
Reordenamientos cromosómicos y sus bases moleculares en los procesos oncohematológicos

Sus posibilidades en el diagnóstico, como criterio pronóstico y para la detección de la enfermedad residual

Jorge J. Yunis, M. D.*

INTRODUCCION

Se ha demostrado claramente que en pacientes con enfermedades neoplásicas existen frecuentemente reordenamientos genómicos específicos. Uno de los mecanismos de transformación mejor entendido es el que tiene lugar en un gran número de leucemias y linfomas del tipo no-Hodgking. En ellos se ha observado la existencia de un defecto específico estructural clonal a nivel cromosómico. Frecuentemente, el defecto consiste en una translocación recíproca, con dos puntos de ruptura muy precisos. Uno de estos puntos de ruptura se sitúa en el lugar de un proto-oncogén que se desregula por causa del reordenamiento cromosómico. Esta falta de regulación, después del reordenamiento, es de efecto dominante, en el que un proto-oncogén se transforma en oncogén. Con el reordenamiento cromosómico puede resultar que el segmento de un proto-oncogén se fusiona con el segmento de otro gen en el segundo cromosoma, creando un defecto único o específico de cáncer en el cual el nuevo gen híbrido produce una proteína de fusión (por ejemplo la fusión de los genes BCR/ABL in la t(9;22)) de la leucemia mieloide crónica. Alternativamente el proto-oncogén de un cromosoma se desregula por su proximidad a una secuencia reguladora de otro gen en el segundo cromosoma. En este caso el proto-oncogén convertido en oncogén mantiene la estructura proteica normal pero se produce anormalmente (por ejemplo MYC an la t(8;14)) en el linfoma de Burkitt.

A nivel clínico, el análisis cromosomal es un instrumento de diagnóstico eficaz. Por ejemplo, cuando se utilizó el análisis cromosómico de alta resolución en un estudio de más de 800 pacientes con

cáncer, llevado a cabo en nuestro laboratorio, se pudo determinar que las células malignas de la mayor parte de los tumores analizados (94%) tenían un defecto cromosomal específico. Una translocación o la pérdida de una banda cromosómica o segmento (delección) fueron los defectos más comunes. Con menos frecuencia se encontró una trisomía o una inversión. Tales defectos son tan importantes en las enfermedades hematológicas, que han hecho posible que se puedan subdividir las leucemias y los síndromes mielodisplásicos en categorías importantes desde el punto de vista pronóstico. También los linfomas del tipo no-Hodgkin pueden ser divididos en varios subgrupos de importancia biológica y clínica.

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

En 1960 se observó la existencia de un cromosoma muy pequeño en las leucemias mieloides crónicas (LMC). Este cromosoma empezó a designarse con el nombre del cromosoma Filadelfia. Este fue el primer defecto cromosómico encontrado en células malignas humanas, que más tarde se identificó como el resultado de una translocación t(9;22) (q34.1;q11.21). Una translocación t(9;22) se ha observado en aproximadamente el 90-95% en adultos que se diagnosticaron clínicamente con LMC. Este defecto se encuentra a lo largo de la evolución de la enfermedad. La presencia de t(9;22) en LMC es un indicador útil, porque estos pacientes tienen una media de supervivencia de 42 meses, mientras que el resto (5 al 10%) de los pacientes con LMC que no tienen tal defecto, sobreviven como media solamente unos 15 meses.

Se ha demostrado que el oncogén Abelson (*ABL*), que pertenece a la familia de cinasas de tirosina y está normalmente localizado en la banda 9q34, se reorganiza con el gen BCR del cromosoma 22, produciendo un transcrito anormal que origina una

* Profesor y Vice-Jefe del Departamento de Enfermedades Neoplásicas Universidad de Hahnemann, Filadelfia, Pensilvania, USA

proteína de naturaleza híbrida *BCR-ABL*. Después de ser tratado un paciente con LMC, se puede detectar si existe enfermedad residual usando la técnica "RCP" o de "reacción en cadena de la polimerasa", la cual puede detectar si existen células leucémicas residuales con producción de RNA de naturaleza híbrida *BCR-ABL*. Recientemente hemos adaptado esta técnica para demostrar cuantitativamente la evolución de la enfermedad, después del tratamiento de trasplante de médula ósea, para saber prontamente si el paciente está curado o puede tener una recurrencia. Esta técnica detecta cuantitativamente hasta una célula leucémica en un millón de células normales.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

