Ramirez, 2008).

Los biomarcadores se han constituido como la mejor herramienta para detectar precozmente la existencia de una neoplasia en las personas aparentemente sanas o con riesgo por su estilo de vida o sus antecedentes heredo familiares. El concepto de un biomarcador, se basa en que estas moléculas se producen por las células tumorales de forma exclusiva y sus cantidades aumentan por encima de los valores fisiológicos o basales, indicando así la enfermedad (Astudillo & Ochoa, 2010).

En el presente proyecto de investigación se enfoca en el estudio de los biomarcadores de la leucemia mieloide aguda y aquellas mutaciones genéticas que pueden contribuir a mejorar el diagnostico o definir el pronóstico de la neoplasia con énfasis en la proteína p53.

2. Justificación

De acuerdo con Lagunas Rangel (2016), quien considera que la Leucemia Mieloide Aguda es una de las neoplasias más común, representando de 15 al 20% de las leucemias agudas en niños y el 80% en adultos, surge como resultado de la transformación de precursores hematopoyéticos a través de la adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas que bloquean la diferenciación celular y confieren ventajas proliferativas y de supervivencia. Estos eventos oncogénicos claves son a menudo clasificados de acuerdo al modelo de los 2 hits propuesto por Gilliland en el 2001. (Lagunas-Rangel, 2016).

A pesar de los grandes avances en la investigación de la genética de la leucemia mieloide aguda, existen todavía muchas preguntas que esperan respuesta, debido a que los factores de riesgo o predisponentes para la aparición de LMA son muy variados. Una vez clasificado el tipo de LMA, se determina su pronóstico ya que es una enfermedad heterogénea. El pronóstico de esta enfermedad ha mejorado en las últimas décadas, este avance ha sido consecuencia de grandes logros, principalmente en la evaluación, clasificación de riesgo y en el aspecto genético, donde se han determinado marcadores que favorecen el pronóstico de esta enfermedad. Es esencial descubrir posibles biomarcadores que puedan predecir el pronóstico y guiar el manejo de la LMA de manera efectiva en pacientes con esta enfermedad.

La finalidad de realizar esta revisión es proporcionar una comprensión integral de los efectos de mutaciones de p53 en el sistema hematopoyético, describir su grado variable de funcionalidad en la supresión de tumores e ilustrar la necesidad de la adopción de estrategias terapéuticas personalizadas para tratar distintas clases de la mutación p53 asociadas a la LMA.

3. Objetivo

Describir las mutaciones en el biomarcador p53 relacionadas con el pronóstico en pacientes con leucemia mieloide aguda.

4. Estado del arte

4.1. Hematopoyesis

Hematopoyesis (Hemat=sangre; Poyesis=formación) es el término empleado para describir la formación y desarrollo de las células sanguíneas. La diferenciación, proliferación y maduración de dichas células se lleva a cabo en el tejido hematopoyético, el cual se encuentra principalmente en la médula ósea. Solo las células maduras son liberadas a la sangre periférica para llevar a cabo sus funciones. Este proceso se caracteriza por la variedad de tipos de células sanguíneas diferenciadas producidas y el tiempo de vida relativamente breve de las células individuales, dicho esto, en la figura 1 podemos apreciar las distintas células que se generan, las cuales comienzan a partir de una célula madre hematopoyética (HSC), la cual presenta dos características notables primero la variedad de tipos de células sanguíneas diferenciadas que produce y segundo su alta capacidad de autorrenovación. Este proceso se rige por una multitud de citoquinas y se lleva a cabo en un microambiente especializado especialmente adecuado para regular el proceso (McKenzie, 2009).

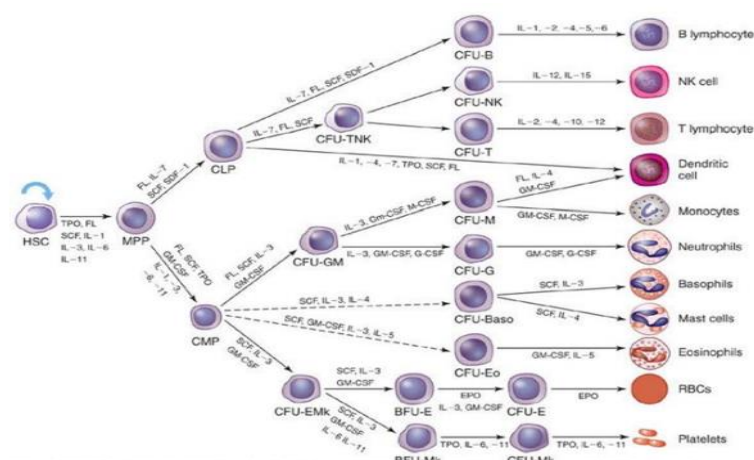


Figura 1. Hematopoyesis. La diferenciación de células de la sangre a partir de una célula madre pluripotencial (Obtenida de McKenzie, 2019).

La producción normal de células sanguíneas hematopoyesis es un proceso complejo a través del cual células germinativas hematopoyéticas proliferan y se diferencian dando lugar a los distintos tipos de células maduras circulantes las cuales son eritrocitos, plaquetas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos, entre otras. Dentro de las características de la HSC, la pluripotencialidad se refiere a la capacidad para generar todas las células hematopoyéticas maduras, mientras que la capacidad de autorrenovación describe la característica de generar células hijas con las mismas propiedades que su progenitor. Cuando una HSC se divide, al menos una de las células hijas debe autorrenovarse para evitar la depleción de células germinativas (Lagunas-Rangel, 2016).

La hematopoyesis comienza en el saco vitelino del embrión humano desde el decimonoveno día después de la fertilización. Cerca del tercer mes de vida el hígado fetal se convierte en el principal sitio de producción de células sanguíneas. En ese momento, la hematopoyesis se inicia también, en menor grado, en bazo, riñón, timo y ganglios linfáticos. La producción de células sanguíneas en hígado, bazo, riñón y timo disminuye o termina cuando la médula ósea interviene activamente en el proceso. La médula ósea se convierte en el principal sitio de hematopoyesis en el tercer trimestre de gestación se mantiene como la principal fuente de producción sanguínea después del nacimiento y durante la vida adulta. Este proceso se explica gráficamente en la figura 2 (McKenzie, 2009).

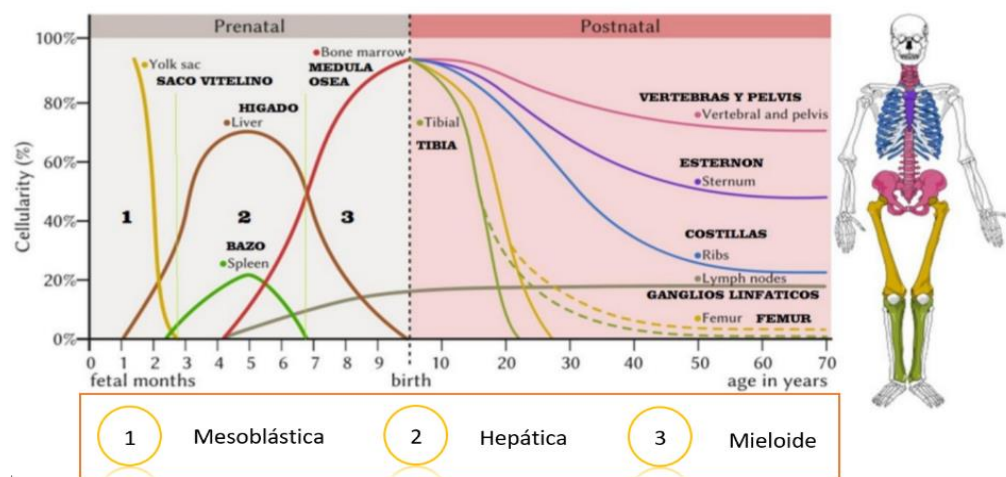


Figura 2. Dinámica de la hemopoyesis desde la vida embrionaria hasta la vida adulta. Se clasifica en tres etapas. Primero el saco vitelino en la etapa del desarrollo de embrión, el hígado en el segundo trimestre de la gestación y la médula ósea durante el tercer trimestre. Al nacimiento, la mayor parte de la producción de las células sanguíneas se limita a la médula ósea (obtenida de McKenzie, 2019).

4.2. Neoplasias hematológicas

Neoplasia (nuevo crecimiento) es el proceso de proliferación descontrolada de células en un tejido, por sus características histológicas o inclusive genéticas, puede ser benigno o maligno (Vizmanos, 2020). En la era moderna, la neoplasia se puede definir como una alteración del crecimiento celular desencadenada por una serie de mutaciones adquiridas que afectan una sola célula y a su progenie clónica, dichas mutaciones proporcionan a las células neoplásicas una ventaja para la supervivencia y el crecimiento, las cuales permiten su proliferación excesiva e independiente de las señales fisiológicas de crecimiento (Robbins, 2015).

4.2.1. Nomenclatura

Neoplasias benignas: se dice benigno cuando no se propaga hacia otros lugares, por lo general, el enfermo sobrevive. Estos se designan agregando el sufijo -oma al nombre del tipo celular originario. Las neoplasias de las células mesenquimatosas siguen esta norma general. Así, un tumor nacido del tejido fibroso se conoce como fibroma, mientras que una neoplasia cartilaginosa benigna se denominara condroma. En cambio, la nomenclatura de las neoplasias epiteliales benignas es más compleja, algunos se clasifican según la célula originaria, otros según el patrón microscópico, y otros según su arquitectura macroscópica (Robbins, 2015). Este tipo de neoplasias crecen mediante expansión y permanecen localizados en su sitio de origen, carecen de la capacidad de infiltrar, invadir o metastatizar sitios distantes. Debido a que se expanden con lentitud, desarrollan un borde de tejido conectivo comprimido que los rodea denominado cápsula fibrosa que es la responsable de marcar limites definidos entre la neoplasia benigna y los tejidos adyacentes, el cual se considera un factor que facilita la extirpación quirúrgica (Grossman, 2014).

Neoplasias malignas: se dice maligno cuando estas neoplasias suelen invadir y destruir las estructuras adyacentes y propagarse a otros sitios originando la metástasis, causando muerte. Esta denominación de maligno es un signo de alerta. En su nomenclatura los originados a partir del tejido mesenquimatoso solidos suelen llamarse sarcomas, mientras que los derivados de las células formadoras de la sangre se llaman leucemias o linfomas. Y las de las células epiteliales, provenientes de cualquiera de las tres capas germinales, se conocen como carcinomas (Robbins, 2015). Debido a su rápida tasa de crecimiento, las neoplasias malignas

llegan a comprimir los vasos sanguíneos y superan su riego sanguíneo, con lo que causan isquemia y lesión tisular (Grossman, 2014).

La nomenclatura de ambos tipos de neoplasias se encuentra especificada claramente en la siguiente tabla I, esta solo contiene algunos ejemplos para hacer mención del nombre el cual se les otorga a los tumores para referirnos a ellos dependiendo de su naturaleza.

Tabla I. Nomenclatura de las neoplasias benignas y malignas dependiendo el tipo de tejido.

