



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE POSGRADO**

**MAESTRÍA EN DIAGNÓSTICO DE  
LABORATORIO CLÍNICO Y MOLECULAR.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
DE MAGISTER EN DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO CLÍNICO  
Y MOLECULAR.**

**AUTOR: QF. JULIA XIMENA MEJIA BURI.**

**TUTOR: DR. GABRIELE DAVIDE BIGONI ORDOÑEZ.**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIDAD ACADÉMICA DE POSGRADO**  
**MAESTRÍA EN DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO**  
**CLÍNICO Y MOLECULAR**

**Características biológicas-moleculares de CD66c,  
importancia en el pronóstico de la Leucemia  
Linfoblástica Aguda**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MAGISTER EN DIAGNÓSTICO DE  
LABORATORIO CLÍNICO Y MOLECULAR.**

**AUTOR: QF. JULIA XIMENA MEJIA BURI**

**TUTOR: DR. GABRIELE DAVIDE BIGONI ORDOÑEZ.**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## Certificación de Asesores

Se certifica que:

El informe de investigación “Características Biológicas-Moleculares de CD66c, importancia en el pronóstico de la Leucemia Linfoblástica Aguda”, de autoría de la Señora Q.F. Julia Ximena Mejía Buri, CC: 0301626206, ecuatoriana, previo a la obtención del Título de Cuarto Nivel o Posgrado correspondiente a Magister en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular, cumple con la caracterización y estructura (parte protocolaria y parte expositiva) y se sujeta a la normativa pertinente exigida por el Consejo de Educación Superior, CES y la Universidad Católica de Cuenca, en consecuencia, se autoriza su presentación para los trámites pertinentes.

Santa Ana de los Cuatro Ríos de Cuenca

Octubre, 2023.

---

Gabriele Davide Bigoni Ordoñez  
Asesor Científico

## Certificación de Autoría

Certifico que:

“Características Biológicas-Moleculares de CD66c, importancia en el pronóstico de la Leucemia Linfoblástica Aguda”, es el tema del informe final de investigación de mi AUTORÍA, previo a la obtención del Título de Cuarto Nivel o Posgrado correspondiente a Magister en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular, por lo que, asumo su originalidad y el uso de fuentes de terceros registrados según las normas Vancouver vigentes.

Santa Ana de los Cuatro Ríos de Cuenca

Octubre, 2023.

---

Julia Ximena Mejía Buri  
CC: 0301626206

## **Agradecimiento**

Agradecer a Dios por darme la fuerza necesaria para solventar todas dificultades y culminar esta etapa formativa de mi vida.

A mi esposo Xavier por ser mi compañero de lucha en este camino de formación y a mis hijas: Aileen y Juliana quienes son la inspiración y el motor que me impulsan cada día a ser mejor por ellas y para ellas.

A mis padres, quienes siempre han creído en mí y me han dado ese ejemplo de superación, humildad y trabajo para conseguir alcanzar las metas propuestas.

Quiero agradecer a todos mis formadores quienes han sabido impartir de manera desinteresada cada uno de sus conocimientos, siendo luminarias en nuestra profesión y enseñándonos que nunca se termina de aprender.

De manera especial a mi tutor Gabriele, gracias por su paciencia y sobre todo por su amistad que han permitido guiarme de la mejor manera para cumplir el objetivo.

A la Alma Mater la Universidad Católica de Cuenca, que me ha abierto las puertas y ha permitido nuestra educación continua.

Julia Ximena Mejía Buri.

## Dedicatoria

Quiero dedicar este logro a mi familia: a mi esposo Xavier por su esfuerzo y sacrificio que, aunque no fue fácil me apoyo de la mejor manera para cristalizar este sueño. A mis hijas: Aileen y Juliana que son la motivación y fuerza para continuar en este camino de superación.

A mis padres: Galo y Gladys que siempre han creído en mí y me han impulsado a ser mejor con su ejemplo y lucha diaria.

A mi hermano Edison y en especial mi hermana Evelyn que ha sido mi amiga, compañera y cómplice en esta etapa de estudios.

A mis ángeles, mis abuelos que desde donde me miren continúan haciendo eco sus palabras de siempre superarme y ser buena persona, lo he logrado.

A mis amigos los que han estado siempre de cerca y de lejos con sus palabras de apoyo.

Julia Ximena Mejía Buri.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una enfermedad originada a partir de la proliferación maligna de células hematopoyéticas. Es el cáncer más común en población pediátrica, con una supervivencia superior al 70% a nivel mundial en países desarrollados. En pacientes adultos la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en edades comprendidas entre 20 y 40 años, con un pronóstico desfavorable en esta población. Varios estudios han evidenciado la presencia de la glicoproteína CD66c en la LLA, describiéndola como un potencial marcador relacionado con alteraciones genéticas como: BCR-ABL1, hiperdiploidía y negatividad del gen de fusión TEL-AML1. El CD66c es miembro de la familia del antígeno carcinoembrionario (ACE), se expresa en la línea granulocítica y está implicado en funciones como adhesión celular, regulación de la expresión génica, migración y transducción de señales.

