



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“MARCADORES MOLECULARES DE MAL PRONÓSTICO
EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

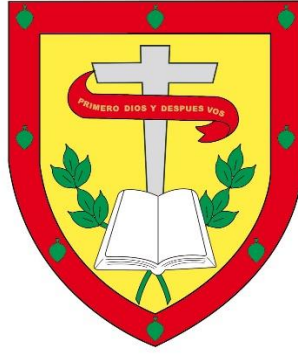
AUTOR: DAYANA MARCELA ARCE LÓPEZ

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIÁN REIBÁN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“MARCADORES MOLECULARES DE MAL PRONÓSTICO
EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DAYANA MARCELA ARCE LÓPEZ

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIÁN REIBÁN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2024

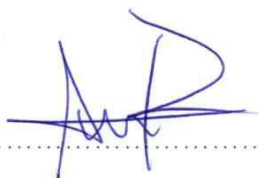
DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Dayana Marcela Arce López portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350066361**. Declaro ser el autor de la obra: **“Marcadores moleculares de mal pronóstico en la Leucemia mieloide aguda”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 29 de febrero de 2024

F:




Dayana Marcela Arce López

C.I. 0350066361

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**MARCADORES MOLECULARES DE MAL PRONÓSTICO EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**" realizado por **DAYANA MARCELA ARCE LÓPEZ** con documento de identidad No. **0350066361**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 29 de febrero de 2024

F: 
.....
Dr. Esteban Adrián Reibán Espinoza
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Con gratitud infinita, dedico esta tesis a mi amada familia, cuyo apoyo incondicional y amor han sido mi mayor inspiración. A mis queridos amigos, a quienes agradezco por compartir risas y desafíos a lo largo de este viaje académico. Su presencia ha sido el faro que ha iluminado mis logros, y este trabajo es un testimonio de la profunda influencia que han tenido en mi vida.

AGRADECIMIENTO

Expreso mi sincero agradecimiento a mis distinguidos maestros universitarios, cuya sabiduría y dedicación han enriquecido mi aprendizaje de manera inigualable. Especial reconocimiento quiero brindar al Dr. Esteban Reibán, mi tutor de tesis, por su orientación experta, paciencia inagotable y compromiso excepcional. Su guía ha sido fundamental para el éxito de este trabajo, y estoy profundamente agradecido por su invaluable contribución a mi desarrollo académico.

RESUMEN

Introducción: La Leucemia mieloide aguda es una neoplasia hematológica que presenta una alta tasa de mortalidad. Para caracterizar a los pacientes que la padecen la European Leukemia Net, propone una estratificación de riesgo, basada en caracteres citogenéticos, es por esto que el estudio de los marcadores moleculares de mal pronóstico constituye un desafío, puesto que, tiene el potencial de proporcionar información vital sobre la agresividad de esta patología, la evolución terapéutica y la sobrevida de los pacientes. Dada la rápida evolución de la tecnología y el creciente cuerpo de literatura científica en esta área, es crucial realizar una revisión exhaustiva y actualizada.

Objetivo general: Describir el papel de los marcadores moleculares de mal pronóstico en la complejidad y heterogeneidad de la Leucemia mieloide aguda.

Metodología: Esta revisión bibliográfica de tipo narrativa, utilizó las siguientes bases de datos: Scopus, PubMed, Cochrane y Springer. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los artículos de mayor relevancia.

Resultados esperados: La revisión subraya la crucial implicación de marcadores moleculares como TP53, MECOM, GATA2, RUNX1, ASXL1 y SRSF2 en la complejidad de la Leucemia mieloide aguda. Las mutaciones de estos genes no solo influyen en la regulación genética, revelando la diversidad de mecanismos subyacentes, sino que también emergen como indicadores pronósticos clave, orientando así estrategias terapéuticas más precisas y personalizadas.

Palabras clave: biomarcadores, Leucemia mieloide aguda y pronóstico

ABSTRACT

Introduction: Acute Myeloid Leukemia is a hematological malignancy with a high mortality rate. The European Leukemia Net proposes a risk stratification based on cytogenetic features to characterize patients suffering from this disease. Therefore, the study of molecular markers of poor prognosis is a challenge, as they have the potential to provide vital information regarding the aggressiveness of this pathology, therapeutic evolution, and patient survival. Due to the rapid technological evolution and the growing body of scientific literature in this field, conducting a comprehensive and up-to-date review is crucial.

Objective: To describe the role of molecular markers of poor prognosis in the complexity and heterogeneity of Acute Myeloid Leukemia.

Methodology: This narrative literature review utilized the following databases: Scopus, PubMed, Cochrane, and Springer. Inclusion and exclusion criteria were applied to select the most relevant articles.

Expected Results: The review emphasizes the significant involvement of molecular markers such as TP53, MECOM, GATA2, RUNX1, ASXL1, and SRSF2 in the complexity of Acute Myeloid Leukemia. Mutations in these genes not only influence genetic regulation, revealing the diversity of underlying mechanisms, but also emerge as critical prognostic indicators, thus guiding more precise and personalized therapeutic strategies.

Keywords: biomarkers, Acute Myeloid Leukemia, prognosis

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN.....	10
MÉTODOLÓGÍA	12
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	13
Epidemiología.....	13
Fisiopatología	13
Subtipos.....	13
Diagnóstico.....	13
Estratificación de riesgo.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN	25
TP53	25
MECOM (EVI1)	26
GATA2.....	28
RUNX1	30
ASXL1	32
SRSF2	34
BIBLIOGRAFÍA.....	37

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un desorden hematopoyético de índole maligno caracterizado porque el linaje mieloide experimenta una serie de alteraciones oncogénicas en su desarrollo, desencadenando una multiplicación celular de precursores con mínima respuesta a la diferenciación (1). Esto resulta en un depósito de células inmaduras a nivel tisular, en la médula ósea y en la circulación sistémica, lo que dificulta la proliferación de sus homólogos normales (2).

Cerca del 50% de las personas que la padecen superan la sexta década de la vida, a pesar de esto, los índices de supervivencia son escasos (3). La clasificación propuesta por la European Leukemia Net (ELN), depende exclusivamente de la expresión de marcadores oncogénicos, que han permitido dividir a los pacientes con LMA en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto (4).

Para lograr una comprensión más profunda del comportamiento biológico de esta neoplasia, es imprescindible sumergirse en un análisis minucioso de sus aspectos moleculares (5). En este contexto, se vuelve crucial explorar cómo los marcadores moleculares de mal pronóstico influyen en la complejidad y heterogeneidad de la leucemia mieloide aguda (6).

Por tanto, es importante realizar el estudio citogenético para la identificación de los biomarcadores, para poder ofrecer a los pacientes una terapia más efectiva y mejorar su supervivencia (7). Por otra parte, tiene implicaciones relevantes en la investigación traslacional y en la medicina de precisión debido a que permite mejorar la selección de los enfermos para los ensayos clínicos y la evaluación de la eficacia de los nuevos tratamientos en relación con los perfiles moleculares específicos de los pacientes (8).