Tipo de tejido	Neoplasias benignas	Neoplasias Malignas
Epitelial		
De superficie	Papiloma	Carcinoma espinocelular
Glandular	Adenoma	Adenocarcinoma
Conectivo		
Fibroso	Fibroma	Fibrosarcoma
Adiposo	Lipoma	Liposarcoma
Cartílago	Condroma	Condrosarcoma
Hueso	Osteoma	Osteosarcoma
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiosarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Tejido linfático		Linfosarcoma
Musculo		
Liso	Leiomioma	Leiomiosarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Tejido nervioso		
Célula nerviosa	Neuroma	Neuroblastoma
Tejido de la neuroglia	Glioma	Glioblastoma, astrocitoma, meduloblastoma, oligodendroglioma
Vainas nerviosas	Neurinoma	Sarcoma de la vaina de Schwann
Meninges	Meningioma	Sarcoma meníngeo
Hematológico		
Granulocítico		Leucemia mielocítica
Eritrocítico		Leucemia eritrocítica
Células plasmáticas		Leucemia múltiple
Linfocítico		Leucemia linfocítica o linfoma
Monocítico		Leucemia monocítica
Tejido endotelial		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiosarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfosarcoma

Obtenida de Grossman, 2014

4.3. Protooncogenes, oncogenes y oncoproteínas

Son los genes que fomentan el crecimiento celular autónomo de las células malignas, se denominan oncogenes ya que son versiones mutadas o sobre expresadas de protooncogenes con una función autónoma y los genes celulares no mutados correspondientes se denominan protooncogenes, los cuales son genes celulares normales cuyos productos fomentan la proliferación celular. Los oncogenes se generan por mutaciones de los protooncogenes y codifican proteínas, denominadas oncoproteínas, que inducen el crecimiento celular sin que exista una señal normal correspondiente (Robbins, 2015).

4.4. Genes supresores de tumores

Son los genes que aplican frenos a la proliferación celular, las anomalías de estos genes determinan un fallo en la inhibición del crecimiento, otro rasgo característico fundamental de la carcinogénica. Muchos supresores de tumores, como RB y p53, forman parte de una red reguladora que reconoce el estrés genotóxico de cualquier fuente y responde suprimiendo la proliferación (Robbins, 2015).

4.5. Clasificación general de Leucemias

La leucemia es una neoplasia maligna de la médula ósea y la sangre. La palabra proviene del griego antiguo, donde Leukós significa blanco y haima significa sangre. Los cuatro tipos principales de leucemia son la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia linfocítica crónica. Las leucemias agudas son enfermedades de progresión rápida que afectan a las células que no se han desarrollado completamente. La leucemia se desarrolla por células que pierden su capacidad para diferenciarse y generar células sanguíneas funcionales maduras, y en cambio aumentan su capacidad para proliferar como se muestra en la figura 3 (Karp, 2011).

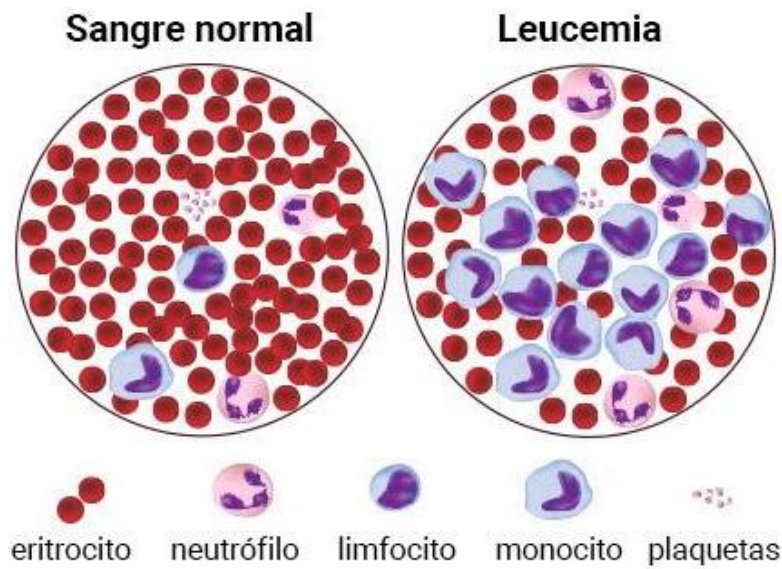


Figura 3. Células sanguíneas como se ven al microscopio. A la izquierda se muestra sangre normal, con una mayoría de glóbulos rojos y a la derecha muestra sangre leucémica, con abundantes células leucémicas de tipo progenitor (obtenida de D' Altri, 2019).

Las leucemias se suelen clasificar en aguda o crónica según sea el porcentaje de blastos o células leucémicas en la médula ósea o la sangre y en mieloide o linfoide según el linaje predominante de las células malignas, esto mismo se muestra en la tabla II (Arber, Orazi, Hasserjian,, & Et-Al, 2016).

Tabla II. Clasificación general de leucemias.

	Células leucémicas parecidas a las progenitoras mieloides	Células leucémicas parecidas a las progenitoras linfoides
Progresión rápida	Leucemia mieloide aguda	Leucemia linfoide aguda
Progresión lenta	Leucemia mieloide crónica	Leucemia linfoide crónica

Obtenida de D' Altri, 2019.

4.6. Leucemia mieloide aguda

La LMA es una proliferación neoplásica de células inmaduras de estirpe mieloide que se produce por una alteración en la regulación del crecimiento y la diferenciación de células hematopoyéticas. Esta alteración provoca la acumulación de precursores inmaduros

mieloides con capacidad de replicación, que han perdido su capacidad de diferenciación hacia células hematopoyéticas maduras. Por consiguiente, la médula ósea es ocupada por células tumorales que impiden una hematopoyesis normal y da lugar a la aparición de una insuficiencia medular. La leucemia comienza cuando los glóbulos blancos crecen de manera descontrolada y sobrepasan en número a las células normales, esto hace que al cuerpo le resulte difícil funcionar de manera adecuada. Es así, como la leucemia se origina en la médula ósea, la parte interior más blanda de ciertos huesos donde se producen nuevas células sanguíneas y rápidamente se propaga a la sangre para llegar a otras partes del cuerpo (Leucemia, 2017).

La leucemia mieloide aguda se caracteriza a nivel molecular por la presencia de aberraciones cromosómicas y genéticas. Los defectos cromosómicos son particularmente abundantes en los cromosomas 5, 7 y 8. Los genes que con mayor frecuencia aparecen mutados en esta enfermedad son NPM1, FLT3, CEBPA, RAS, KIT, MLL, p53 y otros (Machado & A, 2011).

La presencia de los blastos leucémicos impide la producción de las células normales, como resultado de este proceso, cuando se diagnostica un caso de LMA, la cantidad de células sanguíneas sanas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) suele ser menor de lo normal. Los trastornos genéticos, tales como la anemia de Fanconi, el síndrome de Shwachman, el síndrome de Diamond-Blackfan y el síndrome de Down, se asocian con un aumento del riesgo de presentar LMA. Además de las mutaciones que ocurren durante el crecimiento y el desarrollo de individuos (mutaciones esporádicas), existen formas de cáncer asociadas con la herencia de un p53 con defectos (Karp, 2011).

El diagnóstico de leucemia aguda se establece por la presencia de 20% o más de blastos en la médula ósea o sangre periférica. Así como al demostrar el origen mieloide de estas células mediante pruebas de actividad mieloperoxidasa, inmunofenotipado o documentación de la presencia de bastones de Auer. El último hallazgo consiste en cuerpos de inclusión citoplásmicos azurófilos, a menudo en forma de aguja (Kouchkovsky I, 2016).

Los factores de riesgo de su aparición son muy variados e incluyen aspectos genéticos y adquiridos. Es una neoplasia caracterizada por proliferación anormal de células mieloides de origen clonal que infiltran la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos (Leyto-Cruz, 2018).

En la mayoría de los casos de LMA se han identificado alteraciones cromosómicas, como t(8:21) en el (CBF-LMA) (RUNX1-RUNX1T1) o la t(15:17) (PML-RAR), cuyas consecuencias son la formación de proteínas quiméricas que transforman el proceso normal de maduración de los precursores mieloides, asimismo, la mutación de genes relacionados con la proliferación y la diferenciación celular (Leyto-Cruz, 2018).

La pancitopenia, común en esta leucemia es provocada por una gran variedad de enfermedades de distinta gravedad, que incluye deficiencias vitamínicas y enfermedades sistémicas y se pueden detectar en un frotis de sangre periférica en el momento de la evaluación inicial de todos los pacientes con trastornos hematológicos. Para diagnosticarla es necesario complementar el diagnóstico mediante un aspirado de médula ósea, con la finalidad de realizar los exámenes de morfología, citoquímica, inmunofenotipo, citogenética y genética molecular (Leyto-Cruz, 2018).

4.6.1 Clasificación de leucemia mieloide aguda

Los dos sistemas más utilizados para la clasificación de subtipos de la leucemia mieloide aguda son el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica (FAB) (Leyto-Cruz, 2018).

La clasificación FAB, mostrada en la tabla III, fue creada en 1976, se fundamenta en diferenciar entre ocho subtipos de leucemia mieloide aguda de acuerdo con las características morfológicas del tipo de células de las que se ha generado la leucemia y la madurez de las mismas. Esta determinación se realiza mediante la observación morfológica de las células al microscopio luego de una tinción rutinaria. Los subtipos M0-M5 inician en formas inmaduras de glóbulos blancos. El subtipo M6 deriva de formas inmaduras de glóbulos rojos, mientras que M7 se inicia en células inmaduras que producen plaquetas (Leyto-Cruz, 2018).

Tabla III. Clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica (FAB)

Subtipo	Nombre	Descripción
M0	Leucemia mieloide aguda indiferenciada.	LMA mínimamente diferenciada.
M1	Leucemia mieloide aguda con maduración mínima.	Los mieloblastos son las células leucémicas dominantes en la medula en el momento del diagnóstico.
M2	Leucemia mieloide aguda con maduración.	Muchos mieloblastos, pero algunas células están en proceso de convertirse en células sanguíneas totalmente formadas.
M3	Leucemia promielocítica aguda.	Las células leucémicas tienen una translocación entre los cromosomas 15 y 17.
M4	Leucemia mielomonocítica aguda.	Las células leucémicas suelen tener una translocación o una inversión del cromosoma 16.
M4eos	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia.	
M5	Leucemia monocítica aguda.	Las células leucemias tienen una característica de monocitos (glóbulos blancos) en desarrollo.
M6	Leucemia eritroide aguda.	Las células leucémicas tienen características de glóbulos rojos en desarrollo.
M7	Leucemia megacarioblastica aguda.	Las células leucémicas tienen características de plaquetas en desarrollo.

Modificación de Karp, 2011 y Leyto-Cruz, 2018

Por lo tanto, la siguiente clasificación se basa en la tercera y cuarta ediciones de la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud, la cual se publicó en 2006 y 2008, respectivamente, y en 2016 se realizó una revisión a la cuarta edición. Esta clasificación incorpora diversos elementos a la biología de la leucemia mieloide aguda, como información genética, morfológica, citometría de flujo y características clínicas, definiendo seis grupos principales, en la tabla IV se presenta la clasificación de la OMS actualizada a la última revisión (Leyto-Cruz, 2018).