**Objetivo:** Recopilar información sobre las características y funciones de la molécula CD66c, así como su papel pronóstico cuando se expresa en la LLA.

**Materiales y Métodos:** A través de la revisión bibliográfica de artículos científicos y publicaciones referentes al tema que se va a tratar.

**Resultados:** La información obtenida permite mejorar el entendimiento sobre el funcionamiento de este marcador y su implicación como factor pronóstico en la LLA.

**Conclusión:** Esta revisión bibliográfica sugiere la posible relación del marcador CD66c con el pronóstico de la LLA de células B.

**Palabras clave:** CD66c; pronóstico; leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras

## SUMMARY

**Background:** Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a disease originating from the malignant proliferation of hematopoietic cells. It is the most common cancer in the pediatric population, with a survival rate of more than 70% worldwide in developed countries. In adult patients, the disease occurs more frequently at ages between 20 and 40 years, with an unfavorable prognosis in this population. Several studies have shown the presence of the CD66c glycoprotein in ALL, describing it as a potential marker related to genetic alterations such as: BCR-ABL1, hyperdiploidy and negativity of the TEL-AML1 fusion gene. CD66c is a member of the carcinoembryonic antigen (CEA) family, is expressed in the granulocyte lineage and is involved in functions such as cell adhesion, regulation of gene expression, migration and signal transduction.

**Objective:** To compile information on the characteristics and functions of the CD66c molecule, as well as its prognostic role when expressed in ALL.

**Materials and Methods:** Through the bibliographic review of scientific articles and publications referring to the topic to be discussed.

**Results:** The information obtained allows us to improve the understanding of the functioning of this marker and its implication as a prognostic factor in ALL.

**Conclusion:** This literature review suggests the possible relationship of the CD66c marker with the prognosis of B-cell ALL.

**Keywords:** CD66c; prognosis; precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma.

## Índice

### Contenido

|  |    |
|--|----|
| <b>Capítulo 1. Introducción</b> .....  | 1  |
| 1.1 Definición de la problemática .....  | 1  |
| 1.2 Antecedentes y Justificación .....   | 2  |
| <b>Capítulo 2. Estado del arte</b> .....                                       | 3  |
| 2.1 Etiología de la Enfermedad .....   | 3  |
| 2.2 Clasificación de la LLA por marcadores inmunológicos .....                 | 3  |
| 2.3 Epidemiología de la LLA .....  | 5  |
| 2.4 CD66c como miembro de la familia de antígenos ACE .....                    | 6  |
| 2.5 Funciones y características biológicas-moleculares del marcador CD66c..... | 8  |
| 2.6 CD66c como factor pronóstico en LLA B .....                                | 9  |
| <b>Capítulo 3</b> .....  | 10 |
| <b>Conclusiones</b> .....  | 10 |
| <b>Referencias Bibliográficas</b> .....  | 11 |

## Capítulo 1. Introducción

### 1.1 Definición de la problemática

La leucemia es el cáncer más común en la población pediátrica, caracterizado por la proliferación maligna de células hematopoyéticas que interrumpen su función normal en la médula ósea, provocando insuficiencia medular (1). La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa alrededor de 3 a 4 casos por cada 100.000 niños, afectando más a los niños que a las niñas, especialmente durante la adolescencia (2). En adultos, la enfermedad es más frecuente entre los 20 y 40 años, aunque puede presentarse ocasionalmente en edades avanzadas. El diagnóstico inicial se basa en signos clínicos como fiebre, cansancio, anemia, sangrado, dolor en las articulaciones, hepatomegalia y esplenomegalia, entre otros (3). Posteriormente, se realizan diversos estudios de sangre, incluyendo el hemograma, medulograma, biopsia de médula ósea, inmunofenotipo por citometría de flujo, cariotipo y análisis de biología molecular para confirmar el tipo de leucemia y la presencia de alteraciones específicas (4). La mayoría de las células leucémicas presentan características normales y comunes de los linajes hematopoyéticos, detectadas mediante diversos métodos de diagnóstico. No obstante, también se puede observar una expresión de antígenos que no se corresponde con el linaje al que se clasifican, lo que se conoce como “expresión aberrante” o “infidelidad de linaje”. Por ejemplo, en casos de LLA, las células pueden expresar antígenos de linaje mieloide, mientras que en la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), pueden presentar antígenos de linaje linfóide B o T. Aunque el mecanismo subyacente de este fenómeno no se conoce completamente, su observación tiene diversas aplicaciones, especialmente en el contexto de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) (5).