La evolución de la ingeniería genética y la biotecnología, nos permiten pensar que, en generaciones futuras mediante técnicas de secuenciación de última generación, que permiten el análisis detallado del material genético y la identificación de mutaciones específicas, posibilitarán la posterior manipulación del ADN, esto ayudaría a mejorar el pronóstico de los enfermos (9). Por otra parte, si bien la LMA, no presenta factores hereditarios, no obstante, hay ciertos síndromes que aumentan la probabilidad de desarrollar esta patología, por lo que la intervención genómica también brinda la facultad de realizar modificaciones en la expresión génica desde la línea germinal, para evitar el desarrollo en la progenie familiar (10).

MÉTODOLÓGÍA

Esta revisión bibliográfica de tipo narrativa siguió la siguiente secuencia para la elaboración del estudio. En primera instancia, se identificó la pregunta de investigación: ¿Cómo los marcadores moleculares de mal pronóstico influenciaron en la complejidad y heterogeneidad de la leucemia mieloide aguda? Después se efectuó una búsqueda de la literatura, en diferentes repositorios de datos, de las cuales hubo mayor afinidad con Scopus, PubMed, Cochrane y Springer debido a la cantidad de publicaciones. Posteriormente se ejecutó la selección de estudios, donde se examinaron los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos en la búsqueda inicial para determinar si cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, posterior a esto, se recuperó el texto completo. Después, se llevó a cabo la síntesis de los resultados, en la que se crearon tablas para recopilar información relevante. Finalmente, se discutieron los hallazgos y las conclusiones obtenidas. En cuanto a los criterios de inclusión, no se impusieron restricciones en cuanto a los años de publicación, ya que la estratificación de riesgo de la leucemia mieloide aguda se actualiza periódicamente. Se incluyeron artículos publicados en inglés y español. Los tipos de artículos utilizados comprendieron los estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y metaanálisis. Por otra parte, los criterios de exclusión englobaron la literatura gris, que incluye informes no publicados, tesis, conferencias y comunicaciones personales, con el fin de garantizar la admisión de estudios publicados y revisados por pares.

DESARROLLO DEL TRABAJO

Epidemiología

La incidencia de esta neoplasia aumenta conforme avanza la edad, puesto que aproximadamente la mitad de la población diagnosticada son adultos, mayores de 60 años, siendo más frecuente en el sexo masculino (11). En EEUU, es la responsable de cerca del 1,2% de muertes por cáncer. De acuerdo a una investigación realizada en Francia, la LMA simboliza el 9% de todas las enfermedades hemato-oncológicas (12).

Fisiopatología

La fisiopatología de la LMA implica una serie de cambios genéticos y moleculares en las células hematopoyéticas pluripotenciales (13). Esto desencadena, una proliferación anormal de células inmaduras conocidas como “blastos”, los cuales presentan una alteración en su capacidad para diferenciarse adecuadamente y posteriormente al acumularse en la médula ósea, reemplazan gradualmente a las células sanguíneas normales, limitando su producción (14).

Cabe destacar que, durante el curso del tratamiento, es posible que las células leucémicas adquieran aberraciones adicionales, por lo que estas mutaciones cooperantes pueden afectar a diversos genes y vías de señalización celular, que juegan un papel en la progresión y recaída de la enfermedad (15).

Subtipos

La Organización mundial de la Salud (OMS) fundamenta su enfoque en el perfil inmunológico y en diversos rasgos genéticos. Además, según su versión más reciente (2016) añadieron un nuevo apartado en el que se exponen los trastornos mieloides hereditarios (16).

Diagnóstico

La correcta anamnesis y la exploración física son fundamentales para el diagnóstico. Además, el paciente debe cumplir con los ciertos parámetros de laboratorio que permitan confirmar la

enfermedad. La clínica de la LMA suele ser inespecífica y puede ser similar a los de otras enfermedades, lo que dificulta el diagnóstico temprano (17). En esta sección destacan los síntomas B que son indicadores de enfermedad sistémica, estos incluyen: fiebre, diaforesis y pérdida de peso (18). En algunos casos, aparecen artralgias y dolores óseos dados por la infiltración de blastos a nivel de la médula ósea (19).

Otros síntomas que experimentan los pacientes dependen de los linajes celulares de la sangre que van disminuyendo (20). En los casos de trombocitopenia, debido al menor número de plaquetas, esto suele desencadenar una mayor tendencia a la formación de hematomas y diátesis hemorrágica grave ya que los factores de coagulación se agotan debido a una activación excesiva y coagulación intravascular diseminada lo que resulta en una capacidad reducida para formar coágulos y una mayor tendencia a las hemorragias (21). Por otra parte, la anemia, desencadena disnea, astenia, palidez y debilidad. Asimismo, la neutropenia hace que el paciente se torne propenso a desarrollar infecciones, debido a que el sistema inmunológico se debilita (22).

Por otra parte, durante el examen físico se puede detectar la presencia de hepatoesplenomegalia, estas manifestaciones están desencadenados por la proliferación de células anormales en la médula ósea y su propagación a otros órganos y tejidos del cuerpo (23).

El análisis microscópico de sangre periférica y de la médula ósea resulta vital en esta enfermedad, según la OMS, se requiere un valor $\geq 20\%$ de blastos del total de celularidad examinada para emitir su diagnóstico. Aunque, esto ya no es un requisito cuando los sujetos presentan las siguientes mutaciones cromosómicas: PML::RARA, RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, DEK::NUP214, RBM15::MRTFA, reordenamiento KMT2A, reordenamiento MECOM, reordenamiento NUP98 o mutación NPM1 (24).

Este dato debe complementarse con otras pruebas como la citometría de flujo, que es una prueba de laboratorio rápida y precisa, que se utiliza para analizar y clasificar células individuales según sus características físicas y moleculares (25).

Estratificación de riesgo

Las directrices de European Leukemia Net (ELN), que fueron actualizadas en el 2022, representan la fuente de referencia más ampliamente utilizada para la evaluación del riesgo de resistencia en pacientes con LMA, así como para su clasificación en distintos grupos según la atipia celular que exponen (26).

Tabla 1. Evaluación del riesgo citogenómico

Categoría de riesgo	Anomalía genética
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> • t(8;21)(q22;q22.1)/ RUNX1 :: RUNX1T1 † , ‡ • inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/ CBFβ :: MYH11 † , ‡ <ul style="list-style-type: none"> • NPM1 mutado † , § sin FLT3 -ITD • CEBPA mutado en marco bZIP
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> • NPM1 mutado † , § con FLT3 -ITD • NPM1 de tipo salvaje con FLT3 -ITD (sin lesiones genéticas de riesgo adverso) • t(9;11)(p21.3;q23.3)/ MLLT3 :: KMT2A † , ¶ • Anomalías citogenéticas y/o moleculares no clasificadas como favorables o adversas
Adverso	<ul style="list-style-type: none"> • t(6;9)(p23.3;q34.1)/ DEK :: NUP214 • t(v;11q23.3)/ KMT2A -reordenado # • t(9;22)(q34.1;q11.2) / BCR :: ABL1 • t(8;16)(p11.2;p13.3)/ KAT6A :: CREBBP • inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3 ;q26.2)/ GATA2 , MECOM(EVI1) <ul style="list-style-type: none"> • t(3q26.2;v)/ MECOM (EVI1)-reordenado <ul style="list-style-type: none"> • -5 o del(5q); -7; -17/abn(17p) • Cariotipo complejo, ** cariotipo monosomal †† • ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 y/o ZRSR2 mutados ‡‡ <ul style="list-style-type: none"> • TP53 a mutado

Fuente: Hartmut Döhner, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022; 140 (12): 1359. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>.