Tabla IV. Clasificación de leucemia mieloide aguda de acuerdo a la OMS

LMA con anormalidades genéticas recurrentes
LMA con una translocación entre los cromosomas 8 y 21
LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 16
LMA con una translocación entre los cromosomas 9 y 11
LMA con una translocación entre los cromosomas 6 y 9
LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 3
LMA (megacarioblástica) con una translocación entre los cromosomas 1 y 22
Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
LMA relacionada con administración previa de quimioterapia o radiación
LMA no especificada de otra manera
LMA con maduración mínima (M1)
LMA sin maduración (M2)
LMA con maduración (M3)
Leucemia mielomonocítica aguda (M4)
Leucemia monocítica/monoblástica aguda (M5)
Leucemia eritroide pura (M6)
Leucemia megacarioblastica aguda (M7)
Leucemia basófila aguda
Panmielosis aguda con fibrosis
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
Mielopoiesis anormal transitoria
Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down

Obtenida de Leyto-Cruz, 2018

4.7. Mutaciones adicionales

Recientemente, con el desarrollo de metodologías de secuenciación masiva, se han identificado nuevas mutaciones genéticas asociadas con la leucemia mieloide aguda. Algunos de los genes identificados incluyen a: c-KIT, FLT3, MLL, NPM1, C/EBP α , RAS, RUNX1, WT1, BAALC, ERG, MN1, DNMT, TET2, IDH, ASXL1, PTPN11 y CBL. De todos ellos destacan los que afectan a los genes FLT3, NPM1 y CEBP α , porque se han asociado con la respuesta al tratamiento y el progreso de esta enfermedad, principalmente de los pacientes con cariotipo normal. En 2008, la Organización Mundial de la Salud introdujo las mutaciones en NPM1 y C/EBP α como entidades dentro del grupo de leucemia mieloide aguda con anormalidades genéticas recurrentes, mientras que las mutaciones en el gen FLT3

se han descrito como de mal pronóstico en los pacientes portadores. El conocimiento de estas mutaciones no sólo apoya el seguimiento de esta enfermedad, sino que abre la posibilidad de generar nuevas estrategias de tratamiento (Lagunas-Rangel, 2015).

4.8. Supresor tumoral p53

El gen p53 mejor conocido como el gen supresor de tumores o guardián del genoma, es denominada así por su peso molecular (53 Kilodaltons). En condiciones normales está presente en niveles bajos en las células y es el gen que más presenta mutaciones en las neoplasias. Dentro de sus funciones regula la progresión del ciclo celular, la reparación del DNA, la senescencia celular y la apoptosis, este gen se activa incrementando sus niveles dependiendo el tipo de agresión que se presente, principalmente aumentando la vida media de la proteína y genera una respuesta que conduce a una parada del ciclo celular y a la reparación del posible daño, aunque si este está muy extendido p53 provoca la entrada de la célula en apoptosis, p53 sufre un proceso de activación post- transducional y muchos de sus residuos son modificados por fosforilación, acetilación o sumolización. En la figura 4 podemos observar las características generales de p53 (Silva, Gutiérrez, Arias, & Et-Al, 2016).

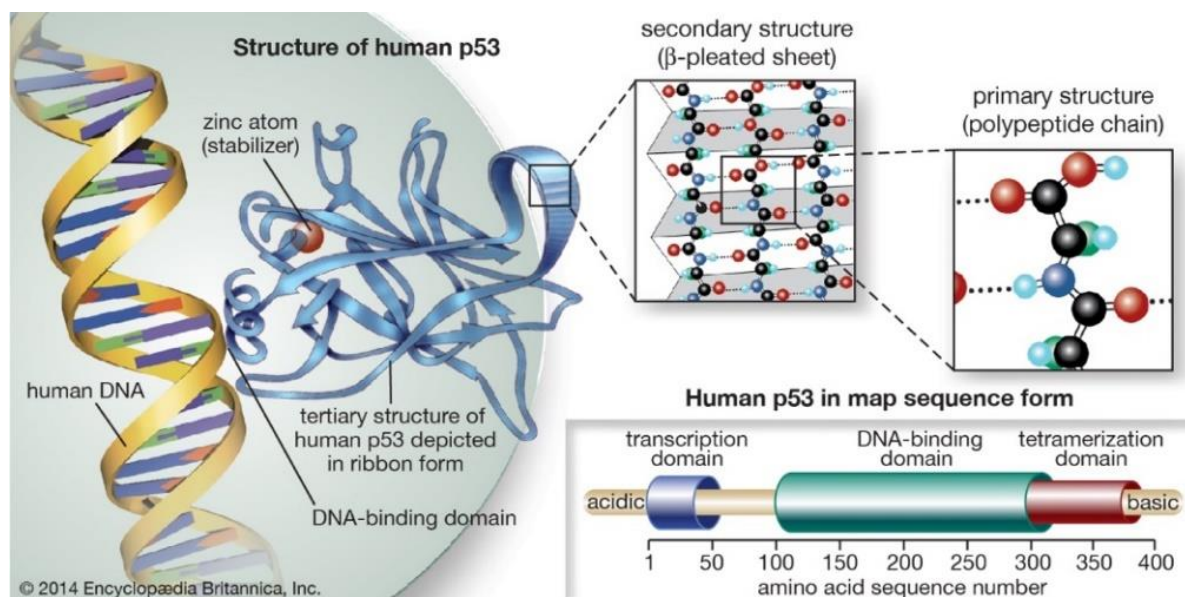


Figura 4. Características de la proteína p53. La proteína p53 evita que las células con DNA dañado se dividan o, cuando el daño es demasiado grande, promueve la muerte celular (obtenida de Enciclopedia Britanica, 2021).

La estructura primaria de la proteína es la secuencia de aminoácidos unidos entre sí en una cadena polipeptídica. Los grupos de aminoácidos, llamados dominios, tienen funciones específicas, como la unión del DNA. Los enlaces de hidrógeno entre las cadenas polipeptídicas de la proteína forman láminas con pliegues beta, el componente principal de la estructura secundaria. La estructura terciaria en forma de cinta es el resultado de un plegado adicional para formar la estructura general de la proteína p53; un átomo de zinc ubicado entre dos bucles de aminoácidos estabiliza la unión de la proteína al DNA (Enciclopedia Británica, 2021).

Cuando se hereda una copia mutada de p53 se predispone a los neoplasias malignas, porque solo se necesita un factor adicional del único alelo normal para suprimir completamente la función de p53, a estas personas se les dice que padecen el síndrome de Li-Fraumeni, porque tienes una posibilidad 25 veces mayor de presentar neoplasias malignas antes de los 50 años que la población en general que se dice que esta sana, la cual es una predisposición hereditaria a padecer cáncer a edad temprana (Enciclopedia Británica, 2021). En una célula estresada p53 se libera de los efectos inhibidores de la MDM2 a través de dos mecanismos fundamentales, ya sea por daño del DNA e hipoxia, en el cual los principales iniciadores de la activación de p53 son la proteína mutada ataxia-telangiectasia (ATM) y la proteína relacionada con la ataxia-telangiectasia y Rad3. Otro mecanismo es por el estrés oncogén en el cual se activan las oncoproteínas como RAS, da lugar a una señalización supra fisiológica sostenida a través de vías favorecedoras del crecimiento, como MAPK y PI3K/AKT (Robbins, 2015).

Una vez activado p53 induce tanto la parada del ciclo celular que previene la replicación de DNA dañado, como la activación de la apoptosis para eliminar células defectuosas. En humanos, las mutaciones de p53 se localizan mayoritariamente en células somáticas, con mutación de un alelo y pérdida completa de la proteína silvestre (Silva, Gutiérrez, Arias, & Et-Al, 2016). El primer gen descrito que codificaba una proteína supresora de tumores fue p53 el cual fue descubierto en 1979, identificado en células transformadas por Virus SV40 (virus vacuolante de simios 40), considerado durante una década como un nuevo oncogén capaz de inducir transformación celular o tumores ya que inicialmente este gen descubierto era una forma mutada e inactiva de p53 y por lo tanto cooperaba con otros oncogenes en los

procesos de transformación celular (Silva, Gutiérrez, Arias, & Et-Al, 2016). Inicialmente se sugirió que p53 era un oncogén capaz de immortalizar las células por sí mismo, o capaz de transformarlas en conjunción con el oncogén RAS. Más tarde se demostró que la forma mutante de p53 era responsable de los efectos descritos, mientras que la forma silvestre suprime la transformación (Lopez, 2001).

En p53, más del 70% de las mutaciones son las denominadas mutaciones sin sentido, que provocan el cambio en una base en un codón y que cambia un aminoácido. La proteína silvestre tiene una corta vida media y es muy difícil de detectar mediante técnicas que utilicen anticuerpos anti-p53, mientras que las proteínas p53 mutantes, presentes en tumores humanos, al cambiar solo un único aminoácido genera siempre una proteína con cambios conformacionales que incrementan su estabilidad y por lo tanto su acumulación y fácil detección de la proteína p53 (Silva, Gutiérrez, Arias, & Et-Al, 2016).

Mutaciones en p53 son consideradas de importancia clínica, debido a que los patrones mutacionales y la expresión de dicho gen puede servir como un biomarcador o marcador tumoral. Las pruebas de marcadores tumorales permiten averiguar si una neoplasia se ha diseminado, si un tratamiento está dando resultado o si ha reaparecido después de haber terminado el tratamiento. (Zurita-Leal, 2020). El gen p53 está localizado en el brazo corto del cromosoma 17, banda 13 (17p13.1) su estructura se observa en la figura 5. Consta de 11 exones, el primero contiene una secuencia no codificante y colocado a 8-10 kb de los exones 2-11, produce un transcrito de RNAm de 2,8 kb cuyo resultado es una proteína de 53 kD que tiene 393 aminoácidos y el exón 11 contiene el codón de terminación y una gran secuencia no codificante (Lopez, 2001).

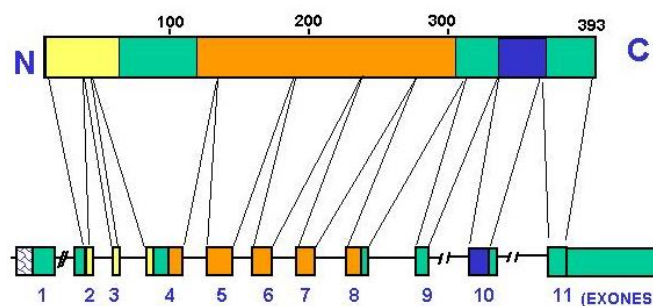


Figura 5. Estructura de p53 genómico (cromosoma: 17p13). Conformación de la proteína p53 de acuerdo a su número de exones (Obtenida de Silva, 2016).

4.8.1. Estructura de la proteína p53

La estructura de la proteína puede dividirse en distintos dominios funcionales los cuales se muestra en la figura 6, estos son un dominio amino-terminal (N-), implicado en la activación transcripcional (residuos 1-70) y donde se localiza una subregión rica en prolina (residuos 20-97); un dominio central que contiene la zona de unión al DNA específica de secuencia y que es la región más conservada de la proteína (residuos 100-300); y un dominio carboxilo-terminal (C-) donde hay una región flexible (residuos 300-325), una zona de tetramerización (residuos 325-356) y un extremo básico (Silva, Gutiérrez, Arias, & Et-Al, 2016).