El antígeno CD66c, perteneciente a la familia de los antígenos carcinoembrionarios, se expresa en la línea granulocítica y desempeña múltiples funciones biológicas fundamentales. Entre estas funciones destacan la adhesión celular, la migración, la transducción de señales y la regulación de la expresión génica celular. Además, se ha establecido una asociación entre el antígeno CD66c y cambios genéticos específicos, como la presencia de BCR-ABL1, hiperdiploidía y la ausencia del gen de fusión TEL-AML1. Estas interacciones genéticas, proporcionan información valiosa sobre la relevancia de CD66c en la patogénesis y progresión de ciertas condiciones malignas

(6). Además, se vincula su expresión con una eficacia limitada del tratamiento, lo cual afecta las posibilidades de supervivencia de los pacientes (7).

## **1.2 Antecedentes y Justificación**

Varios estudios han demostrado que existe un porcentaje alto de aparición del marcador CD66c en Leucemia Linfoblástica Aguda de células B y establecen una relación con la aparición de alteraciones cromosómicas.

En un estudio realizado en Tokio con 696 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 18 años se encontró que el CD66c fue expresado en el 34.9 % siendo el marcador aberrante más frecuentemente expresado, comparado con otros antígenos mieloides y mostró una correlación estrecha con la expresión de la alteración BCR-ABL (8).

En China en un estudio realizado por Tang y colaboradores en 43 pacientes adultos el 60.5% presentaron positividad para el gen de fusión BCR-ABL; y el CD66c se expresó en niveles significativamente más altos en pacientes positivos para esta alteración, demostrándose además que este marcador presenta un alto rendimiento para la detección de Enfermedad Mínima Residual (9).

En población francesa el estudio de Guillaume y colaboradores realizado en 94 pacientes demostró la expresión del CD66C en el 40% de los casos no encontrándose una correlación directa entre su expresión y la presencia del Gen de Fusión BCR-ABL; demostrando que este antígeno mieloides aporta en la detección de la Enfermedad Mínima Residual (10-11).

En nuestro país no se han realizado estudios que permitan relacionar la expresión de este antígeno mieloides con el pronóstico de la enfermedad. Con esta revisión se busca conocer las características moleculares de este marcador, sus funciones dentro de la célula y así entender su implicación en el pronóstico de LLA.

## **Capítulo 2. Estado del arte**

### **2.1 Etiología de la Enfermedad**

LLA es un tipo de cáncer que se origina en los glóbulos blancos llamados linfocitos, provocando una expansión clonal de una célula progenitora linfoide inmadura y su posterior acumulación en la médula ósea, sangre periférica y demás tejidos. La enfermedad progresa rápidamente y puede causar la muerte después de meses si no es tratada de manera oportuna (12-13).

La etiología de esta enfermedad no se conoce con exactitud, sin embargo, se han considerado algunos factores relevantes, que parecen jugar un papel clave, como alteraciones genéticas, que generan translocaciones cromosómicas responsables de la expresión aberrante de proteínas implicadas en la diferenciación y activación celular. Factores medioambientales como la exposición a radiaciones ionizantes también pueden facilitar el desarrollo de leucemia, así como la presencia de ciertos virus (Epstein-Barr) debido a una mayor susceptibilidad a sus efectos oncogénicos (14).

La ausencia de regulación fisiológica, anomalías en la proliferación de leucocitos y mecanismos de apoptosis anormales son características en las leucemias, que son procesos neoplásicos clonales del tejido hematopoyético. Su génesis está en la médula ósea y la ausencia de tratamientos pueden provocar la muerte (15).

### **2.2 Clasificación de la LLA por marcadores inmunológicos**

La LLA es un conjunto diverso de neoplasias malignas que tiene en común un origen linfoide (16). Todos los estudios que se realizan de manera rutinaria tanto de morfología como citoquímicos se consideran informativos en el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, la citometría de flujo en la actualidad es casi esencial para la determinación del linaje de las células y para establecer una diferencia entre LLA y ciertos tipos de LMA (17). En la sub-clasificación de LLA, la morfología ha sido reemplazada casi por completo por esta técnica, y se ha relacionado con algunos patrones que son reconocidos en la progresión de la enfermedad y con ciertas anomalías genéticas. La citometría tiene un papel fundamental en la definición de los

subtipos que serán clínica y biológicamente relevantes, y que orientarán hacia una terapia específica con la finalidad de que los pronósticos sean favorables para los pacientes (18).