RESULTADOS

Mutación	Autor	Resultados
TP53	Daver et al. (27)	Un total de 370 pacientes recién diagnosticados con LMA presentaban mutación en TP53 (cohorte A), delección del cromosoma 17p (cohorte B), o ambas condiciones simultáneamente (cohorte C). La mediana de supervivencia global (OS) (IC del 95%) fue de 7 meses para el grupo A, 5 meses para el grupo C y 9 meses para el grupo B.
	Terada et al. (28)	En este análisis de 412 casos de leucemia mieloide aguda de novo (diagnóstico reciente), aproximadamente el 7,3% de los pacientes presentaron TP53 mutado. Estos resultados indican que la presencia de anomalías en el gen TP53, tanto en el dominio de

		<p>unión al ADN como fuera de este, constituyó un factor independiente asociado con un pronóstico desfavorable para la supervivencia global y la supervivencia sin recaída (RFS) en la totalidad de la cohorte (14,5% frente a 33,7%, $p < 0,0001$) y la supervivencia libre de recaída (0,0% frente a 24,5%, $p < 0,0001$) en comparación con los casos sin cambios en el TP53.</p>
--	--	--

Mutación	Autor	Resultados
EVI1	Vázquez et al. (29)	Nuestros datos refuerzan la conexión entre la sobreexpresión de EVI1 y un pronóstico desfavorable en pacientes menores de 65 años con leucemia mieloide aguda. Asimismo, indicamos que la carencia de expresión basal de EVI1 se relacionó con un pronóstico mejor en comparación con la expresión/sobreexpresión ($P=0,036$).
	Wul et al. (30)	Un metaanálisis que

		<p>englobó a 4767 pacientes con LMA de 11 estudios, reveló que la presencia de EVI1 se correlacionó negativamente con la supervivencia global (HR = 1,52; IC del 95%: 1,24-1,86) y la supervivencia libre de leucemia (HR = 1,41; IC del 95%: 1,14-1,74) en pacientes con LMA con riesgo citogenético intermedio (RCI). También se estableció que EVI1 constituye un factor de pronóstico desfavorable en sujetos con estructura cromosómica convencional (HR para SG: 2,01; IC 95%: 1,32-3,05; HR para SSE: 1,54; IC 95%: 1,09-2,17) y en pacientes jóvenes (HR para SG: 1,30; IC 95%: 1,09-1,55).</p>
	Elsherif et al. (31)	<p>De los 243 pacientes evaluados con LMA, se detectó la presencia positiva de MECOM en el 23,5% de los casos. Estos pacientes experimentaron una reducción sustancial en la supervivencia global</p>

		<p>(38,7% frente a 78,9%, $p < 0,001$), así como en la supervivencia libre de enfermedad (37,3% frente a 68,4%, $p < 0,001$), y presentaron un mayor porcentaje de recaídas (49,5% frente a 23,5%, $p = 0,002$) a los 36 meses en comparación con aquellos sin MECOM positivo. En el análisis se confirmó que la presencia de esta proteína era un indicador pronóstico independiente, manteniendo su relevancia más allá del estado de enfermedad mínima residual después del primer tratamiento de inducción en el grupo de riesgo intermedio (odds ratio 2,89; IC del 95%: 1,19-6,57; $p = 0,018$)</p>
--	--	---

Mutación	Autor	Resultados
GATA2	Merz et al. (32)	4 de 16 pacientes (25%) recibieron la combinación de lenalidomida y agentes hipometilantes (HMA) como tratamiento principal.

		<p>La tasa de respuesta global (ORR) alcanzó el 100% (4/4) en aquellos que utilizaron esta combinación como terapia inicial, en contraste con el 27.3% (3/11) en pacientes con otros regímenes de inducción ($p=0.0256$). La duración promedio de la respuesta tras la primera terapia de inducción fue de 7.4 meses con lenalidomida más HMA, comparada con 1.5 meses con otros tratamientos de inducción ($p=0.057$).</p>
--	--	---

Mutación	Autor	Resultados
RUNX1	Sutandyo et al. (33)	<p>Se analizaron 14 estudios en este metaanálisis, todos enfocados en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD). Los pacientes con mutación en SRSF2 mostraron un riesgo mayor de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA) (HR: 2,62; IC del 95%: 1,54-4,45; $p= .0004$; $I^2 = 55\%$). Además, aquellos</p>

		<p>con mutación en RUNX1 también tuvieron una mayor probabilidad de transformación a LMA (HR: 1,85; IC del 95%: 1,11- 3,09; p=0,02; I2 :38%).</p>
	He et al. (34)	<p>En este metaanálisis de 16 estudios con 5,422 pacientes (617 con RUNX1 mutado y 4,805 con tipo salvaje de RUNX1), el Índice de Riesgo Cumulativo (CRI) para la supervivencia global fue de 1,43 (IC del 95% = 1,21-1,70; p < 0,0001) y para la supervivencia libre de enfermedad fue de 1,88 (IC del 95% = 1,42-2,51; p < 0,0001).</p>
	Jalili et al. (35)	<p>Realizamos un metaanálisis que incluyó datos de 4 investigaciones. Los indicadores para la supervivencia general y la supervivencia libre de leucemia fueron de 1,55 (IC del 95% = 1,11-2,15; p = 0,01) y 1,76 (IC del 95% = 1,24-2,52; p = 0,002), en pacientes con aberraciones en RUNX1.</p>

Mutación	Autor	Resultados
ASXL1	Al-Bulushi et al. (36)	Se agruparon 42 artículos (ASXL1 = 7, TET2 = 8, DNMT3A = 12, IDH = 15). El CRI (Índice de Riesgo Cumulativo) agrupado fue de 1,88 (IC del 95%: 1,49-2,36) para la mutación ASXL1, 1,39 (IC del 95%: 1,18-1,63) para la mutación TET2, 1,35 (IC del 95%: 1,16-1,56) para DNMT3a y 1,54 (IC del 95%: 1,15-2,06) para la mutación IDH.
	Zhang et al. (37)	Las mutaciones en ASXL1 en pacientes con SMD están vinculadas a un pronóstico desfavorable en la supervivencia global (CRI = 1,68; IC del 95%: 1,45-1,94; $p < 0,0001$) y en la probabilidad de desarrollar leucemia mieloide aguda (CRI = 2,20; IC del 95%: 1,68-2,87; $p < 0,0001$). En diez estudios con 5816 pacientes de LMA, el CRI combinado para la supervivencia global fue de 1,37 (IC del 95%: 1,20-

		<p>1,56; $p < 0,0001$). Específicamente, las mutaciones de ASXL1 se asocian particularmente con una reducción significativa en la supervivencia global en el rango etario ≥ 60 años (CRI = 2,86; IC del 95%: 1,34-6,08; $p = 0,006$) y en casos de LMA con citogenética normal (CRI = 1,78; IC del 95%: 1,27-2,49; $p = 0,001$).</p>
--	--	--

