



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

SEMINARIO DE GRADUACION

Translocación del Oncogén BCR-ABL1 en el Cromosoma Philadelphia en la Leucemia Mieloide Crónica: Biología Molecular y Diagnóstico realizado en el segundo semestre 2024.

Bravo, R; Icabalzeta, E; Matamoros, G.

Tutor

PhD. Yuber Ariel Lazo Guerrero.

CENTRO UNIVERSITARIO REGIONAL DE CHONTALES

Universidad del Pueblo y para el Pueblo!



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

**Área de Conocimiento
Centro Universitario Regional de Chontales**

Recinto Universitario “Cornelio Silva Arguello”

**Translocación del Oncogén BCR-ABL1 en el Cromosoma Philadelphia en la
Leucemia Mieloide Crónica: Biología Molecular y Diagnóstico realizado en el
segundo semestre 2024.**

Seminario de graduación para optar al grado de licenciada/o en Bioanálisis Clínico.

Autores

Br. Bravo González Rachell Isolina
Br. Icabalzeta Serrano Eynier Eliezer
Br. Matamoros Cuba Gloriana Matamoros

Tutor

PhD. Yuber Ariel Lazo Guerrero.

Diciembre, 2024



Dedicatoria:

Este Seminario de Graduación lo dedico con sinceridad:

A Dios; Por guiarme en el transcurso de este camino y brindarme sabiduría y fortaleza para cumplir esta meta en mi preparación académica.

A mis Padres; Ing. Ronald Sebastián Bravo López y Lic. Blanca Nieves González, que han sido mi pilar en todo momento y en todo el transcurso de mi vida y mi carrera profesional, por siempre mostrarme su apoyo y nunca dejar rendirme sino apoyarme a seguir adelante a pesar de las circunstancias y complicaciones del camino.

A mis hermanas; Ing. Karla Karolina González y Br. Krismary Karolina Bravo González, que me han demostrado su apoyo de innumerables maneras en el transcurso de mi carrera, y me han apoyado para llegar a este momento en mi vida profesional.

A mis amistades; por su apoyo y compañía durante este camino. Su amistad ha hecho que esta experiencia universitaria sea mucho más significativa.

A mi Profesor de Química y Biología; Ing. Byron Bravo Urbina, por haberme inspirado a estudiar esta carrera universitaria; su conocimiento y pasión a la hora de dar su clase fue la inspiración que me ayudo a encontrar mi amor hacia la Química y la Biología.

A todos mis Maestros y Licenciados que han estado presente en mi proceso de formación, quienes me han inspirado a seguir aprendiendo cada día más y seguir adelante a pesar de los obstáculos que se pueden presentar, gracias a su compromiso con su trabajo han logrado inspirarme de gran manera para culminar mi carrera universitaria.

A mis compañeros de trabajo; que hemos trabajado juntos en cada trabajo de curso desde segundo año de la carrera hasta quinto año en nuestro Seminario de Graduación ya para culminar, han sido gran apoyo en este proceso.

Rachell Isolina Bravo González.

Dedicatoria:

Este Seminario de Graduación lo dedico con sinceridad:

A Dios; Por guiarme a lo largo de este camino. Su apoyo ha sido fundamental, brindándome la fortaleza y la claridad necesarias para enfrentar cada desafío y alcanzar mis objetivos académicos.

A mis padres; Eyner Icabalzeta y Jessica Serrano, por su apoyo incondicional a lo largo de mi formación. Han estado a mi lado en cada etapa, promoviendo la motivación y los recursos que han facilitado mi desarrollo personal y profesional. Su compromiso y esfuerzo son el fundamento de mis logros.

Y demás familiares; Por su constante respaldo y aliento en este proceso. Su acompañamiento ha sido invaluable, y su presencia me ha brindado la confianza necesaria para avanzar en mis estudios.

A mi tutor PhD. Yuber Uriel Lazo Guerrero y demás Licenciados; por sus orientaciones expertas y su dedicación a lo largo de mi carrera. Su apoyo y guía han sido esenciales en mi formación, ayudándome a crecer y mejorar profesionalmente

A mis amigos; Quienes han sido parte importante de esta experiencia. Sus aportes y momentos compartidos se han establecido en mi aprendizaje haciendo que este camino sea más disfrutable.

Eyner Eliezer Icabalzeta Serrano.

Dedicatoria:

Este Seminario de Graduación lo dedico con sinceridad:

A Dios; Quien me ha dado la fortaleza, el conocimiento y la paciencia para superar cada desafío a lo largo de este proceso.

A mis padres; Marlene del Socorro Cuba y José Antonio Matamoros Bravo; por ser mi pilar fundamental, por su apoyo incondicional, sus enseñanzas y el amor que han depositado en cada paso de mi vida. Gracias por inspirarme a seguir adelante y mostrarme el valor del esfuerzo y la perseverancia.

A mi abuelo; José Antonio Matamoros Fonseca, quien sigue siendo una inspiración y una guía, aunque ya no esté físicamente con nosotros. A él, por el amor y los valores que sembró en mi vida. Su recuerdo vive en cada uno de mis logros y su ejemplo de bondad y sabiduría siempre me acompaña.

A toda mi familia; quienes con su cariño y confianza en mí me impulsaron a cumplir este sueño. Esta meta no habría sido posible sin cada uno de ustedes.

A mis amigos; por su apoyo y compañía durante este camino. Su amistad ha hecho que esta experiencia universitaria sea mucho más significativa.

A los Licenciados; que estuvieron en este proceso de mi formación, quienes con su dedicación, conocimiento y pasión han influido profundamente en mi desarrollo académico. Agradezco sinceramente su compromiso y su capacidad para inspirar, guiándome en cada paso de este proceso.

Gloriana Stefany Matamoros Cuba.

Agradecimiento:

En primer lugar, queremos agradecer **a Dios**; por darnos la fuerza, la sabiduría y la salud necesarias para completar este trabajo. Sin Su guía y bendición, este logro no habría sido posible.