Las células de LLA suelen ocupar el denominado “Hueco blástico”, estos linfoblastos muestran una expresión menor de CD45 que los mieloblastos. Existen ciertos casos de LLA que presentan algunos antígenos mieloides como: CD13, CD15 o CD33 en los que la mieloperoxidasa (MPO) será negativa por completo (19).

A pesar de que existe una expresión de antígenos de linajes diferentes, al diagnosticar y clasificar una leucemia se debe tomar en cuenta que el patrón de reactividad se basa en un panel de anticuerpos, antes que en un reactivo solitario (20). En la tabla 1 se detalla la clasificación inmunológica de la LLA, de acuerdo al Grupo Europeo para la clasificación inmunológica de las leucemias agudas (EGIL) (21)

| <b>Leucemia Aguda</b> | <b>Inmunofenotipo</b>                    |
|-----------------------|--|
| LLA de fenotipo B     | CD19+ y/o CD79a+ y/o CD22+               |
| pro –B (B-I)          | no expresión de otro antígeno linfoide B |
| común (B-II)          | CD10+                                    |
| pre –B (B-III)        | IgM+ citoplasma                          |
| B madura (B-IV)       | K o λ+ citoplasma o superficie           |
| LLA de fenotipo T     | CD 3 + citoplasma o superficie           |
| pro-T (T-I)           | CD 7+                                    |
| Pre-T (T-II)          | CD2+ y/o CD5+                            |
| Cortical (T-III)      | CD1a+ y/o CD4/CD8+                       |
| T madura (T-IV)       | Receptor de célula T+                    |

Tabla 1.- Clasificación inmunológica de la LLA, según el Grupo Europeo EGIL

El requisito fundamental para que se corrobore el linaje B, debe ser que exprese el antígeno CD19, el mismo que tiene que ir a la par por lo menos con alguno de los siguientes antígenos: CD79a citoplasmático, CD22 o CD10 (22,23).

Existen otros antígenos que permiten la diferenciación de los subtipos de LLA B:

- En la LLA PRO B CD10 es negativo, mientras que para LLA B común, LLA PRE B y B madura es positivo.

- IgM citoplasmático se expresa en LLA PRE B y B madura, pero es negativo en LLA PRO B y LLA B común (24).

### **2.3 Epidemiología de la LLA**

La Agencia Internacional para la investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la encargada de recopilar los datos a nivel mundial sobre enfermos de cáncer, que van a servir para realizar investigaciones y formular políticas de prevención de esta enfermedad. Resulta una tarea de grandes dimensiones y casi desafiante el cuantificar de modo correcto y preciso la incidencia mundial y regional del cáncer, debido a que gran parte de la población mundial no se encuentra completamente censada; la mayor parte de la evidencia muestra que alrededor de dos tercios habitan en ciudades con avisos incompletos de nacimiento y muerte; y hasta  $\frac{3}{4}$  partes de población en países donde no existe un registro de cáncer (25).

De acuerdo al informe emitido por la OMS, el cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial, en el 2020 se le atribuyó a esta patología casi 10 millones de defunciones. En América Latina, el número de casos de cáncer se estimó en 4'000.000 hasta el año 2020 y se proyecta que hasta el año 2040 este número ascenderá a los 6'000.000 (26).

En el 2020 en Ecuador (gráfico 1) fueron reportados 1.199 casos nuevos de leucemia con una prevalencia en 5 años de 3.499 por cada 100 000 habitantes. La leucemia se encuentra dentro de los 8 principales tipos de cáncer que afectan a la población en general, esto representa el 5% de la población a nivel nacional, con mayor incidencia en el género masculino y también con mayor tasa de mortalidad. (27-28)