Mutación	Autor	Resultado
SRSF2	Zheng et al. (38)	<p>En el análisis global final, se incorporaron un total de 10 estudios de cohortes que incluían a 1864 pacientes con síndromes mielodisplásicos de novo y 294 pacientes con mutaciones en el gen SRSF2. Los resultados obtenidos señalaron que las mutaciones en SRSF2 tenían un impacto pronóstico desfavorable en la supervivencia global ($p < 0,0001$) y en la transformación a LMA (p</p>

		<p>= 0,0005) en la población general. En el subconjunto de pacientes con SMD con Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica (IPSS) de riesgo bajo e intermedio, las mutaciones en SRSF2 anticipaban una OS más reducida ($p = 0,009$) y una mayor probabilidad de evolución a LMA ($p = 0,007$).</p>
	Wang et al. (39)	<p>En 19 investigaciones que englobaron a 4320 pacientes. Se observó un acortamiento en la expectativa de vida en aquellos sujetos con mutación del (SRSF2/U2AF1) en comparación de aquellos con genética convencional (CRI=1,62; IC del 95%: 1,34-1,97; $P < .00001$ y CRI=1,61; IC del 95%: 1,35-1,9; $P < .00001$, respectivamente).</p> <p>La supervivencia sin leucemia demostró que el grupo con mutaciones en otros genes de procesamiento de ARN</p>

		<p>experimentó un desenlace considerablemente desfavorable en comparación con los conjuntos que no presentan tales mutaciones (CRI=1,89; IC 95%: 1,6-2,23; P<0,00001; CRI=2,77; IC 95%: 2,24-3,44; P<0,00001; CRI=1,48; IC 95%: 1,08-2,03; P<0,00001; para SRSF2, U2AF1 y dedo de zinc tipo CCCH, motifs de unión a ARN y rico en serina/arginina 2 [ZRSR2], respectivamente).</p>
--	--	---

DISCUSIÓN

TP53

El gen TP53, situado en el cromosoma 17p13.1, actúa como un protagonista crucial en la prevención del desarrollo tumoral, su producto, la proteína p53, compuesta por 393 aminoácidos, actúa como un factor crítico en la preservación de la integridad genómica y la supervivencia celular. Cuando se produce daño en el material genético, tal como sucede en el estrés celular, la estimulación de oncogenes o el desgaste de los nucleótidos, p53 se activa para responder a esta amenaza.

En su investigación, Daver et al. (27) confirmó que, este gen, puede detener el ciclo celular, lo que permite a las células dañadas reparar su genoma, antes de seguir dividiéndose. Si la lesión es irreversible, p53 puede inducir la apoptosis, que elimina las células dañadas antes de que

puedan convertirse en cancerosas. Además, regula la transcripción y traducción de numerosos genes vinculados con la restauración del material genético, la diferenciación celular y la parada del ciclo celular.

Según Daver et al. (40), los individuos con aberraciones en el gen TP53 (TP53m) presentan un peor pronóstico en la LMA, debido a la asociación de este con citogenética adversa, como cariotipos complejos, cariotipos monosómicos, aneuploidías cromosómicas específicas, etc. Además, los pacientes tienen una mayor probabilidad de recaída, ya sea después de recibir quimioterapia sola o combinada con un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TCMH), lo que contribuye a la baja supervivencia global en estos sujetos.

Asimismo, Terada et al. (28) estableció que la presencia de modificaciones en la proteína p53 se reconoció como un factor independiente asociado con un pronóstico adverso en sujetos con LMA de novo, tanto en términos de supervivencia global como de supervivencia sin recaída, a raíz de una menor eficacia en alcanzar el estado de remisión.

Las mutaciones en el gen TP53 son eventos críticos en el contexto de la LMA, ya que suelen llevar a una disfunción significativa en las proteínas que expresa. Esta condición tiene efectos profundos en las células malignas y su respuesta al tratamiento, debido a que pueden adquirir una sorprendente resistencia a la quimioterapia. Por esto, los especialistas, deben considerar estrategias adicionales y específicas, como terapias dirigidas o inmunoterapia, para abordar esta problemática y mejorar las perspectivas de estos pacientes.

MECOM (EVI1)

Ottema et al. (41) y Hinaí et al. (42) señalan que el ecotropic virus integration site 1 (EVI1) situado en la banda q26 del cromosoma 3, codifica un factor de transcripción que se encarga de la regulación de la hematopoyesis, puesto que, influye en la restauración y la actividad a

largo plazo de las células madre. Las anomalías en EVI1 son especialmente relevantes en las neoplasias hematológicas, incluyendo la LMA, el SMD y la leucemia mieloide crónica (LMC).

No obstante, Haferlach et al. (43), señala que una característica distintiva de la sobreexpresión del EVI1 en los progenitores hematopoyéticos, es que induce un bloqueo en la diferenciación mieloide, lo que significa que las células no pueden madurar adecuadamente hacia sus formas especializadas. En lugar de esto, mantienen su estado inmaduro, lo que puede resultar en un aumento en la autorrenovación y la supervivencia de estas células progenitoras transformadas. Esto es particularmente relevante en el contexto de la LMA, donde la falta de diferenciación contribuye a la acumulación de células anormales en la médula ósea y la sangre.

Asimismo, Vásquez et al. (29) en su estudio concluye que EVI1 es uno de los oncogenes más activos vinculados a la leucemia mieloide aguda. Sus hallazgos ratifican que la excesiva expresión de EVI1 constituye un factor pronóstico desfavorable. Esta condición, subraya la complejidad del papel de EVI1 en la patogénesis y el pronóstico de la LMA, y la necesidad de una investigación continua para comprender mejor su función y su implicación en esta patología.

De manera similar, Wul et al. (30) y Elsherif et al. (31) destacan que la presencia de MECOM no solo se asocia con una disminución significativa en la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y un aumento en las recaídas, sino que, lo que es más crucial, se posiciona como un indicador pronóstico independiente, incluso después de considerar el estado de enfermedad mínima residual. Además, se identificó a EVI1 como un indicador importante de mal pronóstico en pacientes con citogenética normal. En resumen, EVI1 constituye un factor predictivo fundamental más allá de las métricas convencionales de

evaluación, por lo que su estudio, emerge como una herramienta para estratificar el riesgo y orientar decisiones clínicas más fundamentadas.

GATA2

McReynolds et al. (44) exploró la capacidad única de las seis proteínas de la familia GATA para reconocer y unirse de manera específica a 7 millones de motifs en el ADN, destacando su papel vital como reguladores de la actividad genética. Se identificó a GATA2, un factor de transcripción ubicado en 3q21.2, como un componente esencial de esta familia, puesto que desempeña una función crucial en la generación de células madre hematopoyéticas (HSC), las cuales son fundamentales al poder diferenciarse en diversos tipos celulares sanguíneos. La participación activa de GATA2 en este proceso asegura una proliferación adecuada de los progenitores hematopoyéticos, estableciendo así los cimientos para la hematopoyesis definitiva

De igual forma, McReynolds et al. (44) describe que, en la vida adulta, este factor de transcripción, participa en la preservación de las células madre hematopoyéticas, asegurando su supervivencia y fomentando su auto-renovación. Además, influye en la producción de diversas células sanguíneas maduras, incluyendo megacariocitos, mastocitos, células asesinas naturales y monocitos. En resumen, la función polifacética del GATA2 en la modulación de eventos biológicos, resalta su rol variado en el sistema hematopoyético a lo largo de toda la vida.