A nuestros padres; por su amor incondicional, su apoyo constante y sus sacrificios. Gracias por creer en nosotros y por brindarnos las oportunidades y recursos necesarios para nuestra educación. Sus enseñanzas y valores han sido fundamentales en cada paso de nuestra formación académica.

Al PhD Yuber Ariel Lazo Guerrero; por su gran orientación y apoyo durante la realización de este trabajo. Su dedicación y paciencia fueron cruciales para superar los desafíos encontrados a lo largo del proceso. Agradecemos profundamente su compromiso y profesionalismo.

- **Rachell Isolina Bravo González.**
- **Eyner Eliezer Icabalzeta Serrano.**
- **Gloriana Stefany Matamoros Cuba.**

CARTA AVAL

A quien concierne:

Dr. Yuber Ariel Lazo Guerrero, tutor metodológico y docente de la Investigación titulada: Translocación del Oncogén BCR-ABL1 en el Cromosoma Philadelphia en la Leucemia Mieloide Crónica: Biología Molecular y Diagnóstico realizado en el segundo semestre 2024, realizada por los siguientes estudiantes:

Br. Bravo González Rachell Isolina

Br. Icabalzeta Serrano Eyner Eliezer

Br. Matamoros Cuba Gloriana Matamoros

Expreso mi respaldo para que esta investigación sea presentada ante un comité académico evaluador asignado por autoridades de la UNAN -MANAGUA CUR Chontales debido a que cumple los requisitos científicos y metodológicos de una investigación documental donde se aprecian los elementos metodológicos que pide la normativa de Graduación seminario.

Esta investigación contribuye de manera valiosa al conocimiento actual en el campo de la hematología oncológica y refuerza los avances en a la medicina personalizada. Por lo tanto, consideramos que este trabajo tiene un gran potencial de impacto en el ámbito científico y clínico.

Sin más a que hacer mención, quedo a su disposición para cualquier información adicional.

Atentamente:



Firma:

PhD. Yuber Ariel Lazo Guerrero.

Tema: Hematología

Sub-Tema:

Translocación del Oncogén BCR-ABL1 en el Cromosoma Philadelphia en la Leucemia Mieloide Crónica: Biología Molecular y Diagnóstico realizado en el segundo semestre 2024.

Resumen

El Cromosoma Philadelphia (Ph) es una de las alteraciones genéticas más importantes en hematología, originada por una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, denominada t (9;22) (q34; q11). Este evento fusiona los genes BCR y ABL, creando un oncogén que codifica una proteína tirosina quinasa anormal conocida como BCR-ABL. Esta proteína activa constantemente señales de proliferación celular, lo que lleva al crecimiento descontrolado de células mieloides, característico de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC). El cromosoma Philadelphia se encuentra en más del 90% de los casos de LMC, lo que resalta su relevancia diagnóstica y terapéutica.

Por lo tanto, se abordará sobre la translocación BCR-ABL1 en el cromosoma Philadelphia, enfocándose en su biología molecular y aplicación diagnóstica. Se describirán las alteraciones moleculares asociadas a la fusión BCR-ABL y cómo estos cambios desencadenan la Leucemia Mieloide Crónica. Además, se investigará el impacto hematológico del cromosoma Philadelphia en las células afectadas. Finalmente, se analizarán los métodos diagnósticos más utilizados, como la citogenética clásica, la hibridación in situ fluorescente (FISH) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), esenciales para identificar esta anomalía genética con precisión. Su identificación ha permitido un diagnóstico más certero y ha sido la base para desarrollar terapias dirigidas, como los inhibidores de tirosina quinasa (TKI), entre ellos el imatinib, que atacan específicamente la actividad de la proteína BCR-ABL. Estas terapias han mejorado notablemente las tasas de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, marcando un avance significativo en el manejo de la enfermedad.

Palabras clave: *Leucemia Mieloide Crónica, BCR-ABL, cromosoma Philadelphia, diagnóstico molecular.*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	3
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	4
Objetivo General	4
Objetivos Específicos	4
DESARROLLO DEL SUB-TEMA	5
Cromosoma	5
Anormalidades Cromosómicas	5
Anomalías Cromosómicas Numerales	5
Anomalías Cromosómicas Estructurales	5
Cromosoma Philadelphia	6
Historia	6
Estructura del cromosoma Philadelphia (Ph)	7
Gen ABL	8
Gen BCR	8
Proteína BCR/ABL	8
Alteraciones hematológicas asociadas al Cromosoma Philadelphia	8
Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	9
Leucemia Linfoide Aguda (LLA)	10
Diagnóstico	10
Análisis de sangre	11
Pruebas genéticas	11
Citogenética	11
Hibridación in situ con fluorescencia (FISH)	11

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	12
Pruebas por imágenes	12
Tomografía computarizada	13
Ecografía	13
Imágenes por resonancia magnética	13
Conclusión	14
Bibliografía	15
ANEXOS	18

INTRODUCCIÓN

La hematología es la disciplina encargada del estudio de la fisiología, patología y los aspectos diagnósticos de la sangre y los órganos involucrados en su producción, como la médula ósea. Desde sus inicios, este campo ha sido esencial para comprender diversas enfermedades relacionadas con los componentes sanguíneos, tales como anemias, hemofilias y neoplasias hematológicas. Estos avances han sido fundamentales para el diagnóstico de estas patologías.

El cromosoma Filadelfia es una anomalía genética que resulta de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, identificada como t(9;22) (q34;q11). Esta translocación da lugar al gen de fusión (BCR-ABL1), que codifica una proteína quinasa de tirosina constitutivamente activa. Esta proteína desempeña un papel central en la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) al promover la proliferación descontrolada de células mieloides en la médula ósea y la sangre periférica.