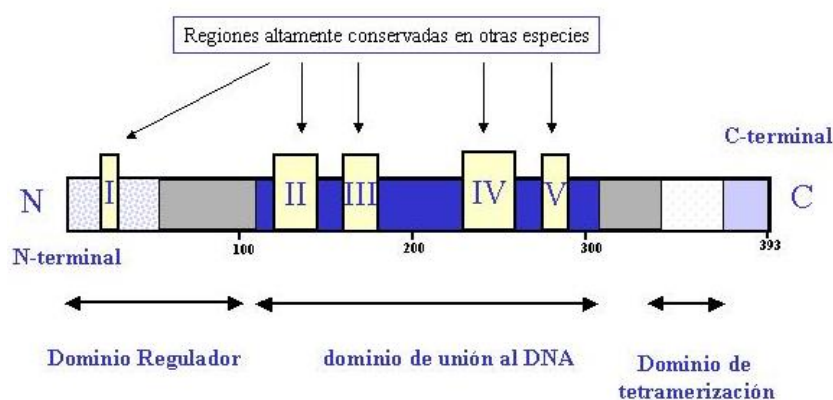


Figura 6. Dominios funcionales de la proteína p53. La porción N-terminal consiste en el dominio de transactivación (TA) y el dominio rico en prolina (PR). Se requiere la transactivación de varios factores de transcripción y la interacción de la ubiquitina ligasa MDM2. El núcleo central está compuesto principalmente por el dominio de unión al DNA; la mayoría de los exones de p53 están secuenciados. El C-terminal consiste en el dominio de oligomerización (OD) y el dominio regulador carboxi-terminal. (Obtenida de Silva, 2016 y Binsah, Hagop, Natalia 2021).

La proteína p53 consta de dominios de transactivación N-terminales seguidos de un dominio rico en prolina conservado, un dominio de unión de DNA central y un C- terminal que codifica sus señales de localización nuclear y un dominio de oligomerización necesario para la actividad transcripcional (Kastenhuber, 2017).

La proteína p53 se une al DNA en forma de tetrámero, la formación de esta estructura cuaternaria depende de la correcta activación de p53 y de las modificaciones postraduccionales de la región de tetramerización, es en la formación del tetrámero donde juega un papel esencial la región C-terminal. Pero, aunque la función de p53 depende de su tetramerización la región donde se concentran la mayoría de las mutaciones presentes en tumores humanos es en la región de unión al DNA. La región central, situada entre los

aminoácidos 94 y 289, contiene 4 de los 5 dominios más conservados evolutivamente y es la zona más importante de la proteína ya que es el dominio de unión específica al DNA. Casi el 90% de las mutaciones presentes en neoplasias malignas se localizan entre los exones 4-9 (Silva, Gutiérrez, Arias, & Et-Al, 2016).

Las modificaciones postranscripcionales de la región terminal por acetilación, fosforilación y O-glicosilación generan cambios conformacionales en p53 que regulan la unión específica a secuencias del DNA, así como el reconocimiento de DNA dañado, aunque estos mecanismos no son del todo conocidos. Las neoplasias malignas con mutaciones en p53 son más agresivas, con mayor capacidad de metástasis y a menudo fatales. Por lo tanto, la detección de las anomalías de p53 puede revelar aspectos del origen y evolución de las neoplasias malignas (Lopez, 2001).

La célula tiene sistemas que actúan como sensores para reconocer el daño que se produce en el DNA, roturas de cadena o escisiones provocadas, por ejemplo, por dímeros de timidina durante la irradiación con UV. Entre estos sensores se encuentra la proteína ATM (ataxia telangiectasia) cuya función normal está implicada en los procesos de señalización tras daños en el DNA hasta los moduladores del incremento de p53 y la consiguiente parada de ciclo celular, aunque manda también señales a otras proteínas efectoras distintas de p53 (Silva, Gutiérrez, Arias, & Et-Al, 2016).

En condiciones de reposo de p53, la región C-terminal se pliega sobre el dominio central de la molécula y evita su unión al DNA. La acetilación de residuos de lisina y la fosforilación de residuos de serina de esta región facilita la unión de p53 al DNA, probablemente al evitar el plegamiento de la molécula, acción que también se puede conseguir mediante anticuerpos, péptidos o drogas que actúan sobre esta región, p53 regula genes implicados en la inhibición del ciclo celular, en la reparación del daño en el DNA, en la inhibición de la angiogénesis (formación de Novo de vasos) y en la inducción de la apoptosis. Además, p53 regula la transcripción de MDM2, que a su vez regula los niveles de p53, lo que genera un sistema autorregulable (Silva, Gutiérrez, Arias, & Et-Al, 2016).

La técnica más habitual para el análisis genético de p53 se basa en la extracción del DNA, con la amplificación de los exones 4-8, donde se acumulan la mayoría de las mutaciones en este gen, y la detección de las mismas mediante la técnica SSCP (single strand

conformational polymorphism). La técnica SSCP consiste en el principio de que las hebras sencillas de DNA, bajo condiciones no desnaturalizantes, asumen conformaciones variables según las consecuencias de sus nucleótidos. El cambio de una sola base puede causar un cambio conformacional en la molécula de DNA. Cuando se detecta una posible mutación se realiza el subsecuente análisis de secuenciación para confirmarla y determinar el cambio de bases exacto, así como su posición en la secuencia del gen (Lopez, 2001).

4.8.2. Mecanismo de acción de p53

Cuando se han producido lesiones en el DNA, p53 detiene el ciclo celular en G1- S para dar tiempo a que actúen los sistemas de reparación del DNA y de esta forma asegura la integridad genómica, estas lesiones se pueden desencadenar por varios factores como se muestra en la figura 7, se activa p53 para la reparación y síntesis del DNA y la diferenciación celular. Una vez activado p53 dependiendo del daño en la célula toma distintas rutas. Alternativamente, dirigiendo la célula hacia la apoptosis, mientras la forma silvestre de p53 actúa como un gen supresor de tumor recesivo, la forma mutante tiene las características de un oncogén dominante (Lopez, 2001).

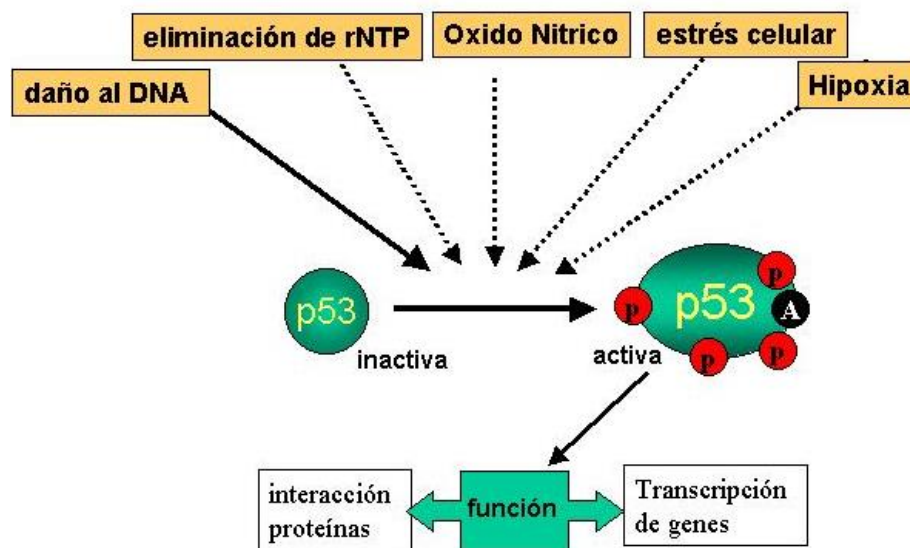


Figura 7. Factores que influyen en la activación de p53. Estos pueden ser el daño al DNA, eliminación de rNTP, óxido nítrico, estrés celular, hipoxia, solo por mencionar algunos, pero hay muchos más (Obtenida de Silva, 2016).

La proteína p53 regula el ciclo celular manteniendo la integridad genética de la célula frente a condiciones de hipoxia, daño en el DNA por agentes químicos o radiación UV o shock térmico, entre otras. De esta manera y bajo estas condiciones se activa la proteína p53 provocando una respuesta antitumoral, detención del ciclo celular, reparación del DNA y apoptosis. Dicha activación de esta proteína implica modificaciones estructurales, la figura 8 expresa la importancia del funcionamiento de p53 para mejorar el daño causado en su DNA de la célula (Lopez, 2001).

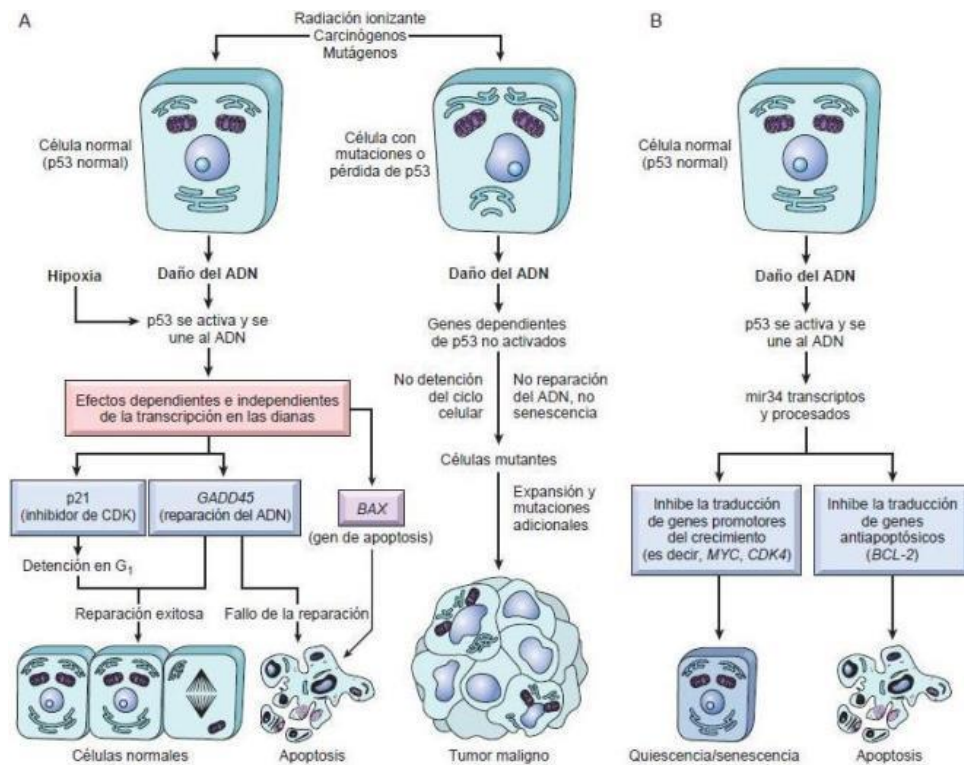


Figura 8. Importancia de p53 para mantener la integridad del genoma. El daño al DNA activa el funcionamiento de p53 dependiendo el daño se determinará la ruta a tomar. A) Se muestra como una célula normal al recibir factores alternos que alteran su DNA, se altera su funcionamiento y las consecuencias provocadas, una vez activado p53 busca reparar el DNA dañado si fracasa esta reparación p53 induce bien una apoptosis o la senescencia, si la célula sufre una pérdida o mutación del gen p53 no hay parada del ciclo celular ni reparación del DNA, sino que las células con daño genético proliferan, dando lugar a neoplasias malignas. B) Una célula normal con daño en su DNA, muestra la actividad de p53 (Obtenida de Robbins, 2015).

Cuando p53 es activado induce la expresión de p21, el cual participa en la inhibición de la progresión del ciclo celular durante la fase G₁, también induce la expresión de bax, PIGs, IGF-BP3, Fas, FasL y DR5, estos participan en la cascada de eventos que inducen la apoptosis. El resultado final de los diferentes mecanismos de acción de p53 es mantener la estabilidad genómica de las células. Por lo tanto, la deficiencia de esta proteína contribuye a

la inestabilidad genómica, a la acumulación de mutaciones y la aceleración de la tumorigénesis (Silva, Gutiérrez, Arias, & Et-Al, 2016).