Por otra parte, Mir et al. (45), en investigaciones de árboles genealógicos, identificaron inicialmente dos alteraciones genéticas en GATA2 en la leucemia mieloide aguda hereditaria, específicamente p.T354M y p.T355del, ambas ubicadas en el segundo dominio de zinc (ZF-2). Al mismo tiempo, se ha observado que las mutaciones p.R308P y P.A350-N351ins8 están asociadas a LMA de novo en presencia de alteraciones somáticas en el gen GATA2.

La modificación en la actividad del factor de transcripción GATA durante el proceso de eritropoyesis revela una secuencia de eventos, ya que implica la sustitución del GATA2 por GATA1 en la estructura de la cromatina. Este reemplazo conlleva a la inhibición de este factor de transcripción, es decir, una disminución en su capacidad funcional, tomando en cuenta que esta proteína, está involucrada en la regulación de la hematopoyesis, podría contribuir en la patogénesis de diferentes neoplasias mieloides.

La exploración de las mutaciones hereditarias en la línea germinal, especialmente aquellas concernientes a este gen, brinda una perspicaz comprensión de la leucemogénesis y la dinámica de intercambio entre las vías genéticas. Las expresiones clínicas derivadas de estas mutaciones abarcan un amplio espectro que va desde déficits inmunológicos hasta el desarrollo de SMD y leucemia mieloide aguda en entornos familiares. Polat et al. (46) establece en sus investigaciones que el fundamento subyacente de estos trastornos autosómicos dominantes reside en mutaciones heterocigotas en la línea germinal de GATA2.

En cambio, en el marco de la LMA de novo, Blackburn et al. (47) ilustra que se produce una alteración somática en el gen GATA2, vinculada con la inversión del cromosoma 3 (inv(3)), donde se produce un cambio en la posición de un sitio de unión GATA2 sobre el gen EVI1. Como resultado, incrementa la expresión de EVI1 y reduce la actividad de GATA2, dando lugar a una haploinsuficiencia somática en las células leucémicas. Este ajuste molecular revela una conexión clave en la en la carcinogénesis hematopoyética.

Merz et al. (32) plantea en su metaanálisis que el tratamiento inicial con la combinación de lenalidomida y agentes hipometilantes (HMA) en pacientes con leucemia mieloide aguda presenta respuestas terapéuticas positivas, con una tasa de respuesta completa del 100% y una duración de respuesta más extensa en comparación con otros regímenes de inducción. Esto es relevante dada la conexión previa entre la expresión elevada del gen GATA2 y un pronóstico

desfavorable, sugiriendo que la combinación podría ser promisorio para potenciar los desenlaces en sujetos con LMA.

RUNX1

Duarte et al. (48) ha proporcionado una contribución significativa al resaltar la importancia del Runt-related transcription factor 1 (RUNX1), en los procesos de embriogénesis y hematopoyesis definitiva en vertebrados. Este factor, conformado por un conjunto de 10 exones, desempeña un papel esencial como regulador, ejerciendo una influencia decisiva en diversos aspectos clave del desarrollo y la homeostasis del sistema hematopoyético.

Corroborando estos hallazgos, McGraw et al. (49) ha subrayado el papel central de RUNX1 en el ámbito hematológico, por su desempeño en la generación y regulación de las células madre hematopoyéticas. Estas células, con su capacidad de diferenciación, son fundamentales para la formación de células sanguíneas maduras, ya sea en la línea mieloide o linfoide. Asimismo, RUNX1 influye en la maduración de megacariocitos, precursores directos de las plaquetas.

A su vez Baird et al. (50) ha destacado la participación de RUNX1 para iniciar la muerte celular programada en respuesta en reacción al estrés celular, para la eliminación selectiva de células deterioradas o disfuncionales, esto añade una dimensión significativa a su función reguladora. Asimismo, como factor de transcripción, RUNX1 se encarga de controlar la expresión génica.

Los genes objetivos bajo la regulación de RUNX1 emergen como elementos cruciales para diversos procesos biológicos. Estos comprenden la diferenciación hematopoyética, la biogénesis de ribosomas, la orquestación precisa del ciclo celular, así como la mediación de las vías de señalización vinculadas a p53. La influencia de RUNX1 en estos genes diana

refleja su papel central en la maquinaria genética que rige eventos críticos en la hematopoyesis y la integridad del sistema hematológico.

Por otra parte, Illango et al. (51) describe que las anomalías en la línea germinal del Runt-related transcription factor 1, revelan un escenario molecular intrigante, caracterizado principalmente por mutaciones monoalélicas de naturaleza dominante-negativa, esto implica que una sola copia del gen modificado es suficiente para perturbar la función normal de RUNX1. Estas alteraciones genómicas, tienen el potencial de desencadenar un trastorno plaquetario hereditario. Lo que agrega un nivel adicional de gravedad es la posibilidad subsiguiente de que este desorden, evolucione hacia leucemia mieloide aguda.

Es crucial destacar que, aunque las aberraciones de la línea reproductiva en RUNX1 son un factor predisponente, de manera aislada no son adecuadas para el desencadenamiento de la leucemia. Es necesario un segundo conjunto de mutaciones en RUNX1 (mutaciones bi-alélicas), o la intervención de modificadores epigenéticos, factores de plegamiento o supresores tumorales para propiciar la aparición de malignidades mieloideas. Estas modificaciones adicionales son requisitos ineludibles para la transformación maligna, acentuando así la necesidad de un enfoque integral para entender la complejidad molecular subyacente en el desarrollo de la LMA.

A diferencia de las mutaciones que afectan solo un alelo, las mutaciones en RUNX1 que resultan en la pérdida de su función desencadenan el crecimiento descontrolado de células cancerosas al bloquear la vía de señalización p53 y evitar la apoptosis. RUNX1 intensifica la actividad transcripcional de p53, posiblemente regulando positivamente su acetilación a través de p300. Sin embargo, las mutaciones en RUNX1 reducen la capacidad de p53 para inducir la apoptosis.

Continuando con este enfoque, Sutandyo et al. (33) subraya que las mutaciones en RUNX1 están estrechamente vinculadas a la hipermetilación del promotor del gen inhibidor de WNT, SFRP2, en la leucemia mieloide aguda. Esta metilación exagerada podría activar de forma anómala la vía de señalización WNT, desencadenando la leucemogénesis con proliferación y diferenciación celular descontroladas.

He et al. (34) y Jalili et al. (35) han enfatizado, a través de sus investigaciones, que las alteraciones en el gen RUNX1 pueden servir como indicadores pronósticos autónomos en enfermedades hematológicas, específicamente en la leucemia mieloide aguda. En este sentido, se ha evidenciado que las mutaciones en RUNX1 están asociadas con un pronóstico desfavorable, manifestando resistencia a la quimioterapia y períodos más cortos de supervivencia libre de leucemia, supervivencia libre de recaídas y supervivencia global. Estos hallazgos sugieren la importancia de considerar la presencia de alteraciones en RUNX1 al evaluar el pronóstico y abordar estrategias terapéuticas en sujetos con LMA.