Dentro de las neoplasias malignas está la leucemia mieloide crónica (LMC) que es un trastorno de las células madre pluripotenciales, caracterizado por una proliferación clonal que afecta principalmente a la línea mieloide, pero también involucra a monocitos, eritroblastos, megacariocitos y linfocitos B y T en la mayoría de los casos. Su origen se encuentra en una translocación entre los cromosomas 9 y 22, que genera el cromosoma Filadelfia y el gen quimérico BCR-ABL, responsable de una actividad tirosina quinasa anómala que impulsa la enfermedad.

El cromosoma Filadelfia (Ph) se ha convertido en un marcador diagnóstico esencial para la LMC y otras neoplasias mieloproliferativas. Su identificación no solo ha permitido una mejor comprensión de los mecanismos moleculares de estas enfermedades, sino que también ha revolucionado su tratamiento. Terapias dirigidas como los inhibidores de la tirosina quinasa, específicamente diseñados para bloquear la actividad de la proteína BCR-ABL1, han transformado el pronóstico de los pacientes al ofrecer un enfoque más efectivo y menos tóxico.

Si bien inicialmente se clasifican las leucemias como linfoides o mieloides, crónicas o agudas, los avances científicos han permitido diagnosticar las leucemias con mayor precisión a través de herramientas como estudios citogenéticos, PCR y técnicas como FISH, que detectan alteraciones genéticas específicas, complementándose con biopsias de médula

ósea y métodos de imagen para un abordaje integral.

El estudio del cromosoma Filadelfia continúa siendo un área de interés en la hematología molecular, ya que su detección y caracterización son fundamentales para el diagnóstico temprano, la estratificación del riesgo y el diseño de terapias personalizadas.

JUSTIFICACIÓN

El estudio de la translocación del oncogén BCR-ABL1 en el cromosoma Philadelphia en la Leucemia Mieloide Crónica es esencial, ya que permite comprender los mecanismos moleculares que impulsan esta enfermedad. La presencia del cromosoma Philadelphia actúa como un marcador diagnóstico clave, indispensable para la correcta clasificación y manejo clínico de la LMC. Además, la investigación sobre esta translocación ha sido la base para el desarrollo de terapias dirigidas, como los inhibidores de la tirosina quinasa, que han revolucionado el tratamiento de la enfermedad.

El propósito de este estudio es profundizar en el conocimiento teórico-científico de los mecanismos moleculares detrás de la translocación BCR-ABL1 y su importancia en el diagnóstico de la LMC. Esto permitirá una comprensión más detallada de cómo se aplica esta información en el ámbito clínico.

Este estudio está dirigido a profesionales de la salud en Nicaragua, en especial Bioanalistas Clínicos, Oncólogos y Hematólogos, quienes requieren información actualizada y precisa para el diagnóstico y tratamiento de la LMC. Asimismo, será útil para instituciones de salud y académicas que busquen fortalecer sus capacidades en el campo del diagnóstico molecular oncológico.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

- Describir la Translocación del Oncogén BCR-ABL1 en el Cromosoma Philadelphia en la Leucemia Mieloide Crónica: Biología Molecular y Diagnóstico realizado en el segundo semestre 2024.

Objetivos Específicos

- Explicar las alteraciones moleculares que ocurren en la translocación BCR-ABL1.
- Mencionar el comportamiento hematológico del cromosoma filadelfia en la LMC.
- Caracterizar los métodos diagnósticos utilizados para la identificación del cromosoma Philadelphia.

DESARROLLO DEL SUB-TEMA

Cromosoma

“Los cromosomas son unidades dinámicas cuya apariencia varía con la etapa del ciclo celular. Representan las estructuras más grandes, visibles físicamente, que contienen la información genética de una célula. Los cromosomas tienen la información necesaria que permite, de manera totalmente regulada, prender o apagar un gen, controlar su propia duplicación, reparación y empaquetamiento en el interior del núcleo.” (Jiménez & Merchant, 2003)

Anormalidades Cromosómicas

Se denomina anomalía cromosómica a la ausencia, duplicación o formación incorrecta de una parte de un cromosoma. Las anomalías cromosómicas pueden ocurrir accidentalmente cuando se forma el huevo o el espermatozoide o durante las primeras etapas de desarrollo del feto.

Las anomalías cromosómicas pueden tener diferentes efectos, según la anomalía en cuestión. Por ejemplo, una copia adicional del cromosoma 21 causa el síndrome de Down (trisomía 21). Las anomalías cromosómicas también pueden causar abortos espontáneos, enfermedades o problemas en el crecimiento o en el desarrollo. (Genetic Alliance, 2009)

Anomalías Cromosómicas Numerales

Las anomalías numéricas tienen un cromosoma más o un cromosoma menos de lo que sería el par normal. Existen diferentes tipos:

- **Monosomía:** pérdida de un cromosoma. Por tanto, solamente quedará una copia del cromosoma cuando en una situación de normalidad habría dos.
- **Trisomía:** Existencia de tres copias de un cromosoma específico, en lugar de dos (en una situación de normalidad). El síndrome de Down es un ejemplo de trisomía. Las personas con síndrome de Down tienen tres copias del cromosoma 21.
- **Otros.** (Genetic Alliance, 2009)

Anomalías Cromosómicas Estructurales

Las anomalías cromosómicas estructurales son causadas por la ruptura o la unión incorrecta de segmentos cromosómicos. Varias de las anomalías cromosómicas estructurales tienen como resultado una enfermedad. La reorganización estructural se considera equilibrada si el conjunto cromosómico completo está presente, aunque su

distribución no sea la normal, y se considera desequilibrada si falta o sobra información. Las reorganizaciones desequilibradas incluyen eliminaciones, duplicaciones o inserciones de segmentos cromosómicos. Si un cromosoma sufre dos roturas y los extremos rotos se unen para formar un cromosoma circular, se genera un cromosoma en anillo o anular. Si falta un brazo de un cromosoma y el brazo restante se duplica, se forma un isocromosoma.