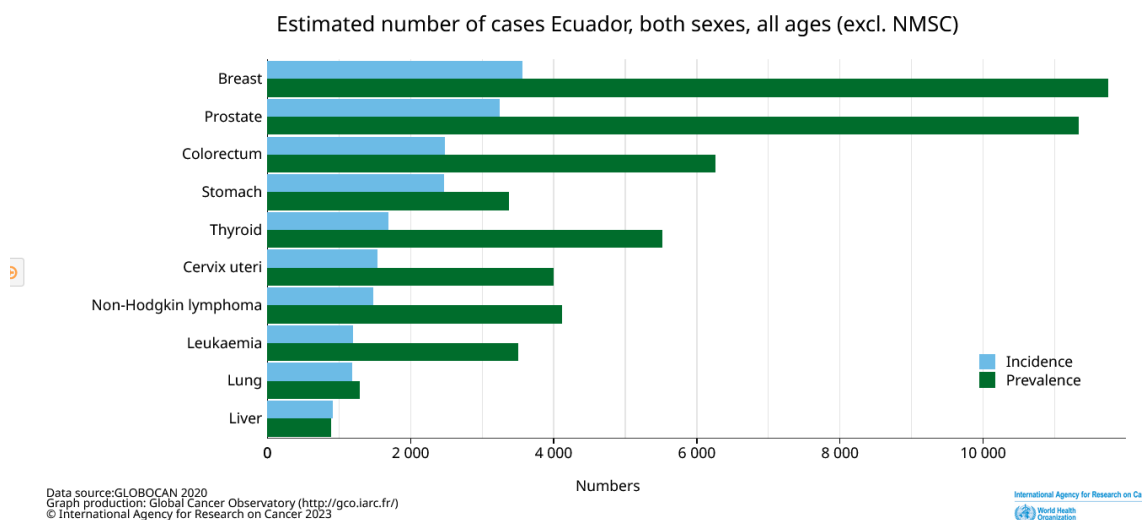


Gráfico 1. Número estimado de casos en Ecuador en ambos sexos y todas las edades

En los casos de leucemias se presenta una variación claramente caracterizada por diferentes factores: como factor geográfico, raza, etnia, edad y género; tanto en la incidencia como en la mortalidad. Con el paso de los años y los múltiples estudios epidemiológicos que se han realizado, son indicadores de que los factores de riesgo que se conocen, no son suficientes para explicar la variación que se observa en la aparición de la leucemia (29).

Dentro de los diferentes estudios elaborados, se ha hecho énfasis en el papel que juegan los factores de riesgo ya conocidos como: radiación ionizante, agentes quimioterapéuticos, y exposiciones químicas específicas. Así como también los factores de riesgo que están bajo estudio como: agentes infecciosos, campos electromagnéticos, tabaquismo y exposiciones químicas ocupacionales; que intervienen en la leucemogénesis (30).

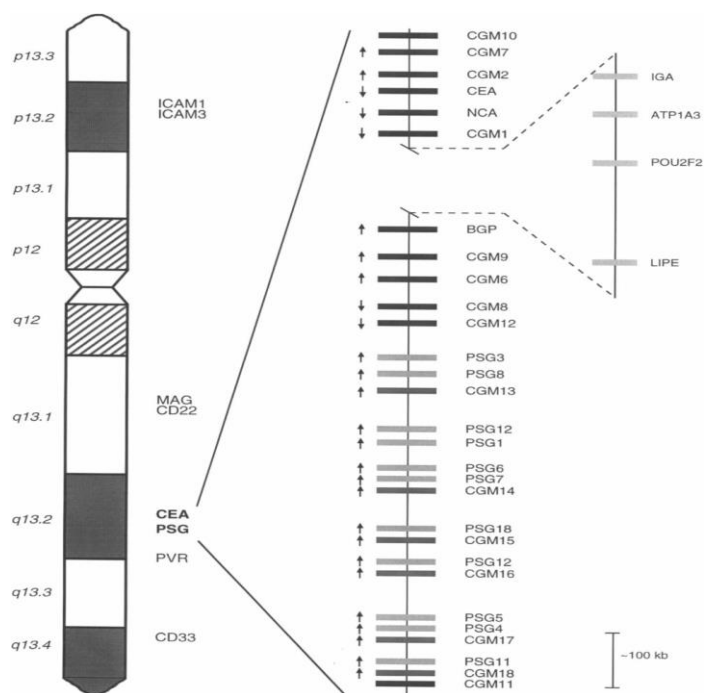
## 2.4 CD66c como miembro de la familia de antígenos ACE

A mediados de la década de los 60, fue cuando se describió por primera vez el ACE por Gold y Freeman, en extractos de tejidos de cáncer de colon, donde se dio lugar a la hipótesis de que se trataba de un antígeno oncofetal, es decir, se expresa en la vida fetal, desaparece en la vida adulta y reaparece en el cáncer (31). Varios años después de este descubrimiento, el mismo grupo de investigadores pudo constatar que el

antígeno ACE podía también medirse en el suero de pacientes con carcinoma colorrectal y otro tipo de carcinomas con la ayuda de un radio inmunoensayo que fuese sensible (32).

La familia de ACE está compuesta por 18 genes activos que se ubican en el brazo largo del cromosoma 19, los principales miembros de esta familia incluyen al número 6 de la molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario (CEACAM 6) o conocido como CD66c, que es el antígeno de reacción cruzada no específico (NCA), Glicoproteína biliar (BGP, CD66c) y miembro 2 de la familia del Gen CEA (CGM2) (figura 1) (33).

