



*Better health through  
laboratory medicine.*

# CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

## **Anomalías cromosómicas en el desarrollo de neoplasias malignas**

Elena A. Repnikova, PhD

Hospital y Clínicas del Children's Mercy;  
Universidad de Missouri-Kansas City

DOI:: 10.15428/CCTC.2014.221051



# Introducción

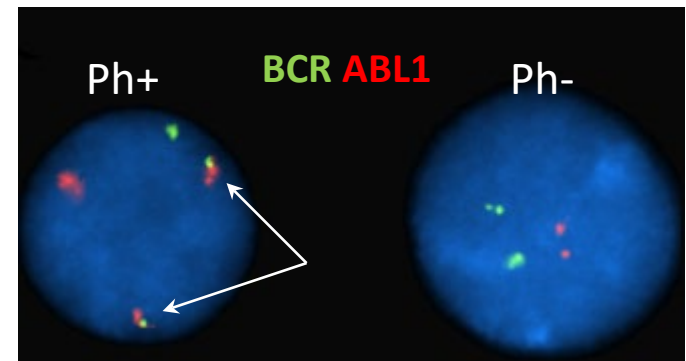
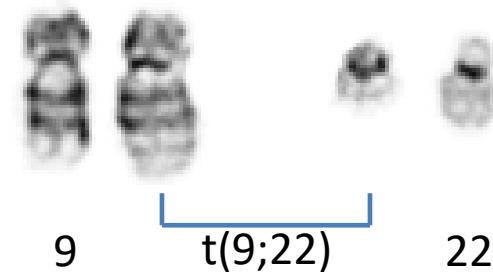
- La base cromosómica de la malignidad:
  - El origen de la malignidad: replicación o reparación del ADN
  - Anomalía cromosómica estructural: translocaciones, deleciones, inversiones, duplicaciones
  - Activación del oncogén/inactivación del gen supresor de tumores
  - Formación de clones
  - Evolución cromosómica y progresión tumoral

# Principales técnicas analíticas

- Análisis cromosómico:
  - Requiere células cultivadas in vitro
  - Detecta anomalías estructurales importantes y cambios en el número de cromosomas
  - El límite de resolución: 5-10 Mb
- Hibridación fluorescente in situ (FISH)\*:
  - No requiere división de células
  - Requiere que el médico sospeche el diagnóstico para elegir la sonda correcta
  - Mayor resolución (200 kb o más)
- Reacciones en cadena de la polimerasa con transcripción inversa y cuantitativa:
  - Muy sensible e ideal para la detección de mutaciones puntuales y pequeñas inserciones/deleciones, translocaciones, eventos de fusión de ADN
  - Tamaño limitado de la región que se puede amplificar (1 kb o menos)

# Leucemia mieloide (mielógena) crónica (CML\*)

- 6000 casos nuevos en los EE. UU. en 2013
- Riesgo promedio de por vida de una persona: 1 de cada 600
- Edad promedio al diagnóstico: 64 años
- Afecta principalmente a adultos
- Traslocación mayor: t(9;22)(q34;q11.2)  
Transcrito quimérico BCR/ABL1, proteína de 210 kDa con mayor actividad quinasa
- Tres fases:
  - Crónico: leve/sin síntomas, <5% de blastos
  - Acelerado: 10-19% de blastos
  - Crisis blástica: > 20% de blastos
- Tratamiento: Gleevec (Imatinib), inhibidor de la tirosina quinasa



FISH con sonda BCR/ABL1 *dual color dual fusion*. Las flechas señalan el cromosoma 22 derivado ("Filadelfia") y el cromosoma 9 derivado.

# Leucemia mieloide (mielógena) aguda (AML\*)

- ~ 15.000 casos nuevos en EE. UU. en el 2013
- Edad promedio al momento de hacer el diagnóstico: 66 años
- Afecta principalmente a adultos
- Presencia de mieloblastos (blastos) en la médula ósea, en sangre periférica y en otros tejidos
- Enfermedad heterogénea, > 160 traslocaciones e inversiones estructurales recurrentes

t(8;21)(q22;q22.3)

inv(16)(p13q22) or  
t(16;16)(p13;q22)

t(15;17)(q22;q12)

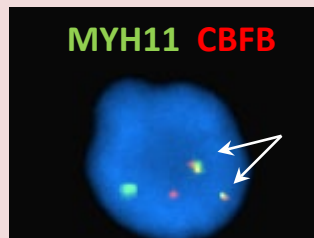
t(9;11)(p22;q23)

*RUNX1T1/RUNX1*  
~5%, buen pronóstico



FISH con sonda *RUNX1T1/RUNX1* *dual color dual fusion*. Las flechas señalan a los cromosomas derivados 8 y 21.