Entonces, una vez acumulado p53 en una célula alcanzando una concentración suficiente como para activar la transcripción de los genes diana, pueden ocurrir varios desenlaces diferentes, primero la parada pasajera del ciclo celular inducida por p53, la cual ocurre al final de la fase G1 del ciclo celular y se debe al gen CDKN1A, que codifica el inhibidor de CDK p21, el cual bloquea la progresión de las células de la fase G1 hasta la fase S. También se inducen proteínas como la GADD45 que fomenta la reparación del DNA, si esto tiene éxito disminuyen los niveles de p53 y se libera el bloqueo del ciclo celular y las células vuelven a su estado normal. Otro desenlace es la senescencia inducida por p53 la cual es una parada permanente del ciclo celular. Y por último la apoptosis inducida por p53 se da cuando las células presentan un daño reversible en su DNA, la p53 dirige la transcripción de varios genes proapoptóticos, como BAX y PUMA a favor de la muerte celular a través de la vía intrínseca (Robbins, 2015).

4.9. Mutaciones en p53 asociadas con el desarrollo de leucemia mieloide aguda

La mutación más frecuente en p53 en el caso de las LMA fueron las mutaciones sin sentido (missense, especialmente entre residuos de los aminoácidos 102 al 292), apareciendo un alto número de mutantes homocigóticos. Se piensa que en el primer paso en la pérdida de las funciones de p53, un alelo es inactivado por mutación, y el otro se pierde fundamentalmente por delección (la presencia de dobles mutantes heterocigóticos es poco frecuente); los mutantes homocigóticos requerirían un tercer paso que es la reduplicación del alelo mutante como un mecanismo de compensación cromosómica. Dada la importancia que tiene p53 en el control de la reparación al DNA, así como en el ciclo celular, no es de asombrarse que pacientes con ambas copias de p53 defectuosas, presenten más aberraciones (Machado & A, 2011).

El modelo de los 2 hits propuestos por Gilliland en el 2001, supone que para el desarrollo de una LMA se deben asociar al menos con 2 tipos de mutaciones, las mutaciones de clase I, que activan vías que confieren ventajas proliferativas o de supervivencia, y las mutaciones de clase II, que afectan los procesos de diferenciación celular y apoptosis. Sin embargo, recientemente, con los estudios de secuenciación masiva, se ha identificado otro grupo de

mutaciones que no caen dentro de estas categorías, por lo que se encuentran sin clasificar, pero principalmente incluyen genes implicados en modificaciones epigenéticas, esta clasificación se muestra en la figura 9 (Lagunas-Rangel, 2016).

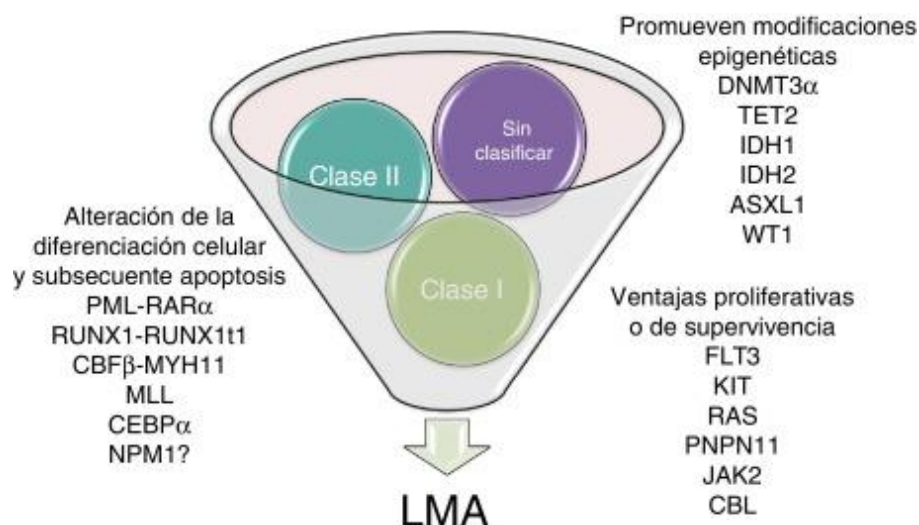


Figura 9. Modelo de cooperación entre mutaciones asociadas a la aparición de leucemia mieloide aguda. El modelo de los 2 hits hipotetiza que la LMA es consecuencia de la colaboración entre al menos 2 tipos de mutaciones. Las mutaciones de clase I confieren ventajas proliferativas o de supervivencia, mientras que las mutaciones de clase II alteran los procesos de diferenciación celular y apoptosis. Actualmente se conocen diversas mutaciones que por no adecuarse a ninguna de las 2 clases se encuentran sin clasificar; sin embargo, estas principalmente promueven modificaciones epigenéticas (Obtenida de Lagunas-Rangel, 2016).

4.10. Valor pronóstico de p53 en leucemia mieloide aguda

De acuerdo con el perfil genético de los pacientes, pueden estratificarse en grupos de riesgo favorable, intermedio o adverso en la tabla V se muestra esta clasificación. No obstante, muchos de los pacientes no muestran características genéticas favorables ni adversas, lo que genera un amplio grupo de riesgo intermedio. Entre los diversos factores moleculares identificados pueden mencionarse las mutaciones en los genes FLT3 y DNMT3A, p53, NPM1 y CEBP α . Las mutaciones del gen supresor tumoral p53 se encuentran entre 8 y 14% de los casos de LMA y están relacionadas con casos documentados de resistencia a la quimioterapia (Leyto-Cruz, 2018).

En LMA, las mutaciones p53 son en su mayoría somáticas sin sentido, se incluyen los que se observan en los sitios conocidos de puntos críticos a lo largo del gen, las alteraciones de

p53 en LMA tienen un valor pronóstico para la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia. Dada la baja frecuencia de mutaciones de p53 en LMA, la reactivación de la actividad intacta de p53 ha aumentado como una oportunidad terapéutica prometedora, de tal manera las estrategias precisas para hacerlo deben tener en cuenta los medios de inactivación de la ruta p53 (Barbosa K, 2019).

Tabla V. Clasificación de grupos de riesgo en leucemia mieloide aguda.

Grupo de riesgo	Perfil citogenético	Perfil citogenético y molecular
Favorable	t(8;21)(q22;q22); inv(16)(p13.1q22) t(15;17)(q22q12)	T(8;21)(q22q22) sin mutación de c-kit Inv(16)(p13;1q22) T(15;17)(q22q12) NPM1 mutado sin FLT3-ITD (CN) Mutación bialélica CEBPα (CN)
Intermedio	CN t(9;11)(p22q23) Anormalidades citogenéticas no clasificables como favorables o adversas	T(8;21)(q22;q22) con mutación de c-kit T(9;11)(p22q239)
Adverso	inv(3)(q21q26.2) t(6;9)(p23;q34) 11q anormalidades diferentes a t(9;11) -5 o del(5q) -7 Cariotipo complejo	Mutación p53 independientemente del perfil citogenético CN con mutación de FLT-ITD CN con DNMT3A CN con KMT2A-PTD Inv(3)(q21q26.2) T6;9)(23q34) Anormalidades 11q diferentes de t(9,11) -5 o del (5q) -7 Cariotipo complejo

Modificado de Leyto-Cruz, 2018.

Una ruta importante para la pérdida de actividad de p53 es la sobreexpresión de la proteína con la cual interactúa p53 con MDM2 el cuál es encontrado a través de neoplasias malignas. Entonces, un enfoque directo para restaurar la función p53 es mediante el bloqueo de la interacción MDM2-p53. De tal manera la cantidad de inhibidores de MDM2 ha avanzado en ensayos en LMA, en estos ensayos se incluye RG-7388 / RO-5503781 / Idasanutlin, AMG-232, DS-3032b / Milademetan, RG7112 y HDM201. Es bien sabido que además de la

inactivación de p53, las células cancerosas escapan de la apoptosis por activación de miembros de la familia BCL-2 antiapoptóticos (p. ej., BCL-xL, BCL-2, y MCL-1). La inhibición de MDM2 y BCL-radica en activar el funcionamiento de p53, la figura 10 muestra la frecuencia de las mutaciones p53 las cuales podemos usar a favor del buen pronóstico de LMA (Barbosa K, 2019).

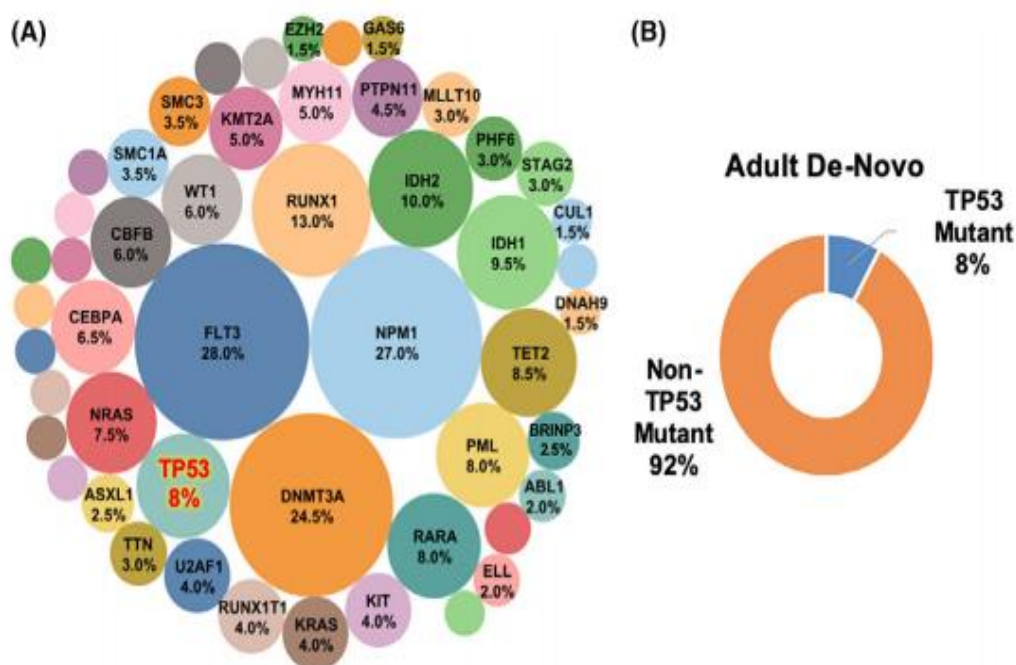


Figura 10. Frecuencia e impacto de p53 asociado a leucemia mieloide aguda. A) el tamaño de las burbujas representa la frecuencia de las mutaciones y debajo aparece el nombre al cual se está haciendo referencia. B) frecuencia de mutaciones p53 (azul) en relación a las de tipo silvestre (naranja). (Obtenida de Barbosa, 2019).

4.11. Asociación de p53 con otros marcadores para determinar los pronósticos en leucemia mieloide aguda.

En la actualidad, muchos estudios secuencian el DNA los cuales se utilizan para identificar los factores de riesgo heredados de enfermedades comunes. De esta manera, tales datos ofrecen la oportunidad de probar la hipótesis de que las expansiones clonales con mutaciones somáticas que son comunes y, a menudo, preceden a las neoplasias malignas (Genovese, 2014).