Esta familia de antígenos está conformada por un grupo de seis marcadores de glicoproteínas altamente glicosiladas (CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e y CD66f), se componen por el 50-75% de carbohidratos y el resto por proteínas. Estudios han descrito a la molécula CD66c, como un marcador potencial para detectar LLA-B. Además, está demostrado que se expresa aberrantemente en un nivel considerable de casos en esta patología e incluso es más común que otros antígenos mieloides entre los que se incluyen CD13, CD15, CD33 y CD65 (34-35).



**Figure 1 . -** Organización del genoma de la familia de genes CEA. La familia CEA ha sido localizada en la región q13.2 indicada en el idiograma cromosómico

## **2.5 Funciones y características biológicas-moleculares del marcador CD66c**

El CD66c es un marcador que favorece la adhesión celular. Se identifica a este antígeno como una proteína de 8 a 100 kDa expresada en la superficie de los granulocitos en sangre periférica, no se expresa en monocitos, linfocitos, plaquetas, ni en células eritroides; las células mieloides presentes en la medula ósea normal, también son capaces de expresar este antígeno. Por su característica de adhesión celular, todos los miembros de la familia ACE se consideran importantes y son utilizados como marcadores tumorales para la determinación de cierto tipo de carcinomas (36).

El CEACAM6 es el gen que codifica la proteína perteneciente a la familia del ACE, cuyos miembros son glicoproteínas de superficie celular ancladas con glicosilfosfatidilinositol y se localizan en el locus 19q13.2, exón 6 (37-38).

El marcador CD66c, además de ejercer la función de la adhesión celular, está implicado en otras funciones biológicas como la migración, transducción de señales y regulación de la expresión génica. Todos los miembros de esta familia intervienen en muchos procesos fisiológicos de vital importancia como moduladores críticos, en la regulación de procesos inmunes, especialmente en los relacionados con la inhibición de la diferenciación celular, de la apoptosis en células del colon, interrupción en la polarización celular y arquitectura de los tejidos; todas las funciones se regulan por la activación de las vías de señalización de las integrinas (39).

Los antígenos CD66a, CD66b, CD66c y CD66d tienen una alta expresión en la superficie de células mieloides como mielocitos, metamielocitos y durante el proceso de maduración disminuyen progresivamente. Estos se expresan en menor proporción en promielocitos normales, mientras que en mieloblastos no se ha descrito expresión. El CD66c se ha visto presente en niveles relativamente más altos en pacientes con LLA-B cromosoma Philadelphia positivo (40), en donde se observa la traslocación entre los cromosomas 9 y 22, cuya expresión tiene mayor proporción en adultos que en niños (30 % vs 5 % respectivamente). El factor que determina la presencia de este cromosoma en la población pediátrica se relaciona con la edad, elevado número de

leucocitos, blastosis periférica y afectación del sistema nervioso central. La determinación molecular de CD66c ofrece gran utilidad para la determinación de procesos de activación y aumento de la frecuencia o extensión de la migración celular, que es realizada por anticuerpos purificados (41).

La detección del incremento de este antígeno, se da con mayor frecuencia en varios tipos de cáncer y su sobreexpresión a menudo se asocia con una baja respuesta al tratamiento y a la disminución en la supervivencia de los pacientes (42). El antígeno CD66c en las enfermedades hematológicas malignas, se presenta en las diferentes etapas de maduración de células mieloides, tanto en leucemias agudas como en crónicas; adicionalmente, inhiben una forma de muerte celular programada inducida por la pérdida del anclaje de la célula a la matriz extracelular, proceso conocido como apoptosis. La modulación de esta expresión, altera el fenotipo de las células cancerígenas siendo este hecho observado por primera vez en la leucemia mieloide crónica y en la LLA de la infancia. Por lo tanto, se considera que CD66c, sería un marcador más específico que determine agresividad en algunos tipos de cáncer.

## **2.6 CD66c como factor pronóstico en LLA B**

El CD66c es un marcador de gran utilidad en el diagnóstico y pronóstico de LLA-B debido a su actividad biológica. Se lo utiliza como un marcador de expresión aberrante de antígeno mieloide (43). Varios estudios indican que el antígeno CD66c se presenta en un porcentaje considerable entre los marcadores expresados para el diagnóstico de LLA-B, y está relacionado con la presencia de diversas aberraciones cromosómicas (44).

La hiperdiploidía que puede ir desde los 50 a 60 cromosomas, es una de las aberraciones cromosómicas presentes en LLA-B; también con frecuencia se observa trisomía de los cromosomas 4, 10 y 17, generalmente asociados con buenos pronósticos siendo lo contrario a la presencia de cromosoma Philadelphia, a reordenamientos en 11q23, amplificación del gen AML1, hipodiploidía y número modal cercano a la haploidía, que presentan una evolución desfavorable de la enfermedad y por consiguiente esquemas más severos de tratamientos (45).