ASXL1

Los hallazgos de Lin et al (52). destacan el rol del additional sex combs-like 1 (ASXL1), como responsable de la transcripción y traducción de una proteína altamente conservada que se categoriza como un componente integral de los genes potenciadores de trithorax y polycomb (ETP). Esta proteína, ubicado de manera específica en la región cromosómica 20q11, no solo ocupa una posición central en la maquinaria de regulación génica, sino que también desempeña roles cruciales en dos procesos fundamentales para el control genético.

En primer lugar, ASXL1 se involucra de manera activa en la activación epigenética, un proceso mediante el cual modifica la estructura de la cromatina para favorecer la expresión génica. En segundo lugar, participa en la supresión de la transcripción genómica, actuando como un regulador clave que limita la lectura del ADN con el fin de modular la síntesis de

ARN. Estos aspectos resaltan la importancia multifacética de ASXL1 en la precisa orquestación de la regulación génica, influyendo significativamente en la dinámica celular y en los procesos biológicos subyacentes.

En adición, Zhao et al. (53) destaca que ASXL1 regula la estructura cromatínica mediante la interacción con diversos conjuntos proteicos de los complejos inhibidores PRC1 y PRC2. La modificación de la histona H2A mediante monoubiquitinación en la lisina 119 (H2AK119Ub) está vinculada a la inhibición del estado cromatínico. Tanto la H2AK119Ub como la trimetilación de la lisina 27 en la histona 3 (H3K27Kme3) desempeñan un papel crucial y coordinado en la represión génica facilitada por PRC. Asimismo, ASXL1 activa la mediación de la trimetilación de H3K27 a través de PRC2.

En contraste, investigaciones de laboratorio han demostrado que en entornos *in vitro*, las mutaciones del ASXL1 potencia la actividad del complejo ASXL1-BAP1 (proteína 1 vinculada con BRCA) en células precursoras de médula ósea. Esta respuesta lleva a la eliminación total de H2AK119Ub y a la disminución de H3K27Kme3, generando así alteraciones en la transcripción génica, subrayando aún más su participación en los eventos genómicos que impulsan el desarrollo de la leucemia mieloide aguda.

De igual modo, Al-Bulushi et al. (36) tras varias investigaciones, han revelado que las aberraciones en el gen ASXL1 están frecuentemente asociadas con otras mutaciones genéticas conocidas en el contexto de enfermedades mieloides malignas, con pronóstico adverso. Estas mutaciones concurrentes incluyen, entre otras, aquellas en los genes EZH2, IDH1/2, RUNX1 y TET2. La combinación de estas mutaciones evidencia una red genética compleja, resaltando la necesidad de entender cómo interactúan para mejorar la evaluación y manejo clínico de enfermedades mieloides malignas.

De forma análoga, Zhang et al. (37) reportó que la existencia de alteraciones genéticas en el gen ASXL1 se presenta como un factor perjudicial independiente, esto implica que esta relación negativa persiste de manera autónoma, sin depender de otras variables clínicas o factores de riesgo adicionales, en sujetos diagnosticados con LMA. Investigaciones clínicas han evidenciado una fuerte asociación entre la presencia de estas mutaciones y un pronóstico desfavorable, con un decremento en la supervivencia global.

SRSF2

La investigación de Jafari et al. (54) ha realizado una valiosa contribución al destacar la importancia del serine and arginine rich splicing factor 2 (SRSF2), ubicado en el cromosoma 17q25.2 en la preservación de la estabilidad del material genético y control de la multiplicación celular. La proteína SRSF2, derivada de la información genética codificada, forma parte de la familia de proteínas SR. Su función principal radica en la capacidad de unirse al ARN a través de un patrón de reconocimiento, con el propósito específico de facilitar la eliminación de intrones.

La función de SRSF2 en la conversión del ARN precursor maduro a ARN mensajero, se evidencia a través de su impacto en el splicing constitutivo y alternativo en células hematopoyéticas. La proteína SRSF2 incluye uno o dos motifs de reconocimiento de ARN en su dominio N-terminal, lo que le permite unirse a los ARN, seguido por un dominio C-terminal rico en arginina/serina que facilita la interacción con otros componentes del proceso de splicing.

En el proceso de empalme constitutivo, la unión de SRSF2 a los ARN se caracteriza por su falta de especificidad, a diferencia del empalme alternativo, que constituye la función principal de esta proteína. En el splicing alternativo, SRSF2 reconoce los intrones 3' en colaboración con snRNPs para identificar los sitios de acoplamiento. Estos datos sugieren que

las mutaciones en el gen SRSF2 desempeñan un papel significativo en desarrollo de neoplasias de linaje mieloide, como el síndrome mielodisplásico.

De manera análoga, Zheng et al. (38) concluye que las mutaciones en SRSF2 son marcadores moleculares significativos en la LMA. Estas mutaciones se vinculan con menor supervivencia y una mayor propensión a la transformación, especialmente en sujetos con SMD de riesgo leve o moderado 1-IPSS. En conjunto, ambos estudios respaldan la idea de que las mutaciones en SRSF2 realizan una labor crítica en la progresión y el pronóstico adverso en pacientes con LMA y SMD.

Además, Wang et al. (39) señaló que las mutaciones en SRSF2 perturban la actividad normal de unión al ARN, específica de la secuencia, alterando de este modo el reconocimiento de motifs particulares en el potenciador de empalme exónico. Esto conduce a una recurrente alteración en la conexión de reguladores hematopoyéticos clave. Un estudio realizado con un SRSF2 knock-in mouse model demuestra que estas mutaciones pueden influir en el proceso de diferenciación y aumentar la apoptosis, desencadenando citopenias periféricas y displasia morfológica.

Estos descubrimientos, que destacan la influencia de las mutaciones en SRSF2 en la variabilidad de la leucemia mieloide aguda, constituyen un componente esencial de la evaluación hematológica de los pacientes. No solo enriquecen nuestra comprensión de la leucemogénesis, sino que también desempeñan una función crucial al determinar el subtipo específico de la enfermedad. Este enfoque no solo arroja luz sobre la heterogeneidad de la LMA, sino que también abre nuevas perspectivas para investigaciones más profundas que exploran las consecuencias terapéuticas y pronósticas vinculadas a estas mutaciones.

CONCLUSIONES

En conclusión, se enfatiza la trascendental implicación de marcadores moleculares como TP53, MECOM (EVI1), GATA2, RUNX1, ASXL1 y SRSF2 en la complejidad de la LMA. Las variaciones en estos genes, no solo afectan la regulación genómica, evidenciando la heterogeneidad molecular subyacente, sino que también se establecen como elementos pronósticos fundamentales, brindando de este modo una guía, para la formulación de estrategias terapéuticas personalizadas. Es importante destacar que, según la información recopilada en la literatura, TP53 y EVI1 indican mayor agresividad en este ámbito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capelli D, Menotti D, Fiorentini A, et al. Secondary Acute Myeloid Leukemia: Pathogenesis and Treatment. In: Li W, editor. Leukemia [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. Chapter 7. p. 112-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586211/> doi: 10.36255/exon-publications-leukemia-secondary-acute-myeloid-leukemia.
2. Roussel X, Daguindau E, Berceanu A, Desbrosses Y, Warda W, Neto da Rocha M, Trad R, Deconinck E, Deschamps M, Ferrand C. Acute Myeloid Leukemia: From Biology to Clinical Practices Through Development and Pre-Clinical Therapeutics. *Frontiers in Oncology*. 2020; 10: 2-5. doi: 10.3389/fonc.2020.599933.
3. Rodrigues CA, Chauffaille MLLF, Pelloso LAF, Ghaname FS, Kerbauy DMB, Campos MG, et al. Acute myeloid leukemia in elderly patients: experience of a single center. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [Internet]. 2020;36(6):703–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2003000600004>.
4. Versluis J, Cornelissen JJ, Craddock C, et al. Acute Myeloid Leukemia in Adults. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al., editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 69. p. 507-10. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554029/> doi: 10.1007/978-3-030-02278-5_69.