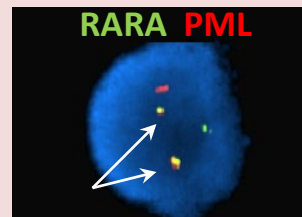
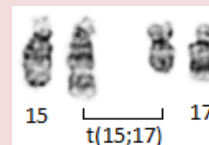
*CBFB/MYH11*  
~ 5%, buen pronóstico



FISH con sonda *MYH11/CBFB* *dual color dual fusion*. Las flechas señalan al cromosoma derivado

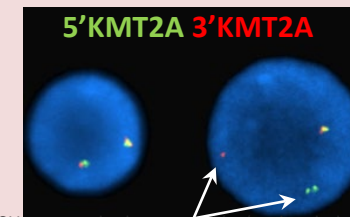
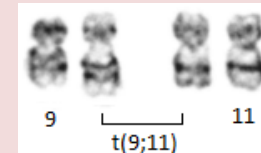
16.

*PML/RARA*  
~5%, buen pronóstico



FISH con sonda *PML/RARA* *dual color dual fusion*. Las flechas señalan a los cromosomas derivados 15 y 17.

*MLLT3/KMT2A*  
~4%, pronóstico intermedio

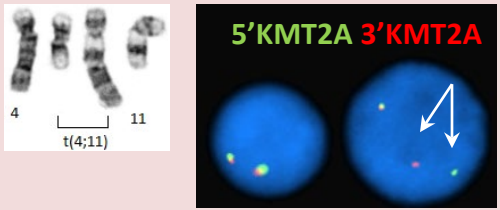


FISH con sonda de separación (ambos lados del cromosoma: telomérico y centromérico a *KMT2A*). Las flechas indican las señales de separación en el cromosoma 11 derivado y su pareja

# Leucemia mieloide aguda (AML\*)

- ~ 6000 casos nuevos en los EE. UU.
- 2/3: niños; 1/3: adultos
- TODOS:
  - Células B (células B precursoras; células B maduras)
  - Células T (células T precursoras; células T maduras)

## Translocaciones principales de la Leucemia Linfoblástica de Células B Precursoras

Infantes	Niños	Adultos
<b>t(4;11)(q21;q23)</b>	<b>t(12;21)(p13;q22)</b>	<b>t(9;22)(q34;q11.2)</b>
~75%, <i>AFF1/KMT2A(MLL)</i> , Buen pronóstico	~25%, <i>ETV6/RUNX1</i> , buen pronóstico Citogenéticamente no se detectan a menudo; se requiere usar FISH	~25%, <i>BCR/ABL1</i> , mal pronóstico niños: p190 kDa; adultos: p210 kDa & p190kD proteínas de fusión Tratamiento: Imatinib (inhibidor de la tirosina quinasa)
		
FISH con sonda de separación (ambos lados del cromosoma: telomérico y centromérico) a <i>KMT2A</i> . Las flechas indican las señales de separación del cromosoma 11 derivado y su pareja.	FISH con sonda <i>ETV6/RUNX1</i> dual color dual fusion. Las flechas señalan a los cromosomas derivados 12 y 21.	

# Leucemia Linfoblástica Aguda de células T

- ~15% niños/~25% adultos
- Las anomalías citogenéticas involucran receptors de células T: TRA and TRD (14q11.2), TRB (7q35), TRG (7p14)
- Las translocaciones comunes involucran a los cromosomas: 1, 7, 9, 10, 11, 12, and 14