Las reorganizaciones equilibradas incluyen regiones cromosómicas invertidas o translocadas (con cambios en la ubicación). Dado que la totalidad del material de ADN del complemento está presente, las reorganizaciones cromosómicas equilibradas pueden pasar desapercibidas y es posible que no resulten en enfermedad. Se puede desencadenar una enfermedad a partir de una reorganización equilibrada si la ruptura cromosómica ocurre en un gen, lo que implica una proteína ausente o no funcional, o si la fusión de los segmentos cromosómicos genera un híbrido de dos genes, lo que produce una nueva proteína cuya función es perjudicial para la célula. (Genetic Alliance, 2009)

Cromosoma Philadelphia

De acuerdo Hernández-Alcaraz & Dueñas-Arias (2020), El Cromosoma Filadelfia es producto de la translocación recíproca entre el brazo largo del cromosoma 9(q34), donde se localiza el oncogén ABL1, y el brazo largo del cromosoma 22(q11), donde se encuentra el gen BCR, llevando a la formación de la proteína quimérica BCR-ABL y, como resultado de esta fusión, se produce la tirosina cinasa BCR-ABL activa.

Historia

Bendala-Tufanisco (2021); confirma lo siguiente:

La leucemia mieloide crónica es una forma de cáncer sanguíneo por proliferación de células de la médula ósea (que en condiciones normales son capaces de formar eritrocitos, macrófagos y plaquetas) que se han malignizado. Las células malignas que lo forman tienen un cariotipo anormal.

Comparando el cariotipo de células sanas con la de los pacientes con este tipo de leucemia identificaron un pequeño elemento anormal al que llamaron cromosoma Filadelfia. El Cromosoma Filadelfia es producto de la translocación recíproca entre el brazo largo del cromosoma 9(q34), y el brazo largo del cromosoma 22(q11).

Una translocación cromosómica se puede definir como el intercambio de material genético entre dos cromosomas no homólogos. Rowley llegó a la conclusión de que la translocación cromosómica haría que genes importantes que podían regular el crecimiento y la división celular ya no estuvieran en su posición normal en el cromosoma. Estos resultados aportaron evidencias absolutamente cruciales para demostrar que el cáncer era un desorden genético.

Rowley identificó en 1973 dos translocaciones: la primera, la translocación entre los cromosomas 8 y 21 responsable de un pequeño porcentaje de casos de leucemia mieloide aguda, y, la translocación entre una pequeña porción del cromosoma 9 y la mayor parte del cromosoma 22, como responsable de la aparición del llamado cromosoma Filadelfia. Al ser los cromosomas humanos 21 y 22 los más pequeños en tamaño, había sido enormemente difícil descubrir que había una translocación compensada, en lugar de tratarse de una deleción o pérdida de un fragmento del brazo largo de estos cromosomas.

Hoy en día, la translocación entre los cromosomas 9 y 22 que se encuentra en la leucemia mielogénica crónica (cromosoma Filadelfia) se trata con un medicamento especial, el Gleevec, que induce efectivamente la remisión de esta enfermedad en la gran mayoría de los pacientes.

Un intercambio de fragmentos de cromosomas puede provocar cáncer; estudios posteriores determinaron cómo esta fusión entre los cromosomas 9 y 22 provoca que las células expresen una proteína de superficie alterada (BCR-ABL), provocando así cáncer. Gleevec se une a esta proteína, silenciándola y permitiendo a la célula funcionar con normalidad.

Estructura del cromosoma Philadelphia (Ph)

De acuerdo con Campos Rudín y Otros (2024); El cromosoma Filadelfia es producto del rearrreglo y fusión del oncogén ABL, localizado en el cromosoma 9 y el gen BCR en el cromosoma 22. En el gen BCR la ruptura ocurre en una región no mayor a 5,8 kilo bases (kb) conocida como Mbcr “major breakpoint clusterregion”, ésta se localiza entre los exones 10 Y 15 del gen. Este punto de ruptura está presente en el 99% de los cromosomas Filadelfia de la LMC. En el cromosoma 9, el punto de ruptura ocurre dentro de una región muy extensa (100 kb) dentro de ABL. Estos genes así fusionados Mbcr/c-ABL codifican para una proteína

de 210 kilodaltons, con actividad tirosina quinasa aumentada. Su actividad fosforilante es mucho mayor que la de la proteína normal codificada por el ABL silvestre.

Gen ABL

“Está situado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34), Comprende 11 exones y codifica la síntesis de la proteína tirosinasa ABL. Estructuralmente, el extremo amino terminal de ABL incluye dos Dominios (SH2 y SH3) que regulan la acción de su dominio catalítico” (Roa Lara, 2005).

Gen BCR

De hecho: Este gen llamado BCR, el cual se encuentra fusionado con el gen ABL (Abelson Leukemia Gen) originalmente presente en el cromosoma 9, región q34.1; Codifica una proteína con actividad tirosina quinasa (TQ) con un peso molecular de 145 kDa.

El gen BCR se localiza en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11), está formado por 23 exones, y en él se distinguen la región mayor (M-bcr), entre los exones 12 y 16 de 58 kb, la menor (m-bcr) en el primer intrón del gen BCR, entre los exones 1 y 2, con una longitud de 55kb (Zadis Cañizalez, et.al, 2024).

Proteína BCR/ABL

De acuerdo con Zadis Cañizalez y Otros (2024); La proteína BCR-ABL estimula la transmisión de señales mediante la liberación de ATP de un grupo fosfato que se une con las diferentes proteínas que le sirven de sustrato. Debido al proceso de auto fosforilación, existe un gran aumento de fosfotirosina en la proteína BCR ABL anormal, lo que permite crear sitios de unión anómalos para otras proteínas, este gen híbrido codifica una proteína con actividad constitutiva, es decir, tiene la característica de estar siempre activa, sin necesitar la presencia del ligando para la formación de dímeros de membrana y la transmisión de señales intracelulares, que dependiendo del tipo de transcrito quimérico BCR-ABL encontrado es posible detectar diferencias en cuanto a las características clínicas y hematológicas de los pacientes con LMC.