El análisis de los cromosomas de la médula ósea también puede servir como indicador independiente del pronóstico de la mayor parte de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). Por ejemplo, en nuestro laboratorio hemos encontrado ocho categorías cromosómicas frecuentes mediante el análisis en alta resolución cromosómica en médula ósea de 194 pacientes adultos consecutivos con leucemia mieloide aguda de tipo primario. Se hallaron tres grupos de pacientes con pronóstico relativamente favorable que tenían ya sea una inversión en el cromosoma 16, una translocación $t(8;21)$ o cromosomas normales. Los pacientes en estos grupos tenían una media de supervivencia de 22 meses o más y aproximadamente el 62% de los pacientes todavía están vivos. Un cuarto grupo de pacientes tenía anormalidades cromosómicas complejas y un pronóstico bastante pobre. Un quinto grupo de pacientes con una translocación $t(15;17)$ exclusivamente asociados con el subtipo de leucemia promielocítica aguda tenía una media de supervivencia de 20 meses. En este quinto grupo, el gen *RAR α* que codifica al receptor alfa del ácido retinoico (un gen de regulación de la transcripción, importante en la diferenciación celular mieloide) es truncado por la translocación $t(15;17)$. La translocación $t(15;17)$ fusiona el dominio "Zinc finger" o "dedo de zinc" en el extremo c-terminal del gen *RAR α* , localizado en el cromosoma 17, con la región que codifica al extremo amino terminal del gen *PML*, presente en el cromosoma 15. El resultado es una proteína de fusión *PML/RAR*. Otras translocaciones asociadas con LMA también se han encontrado recientemente involucrando genes reguladores de transcripción, formando una proteína híbrida como es el caso de la translocación $t(6;9)$ con la fusión *DEK/CAN*. La proteína de los genes reguladores se une a secuencias especí-

ficas de ADN a través de la región HLH. Esta unión puede formar homodímeros o heterodímeros con otras proteínas. Heterodímeros muestran diferentes especificidades cuando se comparan con los homodímeros. Esto hace posible la unión de los heterodímeros a un gran número de secuencias blanco y proveen un nivel de regulación más fina.

En los casos con LMA primarios una translocación específica o una inversión parece ser el defecto dominante y la enfermedad aparece generalmente de forma repentina sin haber manifestado un estadio pre-leucémico detectable clínicamente. Estos defectos tienen una etiología desconocida, se presentan en la mayoría de los casos en individuos entre 40 a 60 años y generalmente no van acompañados de otros defectos cromosómicos en el momento del diagnóstico.

Al contrario de la mayoría de los pacientes que llevan una translocación recíproca, los pacientes con trisomía 8 o una monosomía 5 o 7 tienen frecuentemente una historia preleucémica o dispoiesis sanguínea. Van acompañados en el momento del diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad con otros cambios cromosómicos o de una mutación de punto en uno de los oncogenes *RAS*. En los casos LMA con monosomía 7 o delección 7q, encontrados de forma única o asociados con otros defectos, aparentemente las células madres (stem cell) están afectadas, y esto puede explicar la resistencia a los tratamientos y los pronósticos tan pobres que se observan en este grupo de pacientes. Además, las delecciones 5q y 7q, al igual que otros defectos cromosómicos se asocian con edades avanzadas (media de 69 años) y con la exposición ocupacional o ambiental a la radiación o carcinógenos químicos.

SINDROMES MIELODISPLASICOS

Los síndromes mielodisplásicos primarios (SMD) se observan frecuentemente en pacientes con más de 60 años de edad. Aproximadamente del 20 al 30% de los mismos desarrollan LMA y un número igual muere, por falta de médula, dentro de los dos años a partir del diagnóstico. El resto tiene una media de supervivencia relativamente larga aun utilizando tratamientos sintomáticos.