5. Zhou F, Chen B. Acute myeloid leukemia carrying ETV6 mutations: biologic and clinical features. *Hematology*. 2018; 23(9):608-12. doi: 10.1080/10245332.2018.1482051.
6. Lee E, Koh Y, Hong J, Eom HS, Yoon SS. Recent Clinical Update of Acute Myeloid Leukemia: Focus on Epigenetic Therapies. *Journal of Korean Medical Science*. 2021; 36(13): 2-6. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e85.
7. Owattanapanich W, Owattanapanich N, Kungwankiattichai S, Ungprasert P, Ruchutrakool T. Efficacy and Toxicity of Idarubicin Versus High-dose Daunorubicin for Induction Chemotherapy in Adult Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2018;18(12):814-21. doi: 10.1016/j.clml.2018.08.008.
8. Yang M, Zhao J, Liu T, Yang X, Wei H, Xu W, Xiao J. Use of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia remission induction or salvage therapy: systematic review and meta-analysis. *Cancer Management and Research*. 2018; 10:2635-8. doi: 10.2147/CMAR.S166387.
9. Gbadamosi M, Meshinchi S, Lamba JK. Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed CD33-positive acute myeloid leukemia. *Future Oncology*. 2018;14(30):3199-3203. doi: 10.2217/fon-2018-0325.
10. Ma J, Ge Z. Comparison Between Decitabine and Azacitidine for Patients With Acute Myeloid Leukemia and Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12: 10-3. doi: 10.3389/fphar.2021.701690.
11. Pasvolsky O, Shimony S, Yeshurun M, Shargian L, Wolach O, Raanani P, Gafter-

- Gvili A, Gurion R. Maintenance therapy after allogeneic hematopoietic transplant for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica*. 2021; 60(10):1335-8. doi: 10.1080/0284186X.2021.1955969.
12. Guo Y, Deng L, Qiao Y, Liu B. Efficacy and safety of adding gemtuzumab ozogamicin to conventional chemotherapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*. 2022; 27(1):60-4. doi: 10.1080/16078454.2021.2013410.
 13. Fan J, Gao L, Chen J, Hu S. Influence of KIT mutations on prognosis of pediatric patients with core-binding factor acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Translational Pediatrics*. 2020; 9(6):729-31. doi: 10.21037/tp-20-102.
 14. Song M, Wang H, Ye Q. Increased circulating vascular endothelial growth factor in acute myeloid leukemia patients: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2020; 9(1): 3-5. doi: 10.1186/s13643-020-01368-9.
 15. Durer S, Durer C, Shafqat M, Comba IY, Malik S, Faridi W, Aslam S, Ijaz A, Tariq MJ, Fraz MA, Usman M, Khan AY, McBride A, Anwer F. Concomitant use of blinatumomab and donor lymphocyte infusion for mixed-phenotype acute leukemia: a case report with literature review. *Immunotherapy*. 2019;11(5):375-6. doi: 10.2217/imt-2018-0104.
 16. Puty TC, Sarraf JS, Do Carmo Almeida TC, Filho VCB, de Carvalho LEW, Fonseca FLA, Adami F. Evaluation of the impact of single-nucleotide polymorphisms on treatment response, survival and toxicity with cytarabine and anthracyclines in patients with acute myeloid leukaemia: a systematic review protocol. *Systematic Reviews*. 2019; 8(1):5-6. doi: 10.1186/s13643-019-1011-y.
 17. Deutch N, Broadbridge E, Cunningham L, Liu P. RUNX1 Familial Platelet Disorder with Associated Myeloid Malignancies. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al.,

- editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington: 2021. p. 2-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116/>.
18. Xie CH, Wei M, Yang FY, Wu FZ, et al. Efficacy and safety of lenalidomide for the treatment of acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Management and Research*. 2018; 10:3642-8. doi: 10.2147/CMAR.S168610.
 19. Escalante-Bautista D, Haydeé RV, Cerecedo D. Novel Aspects of Leukemia Pharmacogenomics. In: Li W, editor. *Leukemia* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. Chapter 9. p. 149-50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586213/> doi: 10.36255/exon-publications-leukemia-pharmacogenomics.
 20. Alegretti AP, Bittar CM, Bittencourt R, Piccoli AK, Schneider L, Silla LM, Bó SD, Xavier RM. The expression of CD56 antigen is associated with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2020;33(3):204-5. doi: 10.5581/1516-8484.20110054.
 21. Chen B, Li Y, Nie Y, Tang A, Zhou Q. Long non-coding RNA LINC01268 promotes cell growth and inhibits cell apoptosis by modulating miR-217/SOS1 axis in acute myeloid leukemia. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [Internet]. 2020; 53(8):3-6. doi: 10.1590/1414-431X20209299.
 22. Wu X, Wang H, Deng J, Zheng X, Ling Y, Gong Y. Prognostic significance of the EVI1 gene expression in patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Annals of Hematology*. 2019; 98(11):2487-9. doi: 10.1007/s00277-019-03774-z.
 23. Loschi M, Sammut R, Chiche E, Cluzeau T. FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Fit and Unfit Patients with FLT3-Mutated AML: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(11):9-11. doi: 10.3390/ijms22115873.

24. Guo Y, Wang W, Sun H. A systematic review and meta-analysis on the risk factors of acute myeloid leukemia. *Translational Cancer Research*. 2022; 11(4):796-7. doi: 10.21037/tcr-22-27.
25. Li W. Flow Cytometry in the Diagnosis of Leukemias. In: Li W, editor. *Leukemia* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. Chapter 4. p. 54-7 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586209/> doi: 10.36255/exon-publications-leukemia-flow-cytometry.
26. Hartmut Döhner, Andrew H. Wei, Frederick R. Appelbaum, Charles Craddock, Courtney D. DiNardo, Hervé Dombret, Benjamin L. Ebert, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140 (12): 1359. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>.
27. Daver NG, Iqbal S, Huang J, et al. Clinical characteristics and overall survival among acute myeloid leukemia patients with TP53 gene mutation or chromosome 17p deletion. *American Journal of Hematology*. 2023; 98(8): 1176-82. doi:10.1002/ajh.26941.
28. Terada, K., Yamaguchi, H., Ueki, T. et al. Full-length mutation search of the TP53 gene in acute myeloid leukemia has increased significance as a prognostic factor. *Annals of Hematology*. 2018. 97(1): 51– 7. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3143-2>.
29. Vázquez Iria, Maicas Miren, Cervera José, et al. Down-regulation of EVI1 is associated with epigenetic alterations and good prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011; 96(10):1448-50. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.040535>.
30. Wu, X., Wang, H., Deng, J. et al. Prognostic significance of the EVI1 gene