En pacientes con expresión del receptor de factor 2 de citoquinas (CRFL2), el gen de fusión BCR-ABL e hipodiploidía, se ha evidenciado un mal pronóstico, observándose una correlación entre estas anomalías genéticas y la expresión del marcador CD66c. La expresión de CRFL2, está asociada a mala evolución por inactivación de IKZF1 (Ikaros) y mutaciones activadoras de JAK1/2. Mientras que, en pacientes con hiperdiploidía se presenta un pronóstico terapéutico favorable. Debido a la importancia clínica y pronóstica de estas alteraciones, se debe hacer énfasis en la búsqueda y determinación de aberraciones cromosómicas y su interacción con el marcador CD66c en pacientes con LLA-B (46-47).

El antígeno CD66c también se lo ha asociado en varios estudios con el monitoreo de pacientes en el que otros marcadores moleculares como BCR-ABL1 y TEL-AML1 inicialmente son negativos. Debido a las múltiples ventajas como alta velocidad, simplificación en su operación, capacidad cuantitativa y buena sensibilidad, se recomienda el uso de la citometría de flujo para detectar marcadores de superficie en la evaluación de EMR en la leucemia (48).

### **Capítulo 3.**

#### **Conclusiones**

De acuerdo a lo investigado en la revisión bibliográfica realizada, podemos decir que el antígeno CD66C se expresa normalmente en las células granulocíticas, en las etapas finales de la maduración. Al igual que se evidencia su presencia de manera aberrante en las leucemias linfoblásticas agudas de células B; por lo tanto, esto constituye una herramienta útil para el seguimiento de la patología.

La presencia del marcador CD66c por sí solo no representa un indicador pronóstico, pero de acuerdo a la revisión realizada podemos decir que este marcador al estar en conjunto con determinadas alteraciones cromosómicas asociadas a una mala respuesta del tratamiento vuelve a la enfermedad más agresiva, por lo tanto, es un importante marcador predictor.

He ahí la importancia y necesidad de realizar estudios de campo sobre este marcador en nuestro medio para una correcta evaluación y tratamiento al paciente que padece esta enfermedad.

## Referencias Bibliográficas

1. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr.* 2015;82(9):817-24.
2. Arora RS, Eden TOB, Kapoor G. Epidemiology of childhood cancer in India. *Indian J Cancer.* 2009;46(4):264-73.
3. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10230):1146-62.
4. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica [Internet]. [2023]. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462017000100013](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462017000100013)
5. Foà R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propriis MS, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2011;118(25):6521-8.
6. Tang GS, Wu J, Liu M, Chen H, Gong SG, Yang JM, et al. BCR-ABL1 and CD66c exhibit high concordance in minimal residual disease detection of adult B-acute lymphoblastic leukemia. *Am J Transl Res.* 2015;7(3):632-9.
7. López AGM. Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil.
8. Kiyokawa N, Iijima K, Tomita O, Miharu M, Hasegawa D, Kobayashi K, et al. Significance of CD66c expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2014;38(1):42-8.
9. Tang GS, Wu J, Liu M, Chen H, Gong SG, Yang JM, et al. BCR-ABL1 and CD66c exhibit high concordance in minimal residual disease detection of adult B-acute lymphoblastic leukemia. *Am J Transl Res.* 2015;7(3):632-9.
10. Guillaume N, Penther D, Vaida I, Gruson B, Harrivel V, Claisse JF, et al. CD66c expression in B-cell acute lymphoblastic leukemia: strength and weakness. *Int J Lab Hematol.* 2011;33(1):92-6.
11. Imai K. Acute lymphoblastic leukemia: pathophysiology and current therapy. *Rinsho Ketsueki.* 2017;58(5):460-70.
12. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
13. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577.
14. Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil | *Pediatría integral.* 2016

- [2023]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-07/bases-geneticas-y-moleculares-en-el-cancer-infantil/>
15. Campbell B M, Ferreiro C. M, Tordecilla C. J, Joannon S. P, Rizzardini L. C, Rodríguez Z. N. Leucemia linfoblástica aguda. Características al diagnóstico en 100 niños. *Rev Chil Pediatría*. 1999;70(4):288-93.
  16. Lim JYS, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2014;120(7):955-62.
  17. CITOMETRÍA DE FLUJO: VÍNCULO ENTRE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA Y LA APLICACIÓN CLÍNICA. [2023]. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-75852004000100007](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852004000100007)
  18. Marsán Suárez V, Sánchez Segura M, Socarrás Ferrer BB, Martínez Machado M, Cos Padrón Y, del Valle Pérez L, et al. Leucemia linfocítica aguda común: Estudio del inmunofenotipo y las características clínicas y morfológicas. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2004;20(2):0-0.
  19. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1993;82(2):343-62.
  20. Al-Mawali A, Gillis D, Hissaria P, Lewis I. Incidence, sensitivity, and specificity of leukemia-associated phenotypes in acute myeloid leukemia using specific five-color multiparameter flow cytometry. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(6):934-45.
  21. Pui CH, Schell MJ, Raimondi SC, Head DR, Rivera GK, Crist WM, et al. Myeloid-Antigen Expression in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 1991;325(19):1378-82.
  22. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Reza Jalali G, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2004;125(5):552-9.
  23. Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson A, Dávila-Ornelas K, López-Martínez B. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *Gac Mex Oncol*. 2013;12(3):136-42.
  24. Drexler HG, Thiel E, Ludwig WD. Review of the incidence and clinical relevance of myeloid antigen-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1991;5(8):637-45.
  25. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*.