En un estudio se observó hematopoyesis clonal con mutaciones somáticas en el 10% de las personas mayores de 65 años, las expansiones clonales detectables implicaron con mayor frecuencia mutaciones somáticas en tres genes (DNMT3A, ASXL1 y TET2) que han estado

implicados previamente en neoplasias malignas y se propone que funcionen como reguladores epigenéticos. La gran mayoría de las mutaciones se dispersaron por el genoma, sin embargo, cuatro genes (DNMT3A, TET2, ASXL1 y PPM1D) tenían un número desproporcionadamente alto de mutaciones somáticas. Las mutaciones en PPM1D funcionan como un regulador de la proteína p53 supresora de tumores, en base a los estudios realizados se determinó que la pérdida del dominio de localización C-terminal de PPM1D activo, reprime p53 y, por lo tanto, deteriora el punto de control G1 dependiente de p53, promoviendo la proliferación (Genovese, 2014).

La expresión alta de PPM1D se correlaciona con una estratificación de bajo riesgo y podría servir como un biomarcador potencial para un peor pronóstico en pacientes con LMA, lo que sugiere su potencial para guiar el manejo de la LMA (LabMedica, 2020).

La función de p53 de tipo salvaje en LMA es suprimida por MDM2, MDM4 y XPO-1. En base a estudios realizados se propone que el plegamiento incorrecto de la proteína p53 y la localización citosólica están contribuyendo a su inactivación en la LMA. El plegamiento incorrecto de p53 promueve su agregación. Lo que se informó recientemente como un mecanismo novedoso que promueve la pérdida de sus funciones antitumorales, ReACp53, un péptido permeable a las células diseñado para inhibir la agregación de este segmento, induce la apoptosis en cánceres portadores de p53, las células de LMA con p53 responden al tratamiento con ReACp53, en cual consiste en eliminar p53 mal plegado, promoviendo su translocación mitocondrial e inducir apoptosis rápida, lo que sugiere que p53 citoplasmático mal plegado es un objetivo novedoso en la LMA y se pretende combinar enfoques terapéuticos que complementen la inhibición de MDM2 con moléculas de dirección de agregación de p53 para aumentar la efectividad (Andreeff, 2019).

MDM2 promueve la degradación de p53, y los inhibidores de MDM2, como los derivados de Nutlin, de tal manera estas moléculas inhiben la degradación proteosomal de p53 y dan como resultado apoptosis mediada por p53. La adición de un inhibidor de la agregación de p53 como ReACp53 a un inhibidor de MDM2 para limitar el plegamiento incorrecto y la agregación de p53 da como resultado un aumento de la actividad citotóxica en la LMA de p53 (Andreeff, 2019).

La identificación de eventos cooperantes tempranos para las mutaciones de FLT3 puede mejorar nuestra comprensión de la patogénesis de la LMA y conducir a un tratamiento más eficiente y un mejor resultado para los pacientes con LMA. Se determina que existe un fuerte efecto de cooperación de la haploinsuficiencia o pérdida de FLT3-ITD y p53 en la inducción de LMA. Se plantean tratamientos dirigidos a FLT3 en combinación con fármacos que actúen independientemente en el estado de p53, como el carfilzomib, inhibidor del proteosoma, se cree que podría mejorar los resultados de los pacientes con LMA (Zengkai, Min, Kezhi, & Et-Al., 2018).

Los reordenamientos cromosómicos que involucran el gen de la leucemia de linaje mixto (LLM) en el locus 11q23 se encuentran en un subconjunto de leucemia mieloide aguda generalmente asociada con un pronóstico intermedio a malo. LLM-AF9 resultante de t(9;11)(p22;q23) es el más común en la LMA reorganizada por LLM (LLM-r). Se dice que HDAC8 funciona para controlar la actividad de p53 en células madre hematopoyéticas a través de una desacetilación de la proteína p53, la delección de HDAC8 altera la progresión de la LMA. Existe un papel fundamental de HDAC8 en la promoción del inicio y mantenimiento de LMA y destaca la inhibición de HDAC8 como un enfoque prometedor para atacar la LMA-LLM-r. Por lo tanto, la inhibición de HDAC8 se dirige a las células de LMA-LLM-r humanas y a las células LMA CD34 + al restaurar la acetilación de p53 e inducir la apoptosis (Dijiong, Lianjun, & Et-Al, 2019).

Las alteraciones genéticas en el gen p53 están presentes entre el 5 al 8 % de los pacientes de leucemia linfocítica crónica (LLC) en el momento del diagnóstico. Estos casos se relacionan con un mal pronóstico debido a su resistencia al tratamiento estándar (Ucroz-Benavides AC, 2021). Las mutaciones en p53 se asocian a cariotipo complejo (CC) o monosómico y confieren un peor pronóstico, notablemente inferior en presencia de ambas alteraciones (molecular y citogenética) (Alonso Prieto, 2020).

Las alteraciones de p53 se asocian con un cariotipo complejo, resistencia a la quimioterapia citotóxica tradicional y un resultado desalentador, y son marcadores de mal pronóstico bien establecidos tanto para la LMA como para el síndrome mielodisplásico (SMD). Mientras que en p53 bialélico y monoalélico se observan alteraciones, la alteración de p53 bialélico es más frecuente tanto en LMA como en SMD. En los casos de alteraciones monoalélicas

de p53, el alelo de tipo silvestre restante puede inhibirse por el efecto negativo dominante de la p53 mutante, las alteraciones bialélicas de p53 se asocian con un cariotipo complejo típico y un resultado pésimo (Xinjie Xu, 2021).

La proteína p53 mejor conocida como guardián del genoma, juega un papel en la carcinogénesis y predice de forma independiente un mal pronóstico en los SMD. Las aberraciones de p53 (en forma de mutaciones o deleciones) se asocian notoriamente con una enfermedad de mayor riesgo, una respuesta más pobre a las terapias y resultados adversos, debido a esto está la importancia de determinar el estado mutacional de p53 en pacientes con SMD en el momento del diagnóstico, pero también se amplían estos hallazgos para demostrar la importancia de la pérdida mono o bialélica de la función de p53 y la dosis del alelo. Es importante destacar que puede identificar un subgrupo de SMD monoalélico p53 mutante que tiene resultados clínicos similares a los SMD sin p53 mutado (Yatika & Steven, 2020).

La LMA con mutaciones en p53 aneuploidías cromosómicas o ambas, esta clase no se define por una única anomalía genómica, sino por aneuploidías cromosómicas específicas que están estrechamente correlacionadas entre sí y con presencia de mutaciones en p53. El grupo incluye prácticamente a todos los pacientes con cariotipos complejos y/o monosomales. Los pacientes de este subgrupo son significativamente mayores y con mayor frecuencia tienen LMA secundaria y malos resultados, con el aumento de la edad, observamos un cambio hacia grupos genómicos más desfavorables con una incidencia cada vez mayor de LMA con mutaciones en p53, aneuploidía cromosómica o ambas (Bullinger, 2017).

Las alteraciones de p53 se asocian con edad avanzada, complejidad genómica, anomalías cromosómicas específicas, cariotipo monosómico, CNA específicas, se pronostican con resultados desalentadores. Las alteraciones de p53 son las lesiones moleculares más comunes en CC-LMA y predicen la resistencia a la quimioterapia convencional y un resultado desalentador. Las alteraciones de p53 se correlacionan con CNA específicas y con la categoría MK. En CC-LMA, la alteración de p53 representa el marcador pronóstico más importante, incluso superando la categoría MK definido por la presencia de una sola monosomía autosómica en asociación con al menos una monosomía autosómica adicional o una anomalía cromosómica estructural en el análisis multivariable. Por lo tanto, el estado mutacional de p53 debe evaluarse en ensayos clínicos que investiguen agentes novedosos

para identificar compuestos que puedan ser efectivos en este subconjunto de pacientes (Frank, Richard, Lars, & Et-Al, 2012).

Las mutaciones de p53 se asocian con malos resultados en la leucemia mieloide aguda. La LMA es una neoplasia mieloide heterogénea con un pronóstico muy variable que está fuertemente influenciado por alteraciones cariotípicas y moleculares. Está bien establecido que las mutaciones de p53 están asociadas con la resistencia a los quimioterapéuticos citotóxicos convencionales en la LMA y en otros cánceres y, por lo tanto, una asociación de mayor carga de mutaciones de p53 se asocia con peores resultados con la quimioterapia estándar (p. ej., citarabina), p53 con la variante de frecuencia alélica (VAF) proporciona información pronóstica importante que se puede considerar al seleccionar la terapia de primera línea para pacientes con LMA con mutación en p53 recién diagnosticada (Guillermo, Rashmi, Christopher,, & Et-Al, 2020).

Se ha demostrado que p53 mutante con VAF es altamente pronóstica para la respuesta, recaída y supervivencia en pacientes con LMA mutada por p53, particularmente para aquellos tratados con quimioterapia citotóxica convencional. Dado el impacto dependiente del tratamiento de p53 VAF sobre los resultados clínicos, se debe evaluar la VAF al considerar las opciones de terapia de primera línea. Puede haber beneficios en el uso de un régimen basado en citarabina para pacientes seleccionados con solo una mutación de p53 con $VAF \leq 40\%$, en los resultados para pacientes con p53, la LMA mutada sigue siendo subóptima. Por lo tanto, se necesita un mayor desarrollo de nuevas terapias eficaces para este subgrupo de pacientes de bajo riesgo (Nicholas, Guillermo, Hyunsoo, & Et-Al., 2020).

La estratificación del riesgo es fundamental en la atención de pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD). Aproximadamente el 10% tiene un cariotipo complejo, definido como más de dos anomalías citogenéticas, que es un marcador pronóstico altamente adverso, el bajo riesgo asociado con CC-SMD es impulsado por su asociación con p53 pronósticamente adverso y pueden refinarse considerando las características clínicas y cariotipo (Detlef, Kristen, Donna, & Et-Al, 2019). Las mutaciones en p53 tienen implicaciones pronósticas muy adversas en una amplia variedad de entornos clínicos que son independientes de otros factores de riesgo, las mutaciones en p53 se asocian con varias características adversas para el pronóstico. Esto incluyó un recuento medio de plaquetas más

bajo y un porcentaje medio de blastos en la médula ósea más alto, ambos considerados factores de riesgo desfavorables en varios sistemas de puntuación de pronóstico (Detlef, Kristen, Donna, & Et-Al, 2019).

La mutación de p53, se asocia con resultados abismales de supervivencia en la leucemia mieloide aguda (LMA). Aunque es el gen mutado con más frecuencia en el cáncer, su aparición se observa sólo en 5 a 10% de la LMA de novo y en 30% de la LMA relacionada con el tratamiento (LMA-t), p53 es la mutación que sirve como marcador pronóstico de mala respuesta a la quimioterapia estándar de atención, particularmente en LMA-t y LMA con cariotipo complejo. A pesar de estar mutado con frecuencia en todo el espectro del cáncer, falta progreso y entusiasmo por el desarrollo de intervenciones terapéuticas dirigidas a p53 y hasta la fecha no existe ningún fármaco aprobado que mitigue los efectos de la mutación p53 (Binsah, Hagop, Natalia, & Et-Al, 2021).