Alteraciones hematológicas asociadas al Cromosoma Philadelphia

Álvarez Larrán (2017); ha afirmado lo siguiente:

Las leucemias conforman un grupo heterogéneo de neoplasias clonales que surgen de la transformación maligna de las células hematopoyéticas. Su característica común es el acúmulo de las células malignas anormales en la médula ósea y en la sangre, lo que

provoca fallo medular (anemia, neutropenia y trombopenia) e infiltración de órganos (hígado, bazo, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, testículos o piel).

Se pueden clasificar en “Agudas” o “Crónicas”: La leucemia aguda es una enfermedad de progresión rápida que produce células que no están completamente desarrolladas. Estas células inmaduras no pueden cumplir sus funciones normales. Sin embargo, la leucemia crónica suele progresar lentamente y los pacientes tienen mayores cantidades de células maduras.

Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

La leucemia mieloide crónica (CML) también se conoce como o leucemia mielógena crónica. Esta leucemia es un tipo de cáncer que se origina en determinadas células productoras de sangre de la médula ósea.

En la CML, se produce un cambio genético en una versión temprana (inmadura) de células mieloides (las células que producen glóbulos rojos, plaquetas, y la mayoría de los tipos de glóbulos blancos (excepto linfocitos). Este cambio forma un gen anormal llamado BCR-ABL, que convierte la célula en una célula CML. Las células leucémicas crecen y se dividen, se acumulan en la médula ósea y se extienden a la sangre. Durante este tiempo, las células también pueden invadir otras partes del cuerpo, incluyendo el bazo. La CML es una leucemia cuyo crecimiento es relativamente lento, pero puede transformarse en una leucemia aguda de crecimiento rápido que es difícil de tratar. La CML ocurre principalmente en adultos, aunque rara vez ocurre en niños también. (American Cancer Society, 2018)

Clínicamente se divide en 3 partes:

Fase crónica:

- Aumento de granulocitos maduros en sangre periférica (neutrófilos, eosinófilos y basófilos).
- Leucocitosis marcada, frecuentemente $>100,000/\mu\text{L}$.
- Incremento de precursores mieloides en médula ósea (hiperplasia mieloide).
- Trombocitosis o, en algunos casos, trombocitopenia.
- Esplenomegalia como resultado de la extramedularización de la hematopoyesis.

Fase acelerada:

- Aumento de blastos (10-19% en sangre o médula ósea).

- Anemia progresiva.
- Incremento de basófilos (>20%).
- Resistencia a terapias estándar.

Crisis blástica:

- Más del 20% de blastos en sangre periférica o médula ósea.
- Comportamiento similar a leucemia aguda, con pancitopenia e infiltración de órganos.

Leucemia Linfoide Aguda (LLA)

A la leucemia linfocítica aguda (ALL) también se le llama leucemia linfoblástica aguda. El término “aguda” significa que la leucemia puede progresar rápidamente y, si no se trata, probablemente sea fatal en pocos meses, mientras que “linfocítico” significa que se origina de las formas tempranas (inmaduras) de los linfocitos, un tipo de glóbulo blanco.

La ALL comienza en la médula ósea (la parte blanda del interior de ciertos huesos en donde se forman las nuevas células de la sangre). Con más frecuencia, la leucemia invade la sangre muy rápidamente. A veces, estas células también se pueden propagar a otras partes del cuerpo, como a los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el sistema nervioso central (el cerebro y la médula espinal) y los testículos (en los hombres). Algunos tipos de cáncer también pueden comenzar en estos órganos y luego propagarse a la médula ósea, pero estos cánceres no son leucemias.

Los otros tipos de cáncer que se inician en los linfocitos se denominan linfomas (linfoma no Hodgkin o linfoma de Hodgkin). Aunque las leucemias, como la ALL, principalmente afectan la sangre y la médula ósea, los linfomas principalmente afectan a los ganglios linfáticos u otros órganos (pero pueden también afectar la médula ósea). A veces puede ser difícil saber si un cáncer de los linfocitos es una leucemia o un linfoma. Por lo general, si al menos el 20% de la médula ósea se compone de linfocitos cancerosos (llamados linfoblastos o simplemente blastos), la enfermedad se considera leucemia. (American Cancer Society, 2018)

Diagnóstico

Como diagnóstico de la leucemia se utiliza los exámenes de rutina como el examen

del frotis de sangre periférica y de la médula ósea; Los médicos realizan un cuidado exhaustivo del historial clínico del paciente para saber por cuanto tiempo ha tenido los síntomas y la posibilidad de estar expuesto a cualquier cosa que considere un factor de riesgo.

Análisis de sangre

- Hemograma completo y examen de células sanguíneas (frotis de sangre periférica, etc)
- Citometría de flujo
- Exámenes microscópicos rutinarios
- Citogenética
- Hibridación in situ con fluorescencia
- Pruebas moleculares

Pruebas genéticas

De hecho: “Las pruebas genéticas son una forma de examinar el código de los genes relacionados con una afección específica que una persona está experimentando para ver si esos genes están funcionando o no funcionan correctamente. Las pruebas pueden realizarse con una muestra de sangre, saliva o células de la mejilla.” (National Library of Medicine, 2024)

Citogenética

De acuerdo con Silva & Otros (1991); Esta prueba se realiza para monitorear que tan bien funciona el tratamiento y si disminuyen las células con cromosoma Filadelfia. Para esta prueba, se cultivan células de la médula ósea en el laboratorio (o algunas veces células provenientes de la sangre o de otros tejidos), y se examinan sus cromosomas con un microscopio. Por lo general, toma varias semanas completar esta prueba debido a que le toma tiempo a las células comenzar a dividirse. Las células humanas normales contienen 23 pares de cromosomas, pero algunas veces las células de CLL presentan cambios cromosómicos que se pueden observar con un microscopio.