## Selectas y recurrentes anomalías genéticas y genes involucrados

Anomalía	Genes
t(1;7)(p32;q34)	TAL1-TRB
t(1;14)(p32;q11.2)	TAL1-TRA
inv(7)(p15.2q34) or t(7;7)(p15.2;q34)	HOXA10-TRB
t(7;9)(q34;q34.3)	TRB-NOTCH1
t(7;10)(q34;q24.3)	TRB-TLX1
t(7;11)(q34;p13)	TRB-LMO2
t(10;14)(q24.3;q11.2)	TLX1-TRD
t(11;14)(p13;q11.2)	LMO2-TRA
inv(14)(q11.2q32.1) or t(14;14)(q11.2;q32.1)	TRA-TCL1A
del(9)(p21.3)	CDK2NA

# Neoplasias de células B maduras

- ~90% de las neoplasias linfoides
- La clasificación se basa en la principal manifestación clínica

Linfoma folicular	Linfoma de células del manto	Linfoma extraganglionar de la zona marginal	Linfoma difuso de células B grandes	Linfoma de Burkitt
<p>~85%: t(14;18)(q32.3;q21.3) <i>IGH/BCL2</i></p>	<p>t(11;14)(q13;q32) <i>IGH/CCND1</i></p>	<p>~50%: t(11;18)(q21;q21) <i>BIRC3/MALT1</i> t(14;18)(q32;q21) <i>IGH/MALT1</i></p> <p>~5%: t(1;14)(p22;q32) <i>IGH/BCL10</i> t(1;2)(p22;p12) <i>IGK/BCL10</i></p> <p>~10%: t(3;14)(p14;q32) <i>IGH/FOXP1</i></p>	<p>~25-30%: t(14;18)(q32.3;q21.3) <i>IGH/BCL2</i></p> <p>~35%: t(3;V)(q27;V) <i>BCL6/V</i></p> <p>~10%: t(8;14)(q24;q32) <i>MYC/IGH</i></p>	<p>~60-70%: t(8;14)(q24;q32) <i>IGH/CMYC</i> ~10-15%: t(8;22)(q24;q11) <i>IGL/CMYC</i> ~2-5%: t(2;8)(p12;q24) <i>IGK/CMYC</i></p>
<p>FISH con sonda <i>IGH/BCL2</i> <i>dual color dual fusion</i>. Las flechas señalan a los cromosomas derivados 14 y 18.</p>	<p>FISH con sonda <i>IGH/CCND1</i> <i>color dual fusion probe</i>. Las flechas señalan a los cromosomas derivados 11 y 14.</p>			



# Neoplasias de células B maduras

- Mucho menos común que los linfomas de células B
- ~15% de los linfomas No Hodgkin
- Derivado de células T post-tímicas
- Afecta principalmente a adultos

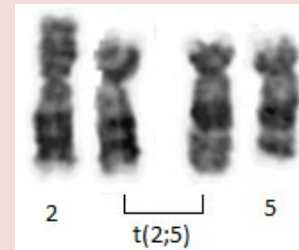
## Leucemia prolinfocítica de células T

- ~2%; agresiva, proliferación de polimorfocitos de tamaño pequeño a mediano con un fenotipo de células T post-tímico prematuro.
- Sitios de afectación: sangre periférica, médula ósea, ganglio linfático, bazo, hígado
- translocaciones que involucran genes del receptor de células T
  - t(14;14)(q11.2;q32.1) *TRA-TRD/TCL1A*
  - t(X;14)(q28;q11.2) *TRB/TCL1*
  - inv(14)(q11.2q32.1) *TRA-TRD/TCL1A*



## Linfoma anaplásico de células grandes

- ~4% adultos, 15% niños
- sitios afectados: ganglios linfáticos, piel, hueso, tejido blando, pulmón, hígado
- ALK+: responden bien a tratamiento; ALK-: recaída
- ALK- no involucra ALK, sin anomalías genéticas recurrentes
- ALK+ implican reordenamiento del receptor de tirosina quinasa ALK: t(2;5)(p23.1;q35.1) *ALK/NPM1* o translocaciones variantes



FISH con sonda de separación (ambos lados del cromosoma: telomérico y centromérico) a *ALK*. Las flechas indican las señales de separación del cromosoma 2 y su pareja.