Existe una cantidad creciente de evidencia que indica que los mutantes p53 difieren en funcionalidad y forma de los casos típicos de LMA y, posteriormente, muestran respuestas inconsistentes a la terapia a nivel celular. Comprender esta actividad patobiológica es imprescindible para el desarrollo de estrategias terapéuticas eficaces, p53 representa un poderoso indicador adverso de mal pronóstico independientemente del cariotipo complejo, la edad y otros marcadores genéticos. En términos generales, p53 está mutado en todos los subtipos morfológicos de la clasificación Franco-Americana-Británica (FAB), pero está más enriquecido en eritroleucemia (25-36%) (Binsah, Hagop, Natalia, & Et-Al, 2021).

Las mutaciones de p53 en pacientes con SMD/LMA se han convertido en el factor pronóstico más negativo con resultados inferiores a todas las terapias de atención estándar. Lo más importante es que los datos hasta la fecha respaldan firmemente que los pacientes con mutación en p53 requieren terapia en investigación para mejorar los resultados. Específicamente, para los pacientes con SMD/LMA el panorama del tratamiento para este subgrupo molecular es optimista, con varias terapias que tienen respuestas sinérgicas, incluidos eprentapopt y magrolimab (Cluzeau, Loschi, Pierre, & F., 2021).

Dado que las terapias específicas mieloides adicionales están mostrando tasas de respuesta sólidas en pacientes con SMD/LMA (p. Ej., Pevonedistat y sabatolimab), comprender cómo responde el subgrupo mutante p53 es de importancia crítica dados los resultados diferenciales

claros en este subgrupo de pacientes. Es importante destacar que la durabilidad de las respuestas en este subgrupo es de suma importancia y probablemente sea el criterio de valoración clave para los estudios de fase temprana en lugar de la respuesta general o las tasas de remisión completa. Además, p53 con VAF es muy concordante con los resultados y será un biomarcador clave en futuras investigaciones novedosas para este subgrupo (Cluzeau, Loschi, Pierre, & F., 2021).

Las mutaciones de p53 se asocian con resultados adversos y una respuesta más corta a los agentes hipometilantes (HMA) en el síndrome mielodisplásico (SMD). Datos limitados han evaluado el impacto del tipo, número y patrones de mutaciones de p53 en los resultados de respuesta y pronóstico de SMD. Las mutaciones en p53 se asocian con un pronóstico pésimo y duraciones de respuesta breves a las terapias actualmente disponibles. Los estudios preclínicos actuales sugieren que no todas las mutaciones de p53 son iguales y que el contexto celular y genómico puede definir las funciones biológicas de p53 mutante. Además, el tamaño clonal de las mutaciones p53 puede definir los resultados y el pronóstico de los pacientes con estas mutaciones (Guillermo, Rashmi, Christopher,, & Et-Al, 2020).

Uno de los marcadores de mal pronóstico más comunes en SMD es p53, especialmente en SMD relacionados con el tratamiento. La presencia de mutaciones en p53 está fuertemente correlacionada con una supervivencia inferior, factores de alto riesgo de transformación leucémica, recaída temprana después de varios tratamientos y resistencia a lenalidomida. Se ha reconocido desde hace mucho tiempo que p53 tiene un pronóstico desfavorable tanto en tumores sólidos como en enfermedades hematológicas, pero su supervivencia esperada no se redujo significativamente en pacientes con mutaciones de p53 en SMD o LMA de bajo riesgo, y los pacientes que se sometieron a quimioterapia estándar o incluso a un trasplante tenían resultados positivos. La mutación p53 se asocia de forma independiente con un mal pronóstico, más frecuentemente con cariotipos complejos (50%) y puede predecir la resistencia o la recaída a lenalidomida en pacientes con SMD (Deng, Wu, Ling, Xiaoyan, & Et-Al., 2020). Se observan mutaciones de p53 en 5 a 10% de los pacientes con SMD, estas mutaciones se asocian con resultados adversos; sin embargo, todavía existe una heterogeneidad significativa en estos cursos de enfermedad. Se identificó que el impacto funcional de las mutaciones de p53, representadas por la anotación fenotípica de la

puntuación de fenotipo combinado de mutaciones de p53 (PHANTM), está asociado con el pronóstico. En pacientes con p53-mutados SMD, encontramos que un puntaje de fenotipo combinado más alto se asocia con un resultado clínico más pobre, y esto tiene una influencia independiente en el pronóstico. Estos hallazgos sugieren que el SMD mutado por p53 es heterogéneo y que no todas las mutaciones de p53 tienen el mismo impacto en el pronóstico, la puntuación combinada se suma a la precisión del pronóstico en SMD más allá del estado alélico p53 informado anteriormente, los resultados sugieren que la información funcional de p53, las mutaciones, representadas por la puntuación de fenotipo combinado, están asociadas con el resultado clínico de los pacientes. Los mecanismos detallados de qué factores de la mutación de p53 tienen la mayor influencia en el pronóstico no están bien definidos, incluidos los tipos de mutación de p53, el número de mutaciones (Yabe, Omarbekova, Hsu, & Et-Al., 2021).

Se cree que las perturbaciones en las vías de señalización de p53 son necesarias para el desarrollo de la mayoría de los cánceres, y existe evidencia que sugiere que la restauración o reactivación de la función de p53 tendrá un beneficio terapéutico significativo. El concepto de que p53 mutante puede mostrar una ganancia de función neomórfica (GOF) surge por primera vez hace 20 años, cuando se demostró que la introducción de p53 mutante en células nulas de p53 da lugar a un nuevo fenotipo. Desde entonces, una gran cantidad de publicaciones han demostrado muchos GOF en numerosas líneas celulares con una variedad de mutaciones de p53 (Muller & Karen, 2014).

Los datos recientes revelan que p53 mutante no es solo una proteína, sino una multitud de proteínas que pueden contribuir a una amplia gama de procesos oncogénicos. Por tanto, diseñar estrategias farmacológicas para apuntar a tumores p53 mutantes es un gran desafío y requerirá una comprensión más profunda de las vías de degradación, los socios de interacción y las vías de señalización posteriores en las células p53 mutantes (Muller & Karen, 2014).

Una frecuencia alélica de la variante p53 (VAF) de más del 40% se asoció con un pronóstico adverso en comparación con VAF por debajo del 20%. Otros estudios también han demostrado que las mutaciones de p53 tienen un alto pronóstico de supervivencia adversa, aunque han notado una frecuencia más baja de mutaciones generales en SMD, se observó un

peor pronóstico con las mutaciones de p53 independientemente de la carga de alelos (Goel, 2016).

La proteína supresora de tumores p53 tiene un papel clave en la inducción de la apoptosis de las células de leucemia linfocítica crónica (LLC). Las anomalías dentro de la vía p53 identifican a un subconjunto de pacientes con mal pronóstico (Wickremasinghe, 2011). Lo mencionado anteriormente se observa en la siguiente tabla número VI en la cual se encuentra el marcador p53 y se determina su pronóstico, así como las revistas de las cuales se extrajo la información.

Tabla VI: Determinación del pronóstico en leucemia mieloide aguda

	Tipo de leucemia	Marcador asociado	Pronóstico	Referencia
p53	LMA	DNMT3A, TET2, ASXL1 y PPM1D	Adverso	(Genovese, 2014)
	LMA	PPM1D	Adverso	(LabMedica, 2020).
	LMA	MDM2, MDM4 y XPO-1	Favorable	(Andreeff, 2019)
	LMA	FLT3	Favorable	(Pan, 2018)
	LMA	HDAC8	Favorable	(Wu, 2019)
	LLA	NA	Adverso	(Ucroz-Benavides AC, 2021)
	LMA	NA	Adverso	(Alonso, 2020)
	LMA Y SMD	NA	Adverso	(Xinjie Xu, 2021)
	LMA Y SMD	NA	Adverso	(Yatika & Steven, 2020).
	LMA Y SMD	NA	Adverso	(Bullinger, 2017)
	LMA	NA	Adverso	(Frank, Richard, Lars, & Et-Al, 2012).
	LMA	VAF (variante de frecuencia alélica)	Favorable	(Nicholas, Guillermo, Hyunsoo, & Et-Al., 2020).
	LMA	CK-MDS	Adverso	(Detlef, Kristen, Donna, & Et-Al, 2019)
	LMA	NA	Adverso	(H, Hagop, Natalia, & eT-Al., 2021)
	LMA	NA	Adverso	(Cluzeau, Loschi, Pierre, & F., 2021).
	LMA Y SMD	NA	Adverso	(Guillermo, Rashmi, Christopher,, & Et-Al, 2020).
	LMA Y SMD	NA	Adverso	(Deng, Wu, Ling, Xiaoyan, & Et-Al., 2020).
	LMA Y SMD	PHANTM	Adverso	(Yabe, Omarbekova, Hsu, & Et-Al., 2021).
	NA	NA	Favorable	(Muller & Karen, 2014)
	LMA Y SMD		Adverso	(Goel, 2016)
	LLC	NA	Adverso	(Wickremasinghe, 2011).

5. Conclusiones

- La leucemia mieloide aguda es la leucemia más común en adultos, se considera como una enfermedad muy heterogénea cuyos factores de riesgo de aparición son variados incluyendo genéticos y adquiridos, ambos con diferentes pronósticos que dependen de factores de riesgo, como la edad, la existencia de comorbilidades y la cuenta inicial de leucocitos, el pronóstico se clasifica en favorable, intermedio y adverso. Es importante identificar el subtipo de la enfermedad y en base a esto se determina su tratamiento. Los dos sistemas más utilizados para la clasificación de subtipos de la leucemia mieloide aguda son el sistema de la Organización Mundial de la Salud y la clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica (FAB). La mejor forma de evitar un diagnóstico erróneo es mediante la revisión sistemática de un frotis de sangre periférica en el momento de la evaluación inicial de todos los pacientes con trastornos hematológicos. Para diagnosticar la leucemia mieloide aguda es necesario complementar el estudio mediante un aspirado de médula ósea, con la finalidad de realizar los exámenes de morfología, citoquímica, inmunofenotipo, citogenética y genética molecular.
- La mutación en p53 se puede heredar de los padres o puede ocurrir más adelante en la vida por efectos del ambiente o por un error que ocurre en el cuerpo durante la división celular. En el caso de mutaciones en p53 implicadas en cáncer hereditario hay que mencionar el síndrome de Li-Fraumeni, caracterizado por la presencia de mutaciones en p53 en la línea germinal, que dan lugar a la aparición de múltiples tumores en los afectados, incluidos tumores infantiles. El gen supresor de tumores p53 es uno de los genes más importantes y estudiados en la genética del cáncer, ya que se encuentra mutado en más del 50% de todos los tipos de neoplasias humanas y codifica para una proteína multifuncional cuya deficiencia contribuye a la inestabilidad genómica que conduce a la acumulación de mutaciones y a la aceleración en el desarrollo de una neoplasia maligna. Es importante el estudio de dichas alteraciones genéticas presentes en las células cancerosas que puedan ser detectadas a nivel de un solo nucleótido, por su implicación en la pérdida o alteración en la función de p53, así como por la relevancia clínica que ellas puedan tener al ser asociadas a la respuesta de una terapia particular o al pronóstico.