Hibridación in situ con fluorescencia (FISH)

Zumoffen (2018); ha afirmado lo siguiente:

Esta prueba se utiliza para observar secciones específicas del oncogén BCR-ABL que se tiñen debido a unos tintes especiales que se adhieren a ciertos genes o partes del

cromosoma. Esta técnica utiliza tintes fluorescentes especiales que sólo se adhieren a ciertas partes de cromosomas particulares. La hibridación in situ con fluorescencia (FISH) se usa para identificar ciertos genes o cambios cromosómicos (no simplemente cualquier cambio). También se puede usar en muestras regulares de sangre y médula ósea. Debido a que las células no tienen que crecer primero en el laboratorio, usualmente puede obtener los resultados con más rapidez que la citogenética, a menudo dentro de varios días.

Esta técnica ha demostrado ser de gran valor para la identificación de aberraciones cromosómicas clínicamente significativas, ya que el FISH se puede realizar en metafases o células en interfase que no se dividen, y puede detectar anomalías genómicas con una resolución de 150 a 900 kb dependiendo del tamaño de la sonda.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Pedrosa Amado (2024) confirma lo siguiente:

La Reacción en Cadena de la Polimerasa es una novedad técnica que permite la síntesis in vitro de millones de copias de un segmento específico del ADN. La PCR es altamente específica, es exquisitamente sensitiva (Una única molécula de ADN en una muestra puede ser detectada y amplificada) que nos permite identificar el oncogén BCR-ABL en las células leucémicas aun cuando los médicos no detectan el cromosoma Filadelfia mediante pruebas citogenéticas.

El PCR constituye un método promisorio en el diagnóstico precoz de determinados tipos de cáncer. Esta técnica permite determinar la mutación de determinado gen controlador del crecimiento celular, por ejemplo, los RAS, genes involucrados en la transformación cancerosa. Monitorear la quimioterapia del cáncer es otra posibilidad que nos da la técnica, resultando ideal detener el tratamiento cuando las células cancerosas han desaparecido o reiniciarlo cuando aparecen las recidivas.

Pruebas por imágenes

Los estudios por imágenes utilizan rayos X, ondas sonoras o campos magnéticos para obtener imágenes del interior del cuerpo. Los estudios por imágenes no se hacen para diagnosticar CLL, pero se pueden hacer por otras razones, incluyendo ayudar a encontrar un área sospechosa que pudiera ser cáncer.

Tomografía computarizada

Este estudio, conocido como CT, puede ayudar a indicar si cualquiera de sus ganglios linfáticos u órganos está agrandado. Generalmente no se necesita para diagnosticar la CLL, pero puede hacerse si su médico sospecha que la leucemia se está desarrollando en un órgano, como su bazo.

Algunas veces la CT se combina con una PET en un estudio conocido como PET/CT scan. Para la tomografía por emisión de positrones (PET) se inyecta glucosa (una forma de azúcar) que contiene un átomo radiactivo en la sangre. Debido a que las células cancerosas crecen rápidamente, éstas absorben altas cantidades de azúcar radiactivo. Entonces, una cámara especial puede crear una imagen de las áreas de radiactividad en el cuerpo. El estudio PET/CT combina ambas pruebas en una máquina. Este estudio permite al médico comparar las áreas de mayor radiactividad en la PET con la apariencia más detallada de esa área en la CT. (American Cancer Society, 2018)

Ecografía

“La Ecografía se puede usar para observar los ganglios linfáticos cercanos a la superficie del cuerpo o para observar órganos agrandados (como el hígado y el bazo) dentro de su abdomen.” (American Cancer Society, 2018)

Imágenes por resonancia magnética

“La imagen por resonancia magnética⁴ (MRI) es muy útil para examinar el cerebro y la médula espinal, pero no es necesaria con frecuencia en personas con CLL.” (American Cancer Society, 2018)

Conclusión

- La translocación BCR-ABL1 es una anomalía cromosómica en la que se produce un intercambio entre los cromosomas 9 y 22, lo que da lugar al cromosoma Filadelfia. Esta translocación fusiona el gen BCR del cromosoma 22, que codifica proteínas implicadas en la señalización celular, con el gen ABL1 del cromosoma 9, que codifica una tirosina quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular. La unión de estos genes forma una proteína quimérica BCR-ABL1 que tiene una actividad tirosina quinasa desregulada, promoviendo la proliferación descontrolada de las células hematopoyéticas y alterando los mecanismos normales de la médula ósea. Esta alteración molecular es el principal factor patogénico en la leucemia mieloide crónica (LMC).
- El cromosoma Filadelfia, originado por la translocación entre los cromosomas 9 y 22, se caracteriza por alteraciones en la médula ósea que afectan la producción de células sanguíneas. La translocación BCR-ABL1, desencadena una proliferación descontrolada de células mieloides, lo que lleva a un aumento en los leucocitos, plaquetas y basófilos, así como a la presencia de anemia progresiva en etapas avanzadas. Estas alteraciones son clave para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, ya que reflejan la evolución de la LMC y permiten identificar la progresión hacia fases más agresivas como la fase acelerada o la crisis blástica.
- Los métodos diagnósticos empleados para identificar el cromosoma Filadelfia son de alta precisión, destacándose técnicas como la hibridación fluorescente in situ (FISH), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el análisis de cariotipo. Estas herramientas no solo confirman la presencia de la translocación BCR-ABL1, sino que también permiten cuantificar la carga molecular, un factor crucial para la evaluación pronóstica y la toma de decisiones clínicas en la LMC. Sin embargo, en países como Nicaragua, la implementación de estas tecnologías ha enfrentado desafíos significativos debido a limitaciones en infraestructura y recursos.