Usando análisis cromosómico en médula de 100 pacientes adultos consecutivos con síndrome mielodisplásico primario, hemos encontrado cinco categorías cromosómicas frecuentes con diferencias

de supervivencia marcada. En la primera categoría, el 27% de los pacientes tenían cromosomas normales, un curso clínico estable que requiere solamente tratamiento sintomático y una larga tasa de supervivencia. Una segunda categoría estaba compuesta por el 12% de los pacientes que tenían una monosomía 7 única o una delección 7q con una media de supervivencia de 7 meses. Estos pacientes tienen en común una delección del segmento cromosómico 7q32q36. Es importante destacar que el 72% de los pacientes con monosomía 7/del 7q bien de forma única o con defectos adicionales evolucionaron a MLA o a SMD de naturaleza clínica más agresiva. Esto contrasta con el hecho de que solamente el 26% de todos los otros pacientes tuvieron tal evolución.

Defectos cromosómicos complejos se encontraron en el 19% de todos los pacientes y estaban asociados con un pronóstico bastante desfavorable (media de supervivencia de 3 meses). En esta categoría todos los pacientes murieron después de haber evolucionado a MLA. El 88% de estos pacientes tenían una delección 5q o una monosomía 5q o una monosomía 5. El 58% tenía una delección 7q o una monosomía 7 y el 32% una monosomía o parcial delección del brazo largo del cromosoma 20. La trisomía 8 como único defecto cromosómico se encontró en el 10% de los pacientes con una media de supervivencia de 18 meses. También el 8% de los pacientes tenía una pequeña delección única 5q, teniendo en común una delección del segmento cromosómico 5q31q35 y una prolongada tasa de supervivencia. En forma parecida a la leucemia mieloide aguda, aproximadamente un 40 por ciento de SMD tiene una mutación de punto de un proto-oncogén *RAS* que parece predisponer a los pacientes a un fenotipo monocítico agresivo.

Una quinta parte de los pacientes con SMD primarios tenían un historial de haber sido expuestos a carcinógenos químicos o a radiación. Los defectos cromosómicos recurrentes encontrados en la mayoría de los pacientes con SMD primarios (pérdida única completa o parcial del cromosoma 5 y 7, trisomía 8 o defectos cromosómicos complejos), han sido también encontrados en pacientes con SMD y LMA que habían sido tratados con radiación o quimioterapia anteriormente al desarrollo del proceso hematológico.

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Leucemias linfoides agudas (LLA) han sido diagnosticadas fundamentalmente por criterios morfo-

lógicos y marcadores inmunológicos. Estos estudios han sugerido que los pacientes diagnosticados como LLA-L1 o como fenotipo T y B negativo (precursores de células B) tienen un pronóstico mejor que los que han sido diagnosticados morfológicamente como L2 o L3 o con fenotipo celular T o B. Se debe indicar, sin embargo, que los pacientes con LLA-L1 o fenotipo T y B negativo representan el 85% de todos los pacientes LLA y que estos grupos son heterogéneos desde el punto de vista cromosomal.

Once categorías cromosomales frecuentes e importantes desde el punto de vista pronóstico se han identificado. Incluyen pacientes con cromosomas normales, hiperploidía con 51 a 60 cromosomas, hiperploidía con 47 a 50 cromosomas y un tipo de aploidía (26 a 39 cromosomas), delección 6q, una delección o translocación con un punto de ruptura en la banda 12p12 y 5 translocaciones recíprocas específicas.

Una de las 11 categorías está particularmente asociada con procesos clínicos de seguimiento de tipo largo. Esta categoría incluye pacientes con hiperploidía (11 a 20% de los casos LLA;). Los pacientes de esta categoría han sido diagnosticados de forma variable como LLA-L1 o L2, tienen un fenotipo precursor de células B, y una media de supervivencia de más de 36 meses en niños y más de 21 meses en adultos. Las anomalías numéricas encontradas de ordinario llevan consigo extra cromosomas 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21, y X con un extra cromosoma 6 y 21 en casi todos los casos. Generalmente de dos a seis de estos cromosomas recurrentes se ven en la mayoría de los pacientes. Este grupo de buen pronóstico clínico contrasta con los pacientes que tienen una de 5 translocaciones recíprocas recurrentes, quienes, de ordinario, responden poco a los tratamientos y tienen un pobre pronóstico. Estos defectos incluyen las translocaciones t(1;19)(q23;p13); t(8;14)(q24;q32); t(9;22)(q34;q11); t(4;11)(q21;q23); t(V;12)(V;p12); y t(11;14)(p13;q11). Excepto en pacientes con una translocación t(8;14), que son diagnosticados como LLA-L3, todas las demás translocaciones han sido descritas como LLA-L1 o L2.