- Las mutaciones en p53 están asociadas con un cariotipo complejo, resistencia a la quimioterapia citotóxica tradicional y un mal resultado, por esta razón varios autores coinciden en que son biomarcadores de mal pronóstico bien establecidos tanto para la LMA como para el SMD. Una vez sabiendo esto, se pueden utilizar estrategias que favorezcan la activación de p53 si este se encuentra inactivo o mejorar su función, pero hasta el momento no hay alguna capaz de llevar a cabo la función de activar p53 o reemplazarla para evitar la proliferación maligna, pero si hay en estudio bastantes estrategias terapéuticas.
- Con tantas mutaciones y fenotipos diferentes, no sorprende que se estén explorando una variedad de estrategias para atacar tumores que expresan p53 mutante, datos recientes revelan que p53 no es solo una proteína, sino una multitud de proteínas que pueden contribuir a una amplia gama de procesos oncogénicos. Por lo tanto, diseñar estrategias de fármacos para atacar los tumores p53 es un gran desafío y requiere una comprensión más profunda de las vías de degradación, sus interacciones y las vías de señalización. Sin embargo, se espera que el conocimiento de la función p53 se traduzca en algunas estrategias terapéuticas útiles en el futuro. Existen algunos fármacos que se han utilizado hasta el momento, el panorama del tratamiento para este subgrupo molecular es optimista, como el carfilzomib que es un inhibidor del proteosoma y se cree que podría mejorar los resultados de los pacientes con LMA, también puede haber beneficios en el uso de un régimen basado en citarabina, varias terapias con respuestas sinérgicas y lenalidomida. Por ello, la importancia de investigar más a fondo la relación del biomarcador p53 con el desarrollo de la leucemia mieloide aguda.
- Debido a que la LMA es de progresión rápida se sugiere continuar con la investigación del biomarcador p53, ya que este biomarcador tiene bastantes funciones que aún no están bien definidas y se cree que podría favorecer a los pacientes con LMA ya que el porcentaje en que se presentan estas mutaciones es muy bajo.

6. Referencias bibliográficas

- Alonso Prieto, C. (2020). Evaluación del valor diagnóstico y pronóstico de las alteraciones moleculares en la leucemia mieloide aguda de novo mediante el empleo de técnicas de next generation sequencing. RODERIC, 1-173. Obtenido de https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/75791/Tesis_vFINAL%20-%205.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Andreeff, M. Z.-A. (2019). Targeting Misfolded p53 and p53 Aggregation to Overcome Resistance to Apoptosis in Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, 3786. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2019-130900>
- Arber, D., Orazi, A., H. R., & Et-Al. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of. *Blood*, 2391-2405. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Astudillo, H., & Ochoa, F. (2010). The state and future of Molecular Biomarkers in cancer. *Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO)*, 239-241. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-el-estado-actual-el-futuro-X1665920110004289>
- Barbosa K, L. S. (2019). The role of TP53 in acute myeloid leukemia: Challenges. *Genes Chromosomes Cancer*, 875–888. doi:<https://doi.org/10.1002/gcc.22796>
- Binsah, H., Hagop, K., Natalia, B., & Et-Al. (2021). TP53 en la leucemia mieloide aguda: aspectos moleculares y patrones de mutación. *MDPI*, 1-18. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms221910782>
- Bullinger, L. D. (2017). Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. *Clin. Oncol*, 934–946 . Obtenido de <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.71.2208>
- Carreras, J. (2021). Identifican el impacto de las mutaciones de un gen en la gravedad de un tipo de cáncer hematológico. *Fundacion Josep Carreras*. Obtenido de <https://www.fcarreras.org/es/GenTP53>
- Cluzeau, T., Loschi, M., Pierre, & F. (2021). Medicina personalizada para los síndromes mielodisplásicos mutados TP53 y la leucemia mieloide aguda. *MDPI*, 1-9. doi:<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/18/10105/htm>

- Courchoud, T., & Pérez Calvo, J. (2016). Biomarcadores y práctica clínica. scielo. Obtenido de https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272016000100001
- Cruz, P., Villegas, E., & Ramirez, S. (2008). Fundamento biologico y aplicacion clinica de los marcadores tumorales sericos. Scielo. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732008000200008
- D'Altri, T. (2019). ¿Qué es la leucemia y porqué aparece? El·lipse. Obtenido de <https://ellipse.prbb.org/es/que-es-la-leucemia-y-porque-aparece/>
- Deng, J., Wu, X., Ling, Y., Xiaoyan, L., & Et-Al. (2020). El impacto pronóstico de la frecuencia de alelos variantes (VAF) en pacientes con MDS mutante TP53: una revisión sistemática y un metanálisis. Wiley, 524-539. doi:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13483>
- Detlef, H., Kristen, E., Donna, N., & Et-Al. (2019). El estado de la mutación TP53 divide los síndromes mielodisplásicos con cariotipos complejos en distintos subgrupos de pronóstico. Nature, 1747–1758. doi:<https://doi.org/10.1038/s41375-018-0351-2>
- Dijiong, W., Lianjun, Z., & Et-Al. (2019). HDAC8 promueve la leucemia mieloide aguda reordenada por MLL inhibiendo la acetilación de p53. Blood, 134 (suplemento 1): 642. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2019-124134>
- Enciclopedia Britanica. (2021). Obtenido de <https://www.britannica.com/science/TP53>
- Frank, G., Richard, F., Lars, B., & Et-Al. (2012). TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. Blood, 119 (9): 2114–2121. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-375758>
- Gaertner, J. (2018). Proteina p53. Science. doi:<https://www.alamy.es/adn-a-anti-cancer-la-proteina-p53-modelo-molecular-de-adn-vinculante-rosa-para-la-lucha-contra-el-cancer-la-proteina-p53-tambien-conocida-como-proteina-tumoral-53-o-tp53-la-accion-de-esta-proteina-en-el-nivel-celular-juega-un-papel-en>

- Genovese, G. K.-A. (2014). Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. . New England Journal of Medicine, , 2477-2487. doi:10.1056 / NEJMoA1409405
- Goel, S. H. (2016). High prevalence and allele burden-independent prognostic importance of p53 mutations in an inner-city MDS/AML cohort. Nature, 1793–1795. Obtenido de <https://www.nature.com/articles/leu201674>
- Grossman, S. (2014). Fisiopatología Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. Barcelona: Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins. doi:<https://www.berri.es/pdf/FISIOPATOLOGIA%E2%80%9A%20Alteraciones%20de%20la%20salud.%20Conceptos%20b%C3%A1sicos/9788416004164>
- Guillermo, M., Rashmi, K., C. B., & Et-Al. (2020). El contexto genómico y la frecuencia del alelo TP53 definen los resultados clínicos en los síndromes mielodisplásicos mutados por TP53. Blood, 482–495. doi:<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001101>
- Hurtado, R., Solano, B., & Vargas, P. (2012). Leucemia para el médico genera. Revista de la Facultad de Medicina (México), 55(2), 11-25. Obtenido de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422012000200003&lng=es&tlng=es.
- Karp, L. (2011). Leucemia mieloide aguda. Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, 1-52. doi:https://www.ils.org/sites/default/files/file_assets/sp_aml.pdf
- Kasthuber, E. R. (2017). Poner p53 en contexto. Cell, 1062-1078. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.028>
- Kouchkovsky I, A.-H. M. (2016). Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J. doi:doi:10.1038/bcj.2016.50
- LabMedica. (2020). Biomarcador predice el pronóstico en los pacientes con leucemia mieloide aguda. urnal of Clinical Laboratory Analysis. Obtenido de <https://www.labmedica.es/hematologia/articles/294780624/biomarcador-predice-el-pronostico-en-los-pacientes-con-leucemia-mieloide-aguda.html#:~:text=Biomarcador%20predice%20el%20pron%C3%B3stico%20en%20los%20pacientes%20con%20leucemia%20mieloide%20aguda,-Po>

- Lagunas-Rangel. (2015). FLT3, NPM1 y C/EBP α como. Revista de Hematología, 152-167. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re152g.pdf>
- Lagunas-Rangel. (2016). Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los. Science, 150-157. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.007>
- Leucemia. (2017). Fundación Colombiana de Leucemia y Ninfoma, 1-4. Obtenido de https://www.funleucemialinfoma.org/wp-content/uploads/2017/07/NIn%CC%83os_Leucemia_LMA_web.pdf
- Leyto-Cruz, F. (2018). Leucemia mieloide aguda. Revista de Hematología, 24-40. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re181d.pdf>
- Lopez, M. A. (2001). p53, un gen supresor tumoral. Gaceta Medica de Bilbao, 21-27. Obtenido de <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/596-900-1-PB.pdf>
- Machado, B., & A, S. (2011). BIOLOGÍA MOLECULAR DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. Revista Información Científica, vol. 72, 1-13. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/5517/551757294033.pdf>
- McKenzie, S. N. (2009). Clinical Laboratory Hematology. Mexico: Manual moderno.
- Muller, P., & Karen, H. (2014). P53 mutante en cáncer: nuevas funciones y oportunidades terapéuticas. Science, 304-317. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610814000373>
- Nicholas, J., Guillermo, M.-B., Hyunsoo, H., & Et-Al. (2020). Prognostic and therapeutic impacts of mutant TP53 variant allelic frequency in newly diagnosed acute myeloid leukemia. Blood, 4 (22): 5681–5689. doi:<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003120>
- Robbins. (2015). Patología Estructural y Funcional (Novena edición ed.). Barcelona, España: Elsevier.
- Silva, A., Gutiérrez, A., Arias, A., & Et-Al. (2016). Estructura, regulación y funciones del gen supresor de tumores p53. congreso virtual hispanoamericano de anatomía patológica. Obtenido de <https://conganat.uninet.edu/conferencias/C016/>
- Stanganelli, C., J, C., & I, S. (2019). Evaluación de mutaciones del gen TP53 en. Instituto de Investigaciones Hematológicas, 290-294. Obtenido de <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/37->

ACTUALIZACIoN%20EN%20LEUCEMIA%20LINFATICA%20CRoNICA-Stanganelli%20(1).pdf

- Ucroz-Benavides AC, G.-C. K.-G.-L.-P. (2021). Leucemia linfocítica crónica y deleción del gen TP53: reporte de un caso y revisión de la literatura. 370-374. doi: DOI 10.17533/udea.iatreia.115.
- Vizmanos, J. (2020). Enfermedades Malignas de la Sangre. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, 1-22. doi:http://atlasgeneticsoncology.org/Indexbychrom/idxa_99.html
- Wickremasinghe, R. P. (2011). p53 and Notch signaling in chronic lymphocytic leukemia: clues to identifying novel therapeutic strategies. Nature, 1400–1407. doi:https://doi.org/10.1038/leu.2011.103
- Xinjie Xu, C. P. (2021). TP53 Allelic Status in Myeloid Malignancies. BLOOD, Volumen 138 (Suplemento 1): 4458. Obtenido de https://doi.org/10.1182/blood-2021-153246
- Yabe, M., Omarbekova, A., Hsu, M., & Et-Al. (2021). ajustes. MDPI, 13 (21), 5502. Obtenido de https://www.mdpi.com/2072-6694/13/21/5502/htm
- Yatika, J., & Steven, L. (2020). Not All TP53 Mutations Are Equal. Sociedad Americana de Hematología, Volumen 18, numero 1. Obtenido de https://ashpublications.org/thehematologist/article/474710/Not-All-TP53-Mutations-Are-Equal?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Blood_TrendMD_0
- Zengkai, P., Min, Y., Kezhi, H., & Et-Al. (2018). High p53 Protein Expression LEVEL Independent Of Mutational Status Is An Adverse Prognostic Factor For Survival In ACUTE Myeloid Leukemia. Blood, 132 (suplemento 1): 771. doi:https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110770
- Zurita-Leal, A. (2020). TP53 y su relación con el cáncer. Medwabe. doi:10.5867/Medwave.2020.S1.CS33