Bibliografía

- Álvarez Larrán, A., Anguita Velasco, J., Bello López, J., García Frade, L., Delgado González, J., & Alegre Amor, A. (2017). *Pregrado de Hematología*. Luzán. Obtenido de <file:///D:/Libros/Biolog%C3%ADa%20Celular%20y%20Molecular/Libro-HEMATOLOGIA-Pregrado.pdf>
- American Cancer Society. (2018). Acerca de la leucemia linfocítica aguda. *Cancer.org*, 12. Obtenido de <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9054.00.pdf>
- American Cancer Society. (2018). Acerca de la leucemia mieloide crónica. *cancer.org*, 10. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-mieloide-cronica/acerca/que-es-leucemia-mieloide-cronica.html>
- American Cancer Society. (2018). Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas de la leucemia linfocítica crónica. *cancer.org*, 19. Obtenido de <file:///D:/Libros/Biolog%C3%ADa%20Celular%20y%20Molecular/9061.00%20DIAGNOSTICO%20PRUEBAS.pdf>
- Bendala-Tufanisco, D. (25 de Junio de 2021). La historia Oculta y Veraz del Cromosoma Filadelfia. *Biotech Magazine & News*. Obtenido de <https://biotechmagazineandnews.com/dra-bendala-la-historia-oculta-y-veraz-del-cromosoma-filadelfia/>
- Campos Rudín, M., Cuenca Berger , P., Gutierrez Espeleta, G., Jiménez Cruz, G., Montero Umaña, C., Vásquez Castillo, L., & Ramón Ortíz, M. (2024). Diagnóstico Molecular del Cromosoma Filadelfia. *Acta Médica Costarricense*, 40(3), 7. Obtenido de <file:///D:/Libros/Biolog%C3%ADa%20Celular%20y%20Molecular/art5.pdf>
- CancerQuest. (1 de Noviembre de 2024). *CancerQuest*. Obtenido de Hibridación Fluorescencia in situ (FISH): <https://cancerquest.org/es/para-los-pacientes/deteccion-y-diagnosis/hibridacion-fluorescente-situ>
- Genetic Alliance. (2009). *Cómo Entender la Genética*. Washington (DC): The Resource Repository. Obtenido de

file:///D:/Libros/Biolog%C3%ADa%20Celular%20y%20Molecular/PacientesyGuia deProfesionalesdelaalud.pdf

Hernández Alcaraz, M., & Dueñas Arias, J. (09 de Septiembre de 2020). *Frecuencia de cromosoma Filadelfia en niños con Leucemia linfoblástica aguda*. Obtenido de <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmp/v87n5/0035-0052-rmp-87-05-170.pdf>

Hernández-Alcaraz, M., & Dueñas-Arias, J. E. (2020). Frecuencia de cromosoma Filadelfia en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Mexicana de Pediatría*, 87(5), 6. doi:10.35366/97170

Instituto Nacional del Cáncer. (1 de Noviembre de 2024). *NIH*. Obtenido de Cromosoma Filadelfia: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cromosoma-filadelfia>

Jiménez , L., & Merchant, H. (2003). *Biología Celular y Molecular* (Primera Edición ed.). (L. G. Figueroa, Ed.) México: Pearson Educación de México. Obtenido de file:///D:/Libros/Biolog%C3%ADa%20Celular%20y%20Molecular/biologia-celular-y-molecular.pdf

Megía González, R. (1 de Noviembre de 2024). *Genotipia*. Obtenido de El Cariotipo: <https://genotipia.com/cariotipo/>

National Library of Medicine. (25 de Septiembre de 2024). *Medline Plus*. Obtenido de Como Entender la Genética: Pruebas Genéticas : <https://medlineplus.gov/download/spanish/genetica/entender/pruebas.pdf>

Pedrosa Amado , D. (2024). Reacción en cadena de la polimerasa. 10.

Roa Lara, A. (2005). *Células Madre Hematopoyéticas y Leucemia Mieloide Crónica*. Bogotá: Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias. Obtenido de file:///D:/Libros/Biolog%C3%ADa%20Celular%20y%20Molecular/u262298%20Celulas%20madre.pdf

Silva, E., Crane, C., Bermudez, A., Bueno, M., Pedraza, X., & Giraldo, A. (1991). *Citogenética Humana: Manual de Procedimientos*. (G. T. González, Ed.) Colombia: Instituto Nacional De Salud. Obtenido de

file:///D:/Libros/Biolog%C3%ADa%20Celular%20y%20Molecular/citogenetica-humana.pdf

Zadis Cañizalez, J., Rojas , A., Urdaneta, K., Atencio Rojas, R., González, R., Soto, M., & Villalobos, Y. (2024). TRANSCRITOS DEL GEN BCR-ABL, EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN VENEZUELA. *Universidad del Zulia, Instituto de Investigaciones Genéticas, Hospital de Especialidades Pediátricas*, 27(3), 8. Obtenido de file:///D:/Libros/Biolog%C3%ADa%20Celular%20y%20Molecular/art08%20Transcritos%20del%20GEN%20BCR-ABL.pdf

Zumoffen, D. (21 de Febrero de 2018). *Cibic Laboratorios* . Obtenido de Hibridación in situ Fluorescente (FISH): <https://www.cibic.com.ar/laboratorios-bioquimicos/hibridacion-in-situ-fluorescente-fish/>

ANEXOS

Fig. 1 Esquema de la traslocación (9;22)