2011;25(4):567-74.

26. Sędek Ł, Balsa J, Sonsala A, Twardoch M, Wieczorek M, Malinowska I, et al. The immunophenotypes of blast cells in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: how different are they from their normal counterparts? *Cytometry B Clin Cytom.* 2014;86(5):329-39.
27. Globocan 2020. Global Cancer Observatory. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
28. Censos IN de E y. Instituto Nacional de Estadística y Censos. [2023]. Camas y Egresos Hospitalarios – 2016. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios-2016/>
29. Bhakta N, Force LM, Allemani C, Atun R, Bray F, Coleman MP, et al. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):e42-53.
30. Cáncer [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
31. Cáncer - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. [2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer>
32. 218-ecuador-fact-sheets.pdf . [2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>
33. Cancer today .[2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
34. Groves FD, Linet MS, Devesa SS. Epidemiology of human leukemia. *Curr Opin Hematol.* 1994;1(4):321-6.
35. Thomson DM, Krupay J, Freedman SO, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1969;64(1):161-7.
36. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol.* 1999;9(2):67-81.
37. Kinugasa T, Kuroki M, Takeo H, Matsuo Y, Ohshima K, Yamashita Y, et al. Expression of four CEA family antigens (CEA, NCA, BGP and CGM2) in normal and cancerous gastric epithelial cells: up-regulation of BGP and CGM2 in carcinomas. *Int J Cancer.* 1998;76(1):148-53.
38. Cáncer. [citado 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
39. Marsán Suárez V, del Valle Pérez LO, Díaz Domínguez G, Macías Abraham C, Machín García S, Lam Díaz RM, et al. Correlación entre morfología y citometría de flujo en la Leucemia Linfoide Aguda Infantil. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.*

2016;32(4):483-93.

40. Kalina T, Vaskova M, Mejstrikova E, Madzo J, Trka J, Stary J, et al. Myeloid antigens in childhood lymphoblastic leukemia: clinical data point to regulation of CD66c distinct from other myeloid antigens. *BMC Cancer*. 2005;5:38.
41. Hrusák O, Porwit-MacDonald A. Antigen expression patterns reflecting genotype of acute leukemias. *Leukemia*. 2002;16(7):1233-58.
42. Martinez FF, Cervi L, Knubel CP, Panzetta-Dutari GM, Motran CC. The role of pregnancy-specific glycoprotein 1a (PSG1a) in regulating the innate and adaptive immune response. *Am J Reprod Immunol N Y N*. 2013;69(4):383-94.
43. Casado J, Iñigo-Chaves A, Jiménez-Ruiz SM, Ríos-Arrabal S, Carazo-Gallego Á, González-Puga C, et al. AA-NAT, MT1 and MT2 Correlates with Cancer Stem-Like Cell Markers in Colorectal Cancer: Study of the Influence of Stage and p53 Status of Tumors. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1251.
44. Chan CHF, Stanners CP. Recent advances in the tumour biology of the GPI-anchored carcinoembryonic antigen family members CEACAM5 and CEACAM6. *Curr Oncol*. 2007;14(2):70-3.
45. Membranous Expression of pan CD66, CD66a, CD66b, and CD66c . [2023]. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/membranous-expression-of-pan-cd66-cd66a-cd66b-and-cd66c-and-their-clinical-impact-in-acute-leukemia-cross-sectional-long-24471.html>
46. Girnius N, Davis RJ. JNK Promotes Epithelial Cell Anoikis by Transcriptional and Post-translational Regulation of BH3-Only Proteins. *Cell Rep*. 2017;21(7):1910-21.
47. 8967.00.pdf. [2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8967.00.pdf>
48. Russell LJ, Jones L, Enshaei A, Tonin S, Ryan SL, Eswaran J, et al. Characterisation of the genomic landscape of CRLF2-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017;56(5):363-72.
49. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Boyett JM, Behm FG, Raimondi SC, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;96(8):2691-6.