# Tumores sólidos

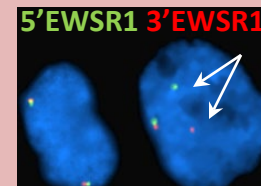
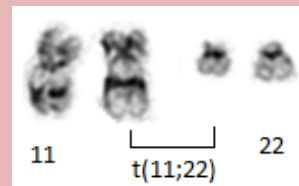
- Neoplasias que surgen de tejidos no hematopoyéticos del cuerpo (benignos/malignos)
- Maligno:
  - Carcinoma - neoplasia epitelial, clasificada por el sitio de origen y el tipo de célula, se disemina a través de los ganglios linfáticos
  - Sarcoma – neoplasia mesequimal, clasificada principalmente por el tipo de tejido, en vez del sitio anatómico, se disemina a través de los vasos sanguíneos.
- Anomalías cromosómicas no aleatorias: relevantes para el diagnóstico y el pronóstico
- Métodos genéticos comunes para el análisis:
  - Cariotipo – tejido fresco; cribado de todo el genoma; citogenéticamente difícil: requiere mayor tiempo y esfuerzo para preparar en cultivo y analizar
  - hibridación fluorescente in situ: adecuada para cortes frescos, preparación, de frotis y de parafina; diagnóstico específico
  - reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (rtPCR): adecuada para tejido fresco, congelado o incluido en parafina; sensitiva a la enfermedad de bajo nivel



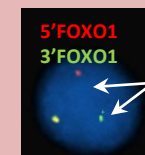
# Tumores de tejidos blandos

- Se desarrolla a partir de tejidos blandos como grasa, músculos, nervios, tejidos fibrosos, vasos sanguíneos o tejidos profundos de la piel.
- Constituyen menos del 1% de todos los cánceres
- El análisis citogenético molecular de translocaciones cromosómicas específicas de tumores y transcripciones de genes de fusión asociados ofrece un complemento útil para el diagnóstico de tumores de tejidos blandos

Tumor	Translocación cromosómica y genes involucrados
Célula redonda y pequeña	Ewing's $t(11;22)(q24.3;q12.2)$ <i>EWSR1-FLI1</i> $t(21;22)(q22.3q12.2)$ <i>EWSR1-ERG</i> $t(7;22)(p21.2;q12.2)$ <i>EWSR1-ETV1</i> $t(17;22)(q21.31;q12.2)$ <i>EWSR1-E1AF</i> $t(2;22)(q35;q12.2)$ <i>EWSR1-FEV</i>
	Desmoplástico $t(11;22)(p13;q12.2)$ <i>WT1-EWSR1</i>
	Rabdomiosarcoma alveolar $t(2;13)(q36.1;q14.11)$ <i>PAX3-FOXO1</i> $t(1;13)(p36.13;q14.11)$ <i>PAX7-FOXO1</i>
Célula fusiforme	Fibrosarcoma congénito $t(12;15)(p13.2;q25.3)$ <i>ETV6-NTRK3</i>
	Sinovial $t(X;18)(p11.23;q11.2)$ <i>SSX1-SS18, SSX2-SS18</i>
Epiteliode	Célula clara $t(12;22)(q13.12;q12.2)$ <i>ATF1-EWSR1</i>
Mixoide	Liposarcoma mixoide $t(12;16)(q13.3;p11.2)$ <i>DDIT3-FUS</i>
	Condrosarcoma mixoide extraesquelético $t(9;22)(q22;q12.2)$ <i>NR4A3-EWSR1</i> $t(9;17)(q22;q12)$ <i>NR4A3-TAF15</i> $t(9;15)(q22;q21.3)$ <i>NR4A3-TCF12</i>



FISH con sonda de separación (ambos lados del cromosoma: telomérico y centromérico) a EWSR1 (arriba) y FOXO1 (abajo). Las flechas indican las señales de separación del cromosoma 22 derivado (arriba) y 13 (abajo) y sus parejas.



# Tumores renales

- Grupo de tumores epiteliales que son muy heterogéneos en cuanto a morfología y comportamiento clínico
- Múltiples subtipos, caracterizados por diferentes anomalías cromosómicas
- La clasificación se basa en la apariencia citológica y el tipo celular de origen en combinación con el patrón de crecimiento y las alteraciones genéticas.