- expression in patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Annals of Hematology* 98. 2019. p. 2485–92. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03774-z>
31. Elsherif Mariam, Hammad Mahmoud, Hafez Hanafy, et al. MECOM gene overexpression in pediatric patients with acute myeloid leukemia, *Acta Oncologica*. 2022; 61:4, 516-19. DOI: 10.1080/0284186X.2022.2025611.
 32. Merz LE, Perissinotti AJ, Marini BL, et al. Lenalidomide Plus Hypomethylating Agent as a Treatment Option in Acute Myeloid Leukemia With Recurrent Genetic Abnormalities-AML With *inv(3)(q21.3q26.2)* or *t(3;3)(q21.3;q26.2)*; GATA2, MECOM. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2020; 20(1): 24-6. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.615.
 33. Sutandyo, N., Mulyasari, R., Kosasih, A., Rinaldi, I., Louisa, M., Kevinsyah, A., Winston, K. Association of Somatic Gene Mutations with Risk of Transformation into Acute Myeloid Leukemia in Patients with Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2022; 23(4): 1107-11. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.4.1107.
 34. Wei He, Caifang Zhao, Huixian Hu. Prognostic effect of RUNX1 mutations in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Hematology*. 2020; 25:1, 494-500, DOI: 10.1080/16078454.2020.1858598.
 35. Jalili M, Yaghmaie M, Ahmadvand M, et al. Prognostic Value of RUNX1 Mutations in AML: A Meta-Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2018; 19(2): 325-8. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.2.325.
 36. Al-Bulushi F, Al-Riyami R, Al-Housni Z, et al. Impact of mutations in epigenetic modifiers in acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2022; 12: 01-5. doi: 10.3389/fonc.2022.967657.
 37. Zhang A, Wang S, Ren Q, Wang Y, et al. Prognostic value of ASXL1 mutations in

- patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2023; 19:5, 183–92. <https://doi.org/10.1111/ajco.13897>
38. Zheng X, Zhan Z, Naren D, Li J, Yan T, Gong Y. Prognostic value of SRSF2 mutations in patients with de novo myelodysplastic syndromes: A meta-analysis. *Plos One*. 2017; 12(9): 1-9. doi: 10.1371/journal.pone.0185053.
39. Wang, Xiaoxue PhD; Song, Xiaomeng MD; Yan, Xiaojing PhD*. Effect of RNA splicing machinery gene mutations on prognosis of patients with MDS: A meta-analysis. *Medicine*. 2019. 98(21): 1-6. DOI: 10.1097/MD.00000000000015743.
40. Daver, N.G., Iqbal, S., Renard, C. et al. Treatment outcomes for newly diagnosed, treatment-naïve TP53-mutated acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hematology and Oncology*. 2023, 16:19, 8-13. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01417-5>
41. Ottema Sophie, Mulet-Lazaro Roger, Beverloo H. Berna, et al. Atypical 3q26/MECOM rearrangements genocopy inv(3)/t(3;3) in acute myeloid leukemia. *Blood* 2020; 136 (2): 226–30. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019003701>
42. Hinai, A.A. and Valk, P.J.M. Review: Aberrant EVI1 expression in acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2016, 172(6): 874-8. <https://doi.org/10.1111/bjh.13898>.
43. Haferlach C, Bacher U, Grossmann V, Schindela S, et al. Three novel cytogenetically cryptic EVI1 rearrangements associated with increased EVI1 expression and poor prognosis identified in 27 acute myeloid leukemia cases. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012; 51(12):2-6. doi: 10.1002/gcc.21992.
44. McReynolds LJ, Calvo KR, Holland SM. Germline GATA2 Mutation and Bone Marrow Failure. *Hematology/ Oncology Clinics of North America*. 2018; 32(4): 7-8.

- doi: 10.1016/j.hoc.2018.04.004.
45. Mir MA, Kochuparambil ST, Abraham RS, Rodriguez V, Howard M, Hsu AP, Jackson AE, Holland SM, Patnaik MM. Spectrum of myeloid neoplasms and immune deficiency associated with germline GATA2 mutations. *Cancer Medicine*. 2015; 4(4):493-6 doi: 10.1002/cam4.384.
 46. Polat A, Dinulescu M, Fraitag S, Nimubona S, Toutain F, et al.. Skin manifestations among GATA2-deficient patients. *British Journal of Dermatology*, 2018, 178(3): 781-5. doi: 10.1111/bjd.15548.
 47. Blackburn PR, Huang L, Dalovisio A, et al. Secondary acquisition of BCR-ABL1 fusion in de novo GATA2-MECOM positive acute myeloid leukemia with subsequent emergence of a rare KMT2A-ASXL2 fusion. *Cancer Genetics*. 2020; 241: 68-69. doi: 10.1016/j.cancergen.2019.12.005.
 48. Duarte BKL, Yamaguti-Hayakawa GG, Medina SS, et al. Longitudinal sequencing of RUNX1 familial platelet disorder: new insights into genetic mechanisms of transformation to myeloid malignancies. *British Journal of Haematology*. 2019; 186(5):728-32. doi: 10.1111/bjh.15990.
 49. McGraw Kathy L, Cheng Chia-Ho, Chen Ann, Hou Hsin-An, et al. Non-del(5q) myelodysplastic syndromes—associated loci detected by SNP-array genome-wide association meta-analysis. *Blood Advances* 2019; 3(22): 3585–6. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000922>.
 50. Baird DA, Evans DS, Kamanu FK, et al. Identification of Novel Loci Associated With Hip Shape: A Meta-Analysis of Genomewide Association Studies. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019; 34(2):246-8. doi: 10.1002/jbmr.3605.
 51. Illango J, Sreekantan Nair A, Gor R, Wijeratne Fernando R, Malik M, Siddiqui NA, Hamid P. A Systematic Review of the Role of Runt-Related Transcription Factor 1

- (RUNX1) in the Pathogenesis of Hematological Malignancies in Patients With Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Cureus*. 2022; 14(5):4-7. doi: 10.7759/cureus.25372.
52. Lin Y, Zheng Y, Wang ZC, et al. Prognostic significance of ASXL1 mutations in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: A meta-analysis. *Hematology*. 2016; 21(8):458-9. doi: 10.1080/10245332.2015.1106815.
53. Zhao W, Zhang C, Li Y, et al. The prognostic value of the interaction between ASXL1 and TET2 gene mutations in patients with chronic myelomonocytic leukemia: a meta-analysis. *Hematology*. 2022; 27(1):368-76. doi: 10.1080/16078454.2021.1958486.
54. Arbab Jafari P, Ayatollahi H, Sadeghi R, et al. Prognostic significance of SRSF2 mutations in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: a meta-analysis. *Hematology*. 2018; 23(10):781-3. doi: 10.1080/10245332.2018.1471794.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Dayana Marcela Arce López portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350066361**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Marcadores moleculares de mal pronóstico en la Leucemia mieloide aguda”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de febrero de 2024

F: 

Dayana Marcela Arce López
C.I. 0350066361