Translocaciones específicas se encuentran en aproximadamente un tercio de todos los casos LLA y su identificación es de vital importancia. Dado que la respuesta a los tratamientos quimioterápicos estándar es muy pobre, tales pacientes necesitan tratamientos agresivos como es el trasplante de médula ósea que se emplea en este grupo de pacientes.

Todos estos estudios indican que el análisis cromosomal debe ser de uso rutinario y un factor importante a tener en cuenta si se quiere hacer un tratamiento adecuado ya sea de los casos LLA, LMA o SMD.

Algunas de las translocaciones que se encuentran en los casos LLA proceden de mecanismos moleculares similares a los indicadores en el linfoma de Burkitt y en las leucemias mieloides agudas que envuelvan a genes reguladores de transcripción (Tabla 1). Por ejemplo, estudios recientes han indicado que el oncogén *c-MYC* y los genes IgH están reorganizados y se expresan anormalmente en los casos LLA t(8;14) positivos. En pacientes LLA t(9;22) positivos se ha descrito la existencia de una variante molecular del reordenamiento del oncogén *ABL* y el gen *BCR* para producir una molécula híbrida de RNA y proteína un poco diferente de la que se encuentra en LMC. Además la translocación t(1;19) (q23;p13.3) encontrada en leucemias linfocíticas agudas pre B, en niños, produce una nueva proteína quimérica, generada por la fusión del gen *E2A* en el cromosoma 19 (este gen codifica las proteínas E12 y E47, las cuales se unen normalmente al aumentador o "enhancer" de los genes de las inmunoglobulinas), con la región homeótica (homeobox) del gen *PBX*, mapeado en el cromosoma 1. El gen *PBX*, normalmente no se expresa en células pre-B, mientras que la proteína quimérica originada por la translocación se expresa constitutivamente en las células leucémicas (Tabla 1).

Otro ejemplo es el del gen *LYL-1* en el cromosoma 19, el cual es translocado (en una configuración "cabeza a cabeza") a la región del gen del receptor beta de células T, localizado en el cromosoma 7, resultando en la síntesis de un RNA mensajero truncado en LLA-T con translocación t(7;19)(q35;p13). Esta proteína, que parece ser reguladora de transcripción, contiene una región que se une a DNA en su dominio HLH. De manera similar, el gen *TTG-1*, codifica a una proteína con una región "dedo de zinc" o "zinc finger", que se une a DNA y se ha encontrado reorganizada con la región del gen delta-TCR- δ en una translocación t(11;14)(p15;q11.2). Otro miembro de la familia HLH afectado en otro subgrupo de LLA-T, es el gen *SCL*, localizado en el cromosoma 1, el cual se reorganiza con el gen delta-TCR- δ en el cromosoma 14 en la translocación t(1;14)(p33;q32). Alternativamente *SCL* se puede fusionar con otro gen llamado *SIL* vía una delección intersticial 1p33. En cualquier caso se origina un tránsito fusionado con una ex-

presión alterada, pero la proteína codificada por la región *SCL* no se afecta.

Linfomas del tipo no-Hodgkin

LINFOMAS BURKITT Y TRASTORNOS RELACIONADOS

El linfoma de Burkitt representa el primer tipo de linfoma del tipo no-Hodgkin (NHL) que ha sido caracterizado citogenéticamente. En esta severa enfermedad de células linfoides B se ha encontrado frecuentemente una translocación cromosómica recíproca t(8;14) con puntos de ruptura en las bandas 8q24.1 y 14q32.3 (aproximadamente el 75% de los pacientes). El oncogén *c-MYC* se traslada de su localización normal en la banda 8q24.1 y se desregula cuando se reordena, a partir del 5' terminal, con la región J o S de uno de los genes constantes de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH) en la banda 14q32.3. Con menor frecuencia (el 25% de los pacientes), el oncogén *MYC* se reordena con los genes kappa o lambda que codifican para la cadena ligera de las inmunoglobulinas de un cromosoma 2 o 22 t(2;8)(p11.2;q24.1) y t(8;22)(q24.1;q11.2), respectivamente.

El gen *c-MYC* produce una proteína que contiene una región reguladora de transcripción que se une a DNA en su dominio de hélice-asa-hélice [helix-loop-helix (HLH)]. Normalmente *c-MYC* está involucrado en la proliferación celular y activa la transición de la fase G₀ a la fase G₁ del ciclo celular. Se desregula en translocaciones recíprocas en células B o T en linfomas y leucemias y por amplificación y expresión aumentada en estadios avanzados de varias enfermedades malignas. Junto a la región HLH, la proteína *MYC* tiene un segmento de aminoácidos básicos y la región zipper de leucina también dimeriza con *MAX* y otras proteínas. El mecanismo detallado de regulación no se conoce. Sin embargo, parece ser importante la ruptura del equilibrio normal de dimerización de *MYC* en el linfoma Burkitt.

La translocación t(8;14) o una de las variantes mencionadas se encuentra tanto en los linfomas Burkitt positivos y negativos para el virus Epstein-Barr (VEB) como en LLA-L3. También hemos encontrado esta translocación en los linfomas del tipo no Burkitt de células pequeñas difusas y en un linfoma inmunoblástico de células B. Estos resultados han sido confirmados por otros investigadores. El linfoma de Burkitt es más frecuente en África Central y está asociado con áreas donde la malaria y la infección

VEB es endémica. Aunque el linfoma de Burkitt se encuentra también en Europa y en USA, no se asocia con malaria o VEB, y es posible que estos factores, cuando están presentes, puedan servir para disminuir la respuesta del sistema inmune y facilitar la transformación y proliferación clonal de células B.

LINFOMA FOLICULAR

Varias anomalías cromosómicas específicas se han encontrado en NHL y en LLC. La más común en NHL es la translocación t(14;18)(q32.3;q21.3) que se encuentra en el 85% de todos los linfomas foliculares o en el 40% de todos los linfomas del tipo no-Hodgkin. En la translocación t(14;18), el oncogén *BCL-2* del cromosoma 18 se reorganiza y coloca a la izquierda de la región J del locus IgH del cromosoma 14. El gen *BCL-2* se puede desregular por la acción de un elemento amplificador que se encuentra entre la región J y la región control de los genes IgH. Curiosamente, el oncogén *BCL-2* codifica una proteína de la membrana interna de las mitocondrias y su desregulación resulta en una vida prolongada de las células B.

Además de la translocación t(14;18), 15 anomalías cromosómicas específicas se encontraron en un estudio longitudinal de 71 pacientes consecutivos con linfoma folicular. En 10 de ellos, estas anomalías cromosómicas parecen influir en la histopatología, el curso clínico y la respuesta al tratamiento. La translocación t(14;18) parece ser el principal determinante de la estructura folicular y en diez pacientes se presentó como defecto único asociado con histología folicular de células partidas pequeñas (FSC). La mayor parte de estos pacientes no requirieron tratamiento los dos primeros años de la enfermedad. Esto sugiere que este tipo de tumor tiene un curso indolente. Pacientes FSC con la translocación t(14;18) y la delección del 13q32 generalmente desarrollan una leucemia sanguínea y la enfermedad tiene un curso muy acelerado. La delección 6q y una trisomía parcial o completa del cromosoma 7 y/o del cromosoma 12 se asoció con tipos histológicos clínicos más agresivos de células grandes y pequeñas mezcladas (FMC) o de células largas únicamente (FLC). Estos tipos histológicos frecuentemente han sido antes FSC. Una trisomía parcial o completa de cromosoma 3, del cromosoma 18 y del cromosoma 21 se correlaciona casi exclusivamente con FLC.

En algunos pacientes también se ha detectado a nivel cromosómico y molecular que puede existir una t(14;18) con reordenamiento *BCL-2*/IgH combinado con una t(8;14) con rearrreglo *c-MYC*/IgH.

También hemos encontrado que en la evolución del linfoma a un nivel más avanzado, puede aparecer un reordenamiento o una amplificación del proto-oncogén *hc-REL*, consistiendo en una delección o de una región de tinción homogénea (HSR) en el segmento cromosómico 2p11.2p13, donde se ha mapeado *hc-REL*. El gen *hc-REL* pertenece a una familia de reguladores de transcripción en la cual se encuentra NF- κ B, que regula la expresión de una variedad de genes en diferentes tejidos.

LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

Los linfomas bien diferenciados de células pequeñas o linfomas linfoides pequeños (LLP) y tipos leucémicos asociados [leucemias linfoides crónicas (LLC)] representan un grupo heterogéneo de enfermedades. En LLC de células B, por ejemplo, algunos pacientes llevan una trisomía 12 como defecto cromosómico único y larga supervivencia, mientras que un subgrupo variante tiene una translocación t(11;14)(q13;q32) con rearrreglo del oncogén *BCL-1* y IgH, el cual generalmente tiene corta supervivencia. También hemos observado que los pacientes con una delección del (11)(q14.2q24.2) desarrollan un curso clínico más progresivo, son refractarios a los tratamientos y tienen un tiempo de supervivencia menor. Lo mismo sucede con la presencia de defectos cromosómicos múltiples superimpuestos sobre +12 o t(11;14), lo cual tiene una influencia importante en disminuir el tiempo de supervivencia de los pacientes del tipo de células B. En LLP y LLC de células T se puede encontrar la translocación t(2;14)(p13;q11.2), la translocación t(8;14)(q24.1;q11.2) o la translocación t(14;14)(q11.2;q32.3). La translocación t(14;14)(q11.2;q32.3) se ha encontrado no solamente en casos con LLP o LLC de células T sino también en pacientes con enfermedades relacionadas de tipo fúngico (micosis) y en el síndrome de Sézary. En el caso de una translocación t(8;14)(q24.1;q11.2) el oncogén *c-MYC* se reorganiza con los genes receptores alfa de células T.

DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL A NIVEL MOLECULAR

En un número grande de leucemias y linfomas existe una fusión específica de dos genes a nivel de la transcripción. El uso de la técnica RT-PCR transcriptasa de reverso-reacción en cadena de la polimerasa hace posible la detección específica de estos transcritos de fusión (Tabla 2). Estas técnicas también han aumentado la detección de la enfermedad residual y es posible demostrar la pre-

sencia de una célula maligna mezclada con un millón de células normales. Tomando ejemplos de un paciente en diferentes tiempos después de obtenerse una remisión clínica completa, es posible demostrar si se aumenta el número de moléculas anormales indicando la presencia de un relapso temprano.

CONCLUSION FINAL

El análisis cromosómico desempeña un papel crítico e importante en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las neoplasias de tipo sanguíneo. La mayor parte de los pacientes con LMA y LLA pueden ser incluidos en una de tres categorías fundamentales de pronóstico. Es necesario determinar el valor de los tratamientos usuales tomando en consideración estudios cromosómicos. Creemos además que los pacientes que están dentro de categorías cromosómicas específicas deben ser tratados con tipos de terapia también específicos en un intento de mejorar la tasa de sobrevivencia.

Paralelo a lo que ocurre en las leucemias, en los tumores sólidos malignos y linfomas de tipo no-Hodgkin la detección de defectos cromosómicos múltiples recurrentes es crucial para entender el proceso carcinogénico. Por otro lado, ya se han determinado los procesos moleculares cruciales en varias enfermedades hematológicas y esto es de considerable importancia para el entendimiento de la patogenia del cáncer y eventualmente en el tratamiento. Como se ejemplificó con la cuantificación de la expresión del gen híbrido *BCR-ABL* en LMC, ya es posible estudiar la evolución de la en-

fermedad post-tratamiento, para conocer si el paciente está totalmente curado o tendrá una recaída. Estudios para encontrar la utilidad en el análisis de otros genes híbridos está en progreso en varios laboratorios.

Recientemente se ha encontrado que un buen número de defectos de oncogenes involucran a aquellos que participan en la regulación de la transcripción de otros genes celulares. El análisis detallado de estos genes hará posible que se pueda conocer más profundamente la regulación de los procesos celulares involucrados no sólo en el cáncer sino también en la embriogénesis y la diferenciación celular normal.

REFERENCES

1. YUNIS, J. J. (1983): The chromosomal basis of human neoplasia. *Science* 221: 227-236.
2. YUNIS, J. J. and TANZER, J. (1992): Molecular mechanisms of hematologic malignancies. *Critical Reviews in Oncogenesis*. (In press).
3. THOMPSON, J. D.; BRODSKY, I. and YUNIS, J. J. (1992): Molecular quantification of residual disease in chronic myelogenous leukemia after bone marrow transplantation. *Blood* 79(6): 1629-1635.
4. YUNIS J. J.: Genes and chromosomes in the pathogenesis and prognosis of human cancer. In *Advances in Pathology*. Vol. 2, pp. 147-188, 1989. C. Fenoglio-Preiser et al ed. Year Book Publishers Inc.

Tabla 1. Genes en las rupturas cromosómicas en leucemias agudas

Enfermedad	Translocación	Genes afectados	Tipo de oncógeno
Leucemia Mieloide Aguda			
M1	t(9;22)(q34.1;q11.2)	<i>BCR/ABL</i>	<i>BCR, GAP</i> por p21 <i>RAC/ABL</i> , kinasa de tirosina (fusión)
M2	t(8;21)(q22;q23)	<i>AML1</i> y?	Análogo al Runt
M2, M4	t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK/CAN</i>	<i>DEK</i> , nuclear/ <i>CAN</i> , citoplásmico (fusión)
M3	t(15;17)(q22;q11.2)	<i>PML/RARA</i>	dedo de zinc/dedo de zinc (fusión)
M4, M5	t(9;11)(p22;q23.3) t(6;11)(q27;q23.3) t(11;19)(q23.3;p13.3)	<i>MLL</i> y?	Homeobox
Leucemia Linfoide Aguda			
Células T	t(1;14)(p32;q11.2)	<i>SCL(TCL5, TAL1)</i> y <i>TCRD</i>	HLH (activado)
	t(7;9)(q35;q34.3)	<i>TANI (TCL3)</i> y <i>TCRB</i>	Notch homolog (activado)
	t(7;9)(q35;q34)	<i>TAL2</i> y <i>TCRB</i>	HLH (activado)
	t(7;19)(q35;p13)	<i>LYL1</i> y <i>TCRB</i>	HLH (activado)
	t(8;14)(q24.1;q11.2)	<i>MYC</i> y <i>TCRA</i>	HLH (activado)
	t(10;14)(q24;q11.2) or t(7;11)(q35;q24)	<i>HOX11</i> y <i>TCRA</i>	Homeobox (activado)
	t(11;14)(p15;q11.2)	<i>RBTN1 (TTG1)</i> y <i>TCRA</i>	LIM (activado)
Células B	t(11;14)(p13;q11.2) or t(7;11)(q35;p13)	<i>RBTN2 (TTG2)</i> y <i>TCRA</i>	LIM (activado)
	t(8;14)(q24.1;q32.3) or t(2;8)(p11.2;q24.1) or t(8;22)(q24.1;q11.2)	<i>MYC</i> y <i>IgH</i>	HLH (activado)
	t(9;22)(q34.1;q11.2)	<i>BCR/ABL</i>	<i>BCR, GAP</i> por p21 <i>RAC/ABL</i> , kinasa de tirosina (fusión)
	pre-B	t(1;19)(q23;p13) t(4;11)(q21;q23.3) t(5;14)(q31;q32.3)	<i>E2A/PBX</i> <i>MLL</i> y? <i>IL3</i> y <i>IgH</i>

Tabla 2. Detección de enfermedad residual usando la técnica PCR

CML t(9;22)	<i>BCR-ABL</i>	BLOOD 79:1629, 1992 +
APL t(15;17)	<i>PML-RARA</i>	BLOOD 79:554, 1992; PNAS 89: 2694, 1992
AML t(6;9)	<i>DEK-CAN</i>	BLOOD 79:2990, 1992
Ph + ALL t(9;22)	<i>BCR-ABL</i>	BLOOD 79:1366, 1992
Pre-B ALL t(1;19)	<i>E2A-PBX1</i>	BLOOD 77:687, 1991
T ALL t(1;14)	<i>TAL1-TCRδ</i>	ONCOGENE 6:1477, 1991;
del 1p32	<i>TAL1-SIL</i>	J. CLIN. INV. 87:2029, 1991
T ALL	<i>TCRδ VJ</i>	BLOOD 77:331, 1991; BLOOD 78:739, 1991
t(14;18) LYMPHOMA	<i>TCRγ V1</i> <i>BCL2-IGH</i>	LEUKEMIA 5:1076, 1991 LEUKEMIA 6:29, 1992; J. CHR. ONCOL. 9:1527, 1991;
B-cell malignancies	CDR3	BLOOD 77:654, 1991 BLOOD 78:3021, 1991
+ Cuantitativo		