Tumor	Translocación cromosómica y genes involucrados
RCC*de células claras	Pérdida de cromosoma 3 o del 3p, <i>VHL</i>
RCC*papilar	Ganancia de cromosomas 7, 17, pérdida de Y
Cromófobo	Pérdida de cromosomas 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21
RCC* pediátrico con translocación Xp11.2 o 6p21	t(X;1)(p11.23;q23.1) <i>TFE3-PRCC</i> t(X;17)(p11.23;q25.3) <i>TFE3-ASPSCR1</i> t(X;17)(p11.23;q23.1) <i>TFE3-CLTC</i> t(X;1)(p11.23;p34.3) <i>TFE3-SFPQ</i> t(6;11)(p21.1;q13.1) <i>TFEB-ALPHA</i>
Oncocitoma	Pérdida de cromosoma 1, X o Y, del 1p
Tumor de Wilms	Del 11p ( <i>WT1</i> ), trisomía 8, 12, 18, del 16q, i(1)(q10), i(7)(q10)
Nefroma mesoblástico	Trisomía 11 t(12;15)(p13;q26), <i>ETV6-NTRK3</i>

\*RCC por sus siglas en Inglés para Cancer de Células Renales



# Anomalías cromosómicas en otros tumores no mesenquimales

Tumor		Translocación cromosómica y genes involucrados
Tumor de células germinales		Isocromosoma 12 p
Hepatoblastoma		Trisomía 2q, 20
Meduloblastoma		Isocromosoma 17q
Meningioma		Monosomía 22, del 1p
Oligodendroglioma		Deleción 1p, 19q
Tumor teratoide/rabdoide atípico		Pérdida de 22, del 22q, <i>SMARCB1-INI1</i>
Carcinoma de tiroides	papilar	10q11.2 reordenamiento, <i>RET</i> 1q21 reordenamiento <i>NTRK1</i>
	folicular	t(2;3)(q13;p25) <i>PAX8-PPARG</i>

# Puntos para recordar

- Las translocaciones recurrentes en las neoplasias mejoran la comprensión de las vías y mecanismos genéticos implicados en la leucemogénesis.
- En las leucemias y los tumores sólidos, la presencia de una translocación específica se convierte en un marcador para el seguimiento de la enfermedad y ayuda a identificar a los pacientes.
- Las translocaciones cromosómicas recurrentes ayudan a clonar los genes y a encontrar objetivos moleculares para las opciones de tratamiento.
- Los métodos analíticos más utilizados para la detección de anomalías cromosómicas incluyen el análisis cromosómico, FISH y rt-PCR o qPCR.

# Referencias

1. Grody WW, Nakamura RM, Kiechle FL, Strom C. Molecular diagnostics: Techniques and applications for the clinical laboratory. 2010. London: Academic Press.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
3. Meloni-Ehrig A. The cytogenetics of hematologic neoplasms. In: Gersen SL and Keagle MB, eds. The principles of clinical cytogenetics. 3rd Ed. New York: Springer.
4. Naeem RC. Cytogenetics of hematologic neoplasms. In Gersen SL and Keagle MB, eds. The principles of clinical cytogenetics. 2nd Ed. Totowa: Humana Press.
5. Fletcher JA. Cytogenetics of solid tumors. In Gersen SL and Keagle MB, eds. The principles of clinical cytogenetics. 2nd Ed. Totowa: Humana Press.
6. Cooley LD and Wilson KS. The cytogenetics of solid tumors. In: Gersen SL and Keagle MB, eds. The principles of clinical cytogenetics. 3rd Ed. New York: Springer.



# Declaraciones/Posibles Conflictos de Interés

*Previa presentación de esta cápsula, el ponente completó el formulario de declaraciones de Clinical Chemistry. Declaraciones y/o posibles conflictos de interés:*

- **Empleo o Liderazgo:** Ninguno declarado
- **Consultora o rol consultivo:** Ninguno declarado
- **Propiedad de acciones:** Ninguno declarado
- **Honorarios:** Ninguno declarado
- **Financiamiento para la investigación:** Ninguno declarado
- **Testimonio de expertos:** Ninguno declarado
- **Patentes:** Ninguno declarado





Agradecemos su participación en esta Cápsula  
en Medicina de Laboratorio Clínico del *Clinical  
Chemistry* Trainee Council

Puede encontrar nuestras próximas Cápsulas y  
más información del Trainee Council en:  
[www.traineecouncil.org](http://www.traineecouncil.org)

Descargue la app gratuita de *Clinical Chemistry*  
en iTunes para obtener contenido adicional

Síguenos en:

