

Rearreglos de IGHV en leucemia linfocítica crónica. Su influencia en la evolución clínica de los pacientes.

Carmen Stanganelli¹, Irma Slavutsky²

*1*División Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, *2*Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: islavutsky@hematologia.anm.edu.ar



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA, Vol.17
Número Extraordinario
XXI CONGRESO
Octubre 2013

El estado mutacional del gen IGHV (immunoglobulin heavy-chain variable) es considerado uno de los principales factores pronóstico de la leucemia linfocítica crónica (LLC). La presencia de mutaciones en IGHV permite dividir a esta enfermedad en dos grupos de pacientes acorde al nivel de homología con la línea germinal: mutado (M) (<98%), asociado a buen pronóstico clínico, y no mutado (NM) (≥98%) con pronóstico adverso. No obstante, diferentes estudios han mostrado heterogeneidad dentro de ambos grupos así como asociación entre determinados rearreglos génicos y la evolución clínica de los pacientes. El ejemplo más relevante lo constituye el uso del gen IGHV3-21, considerado una entidad de pronóstico adverso adicional, independiente del estado mutacional. Asimismo, considerando las LLC-M, la expresión de IGHV3-23 identifica a un subgrupo de pacientes con características clínicas y biológicas específicas, representando un factor de mal pronóstico, en tanto que el gen IGHV3-72 ha sido asociado a

enfermedad altamente estable o indolente. El análisis de nuestra cohorte permitió confirmar lo reportado para IGHV3-23 pero muestra datos contradictorios para la expresión de IGHV3-72. Por otra parte, el gen IGHV1-69, el más frecuentemente representado en la familia VH1, está altamente asociado a un perfil NM y presenta mala evolución clínica.

A nivel molecular, un porcentaje variable de casos presentan receptores denominados estereotipados, caracterizados por el uso de los mismos genes IGHV-D-J, con igual marco de lectura del gen IGHD, más del 60% de homología en la secuencia de aminoácidos de la región HCDR3 (heavy-chain complementary determining región 3) y, a menudo, el uso de una selección restringida de cadena liviana (IGVK/L). Los mismos se reúnen en numerosos subgrupos o clusters (Blood 2007; 109: 259-270). Entre ellos, el subgrupo #2 (IGHV3-21) está asociado a alta prevalencia de deleciones génicas desfavorables en tanto que el subgrupo #4, caracterizado por

el uso de IGHV4-34 e IGK2-30, muestra una baja incidencia de rearrreglos genómicos. Con respecto a la evolución clínica, el subgrupo #1, representado por el uso de IGHV1-5-7, se correlaciona con menor supervivencia respecto de aquellos pacientes con igual rearrreglo pero con secuencias HCDR3 heterogéneas. Igualmente, los pacientes con expresión de IGHV4-39 estereotipado correspondientes al subgrupo #8, se asocian a un curso clínico agresivo, complicado por infecciones recurrentes, transformación a síndrome de Richter y presencia de segundas neoplasias. Por el contrario, el subgrupo #4, presenta baja edad al diagnóstico, curso indolente de la enfermedad, y escaso

requerimiento terapéutico. La presencia de IGHV-NM se relaciona a un riesgo elevado de desarrollo de anemia hemolítica autoinmune, sugiriéndose además que los receptores estereotipados del subgrupo #3 (IGHV1-69 e IGHV4-30) contribuirían a aumentar este riesgo. Concluyendo, el estado mutacional de IGHV, así como el uso de ciertos genes específicos y la presencia de receptores estereotipados resultan de importancia pronóstica en LLC. Asimismo, la existencia de receptores estereotipados sustenta la presencia de estímulos antigénicos específicos o epitopes estructuralmente similares, en el desarrollo y la patogénesis de esta patología.