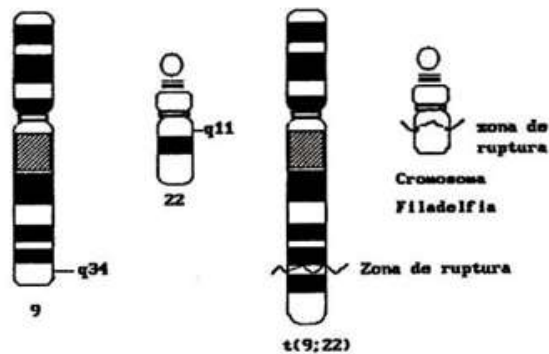
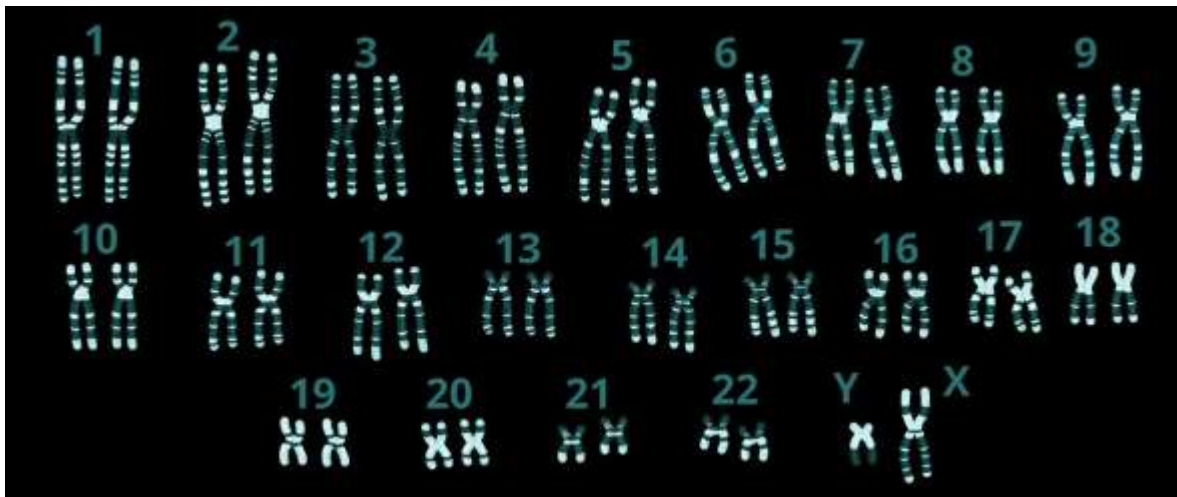


Figura 1. Formación del cromosoma Filadelfia, como producto de una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22.
Fuente: Modificado de Wetzler y Talpaz, 1992. *Chronic Mylogenous Leukemia, the role of interferons*. Editorial Gardiner-Caldwell Communications, ltd. UK.

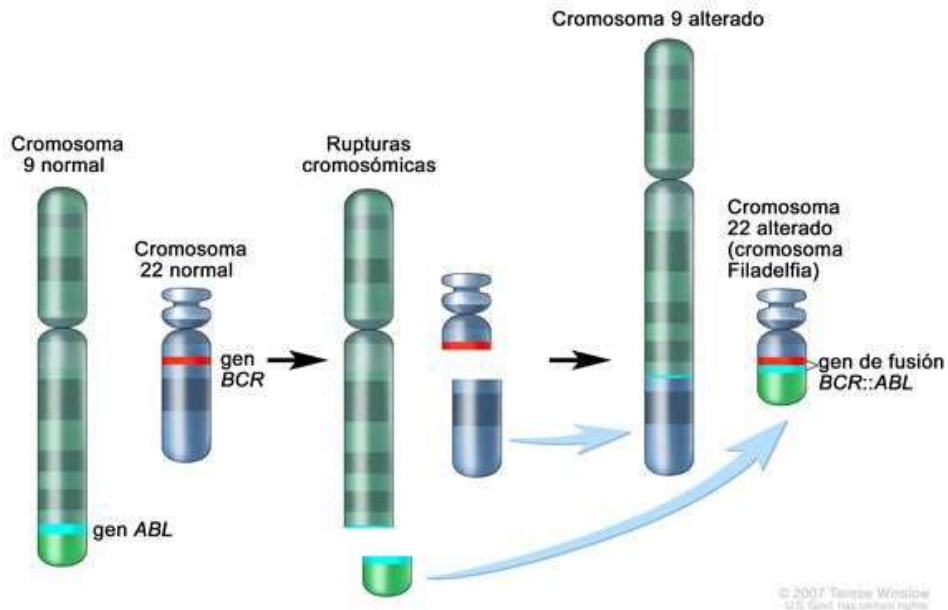
Fuente: Campos Rudín & Otros (2024)

Fig. 2 Cariotipo Humano



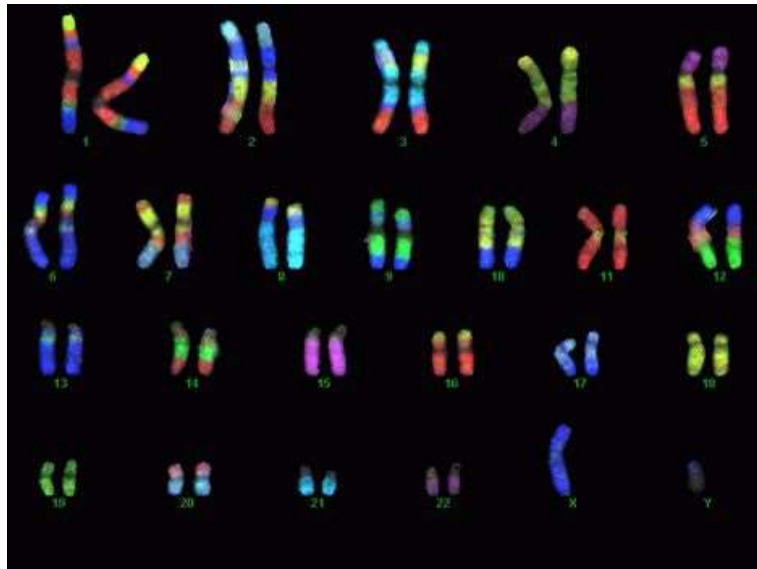
Fuente: Megía González (2024)

Fig. 3 Translocación del cromosoma 9 y 22 (Cromosoma Filadelfia)



Fuente: (Instituto Nacional del Cáncer, 2024)

Fig. 4 Hibridación in situ con fluorescencia (FISH)



Fuente: (CancerQuest, 2024)



¡Universidad del Pueblo y para el Pueblo!



