

Perfiles de expresión génica asociados a la respuesta al tratamiento de inducción en pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda B

Autores: Yulieth Ximena Torres Llanos^{1,5}, Jovanny Zabaleta², Nataly Cruz⁹, Sandra Quijano⁵, Carolina Guzmán³, Iliana de los Reyes³, Ana María Infante⁴, Liliana López^{6,7}, Alba Lucia Combata^{1,8}. **Correo del autor que presentará el trabajo:** yxtorresl@unal.edu.co

Grupos de investigación e Instituciones:

1. Grupo de Investigación en Biología del Cáncer. Instituto Nacional de Cancerología
2. Department of Interdisciplinary Oncology. Louisiana State University Health Sciences Center
3. Departamento de pediatría. Hospital Militar Central
4. Departamento de pediatría. Hospital Universitario San Ignacio
5. Departamento de microbiología. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana.
6. Grupo de Bioinformática y Biología de Sistemas - Universidad Nacional de Colombia
7. Departamento de estadística. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia
8. Departamento de microbiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.
9. Escuela de microbiología. Universidad Industrial de Santander.

Área temática: Genómica, transcriptómica y proteómica funcional

Resumen

Las leucemias linfoides agudas (LLA) son las neoplasias hematológicas más frecuentes en niños. La supervivencia en países desarrollados es mayor al 80%, sin embargo, en Colombia esta cifra no supera el 60%; esta diferencia se relaciona con distintos factores capaces de regular mecanismos de quimiorresistencia, como alteraciones genéticas y epigenéticas. La estadificación de riesgo de recaída incluye la detección de algunas alteraciones genéticas, sin embargo, es necesario identificar un perfil genético que pueda ser una herramienta que mejore la clasificación de riesgo, prediga la respuesta a la quimioterapia de inducción y la supervivencia.

Por lo anterior, se llevó a cabo un estudio descriptivo cuyo objetivo fue identificar genes asociados a la respuesta a la quimioterapia de inducción en pacientes pediátricos con LLA-B.

Entre 2017 y 2021 se recolectaron muestras de médula ósea de 27 pacientes con diagnóstico nuevo de LLA-B. Los blastos fueron separados y purificados de acuerdo con la expresión de CD19 y CD34. El RNA fue extraído, y se cuantificó su

concentración y calidad. El RNA se secuenció a través de la plataforma Illumina, los fragmentos se alinearon y se cuantificaron utilizando Partekflow. Se utilizó DEseq2 para hacer los análisis estadísticos y determinar los genes diferencialmente expresados (GDE) entre los grupos de pacientes.

Se definió la respuesta al tratamiento de inducción mediante citometría de flujo, como enfermedad mínima residual (EMR) positiva (porcentaje de blastos residuales >0.01%) y EMR negativa (porcentaje de blastos residuales <0.01%). De esta manera, se definieron 4 grupos de comparación: respuesta completa (EMR- al día 15 y EMR- al final de inducción), verdaderos no respondedores (EMR+ al día 15, y EMR+ al final de inducción), respondedores y no respondedores al fin de inducción (independientemente de la respuesta al día 15 de inducción). Se escogieron los genes con un $p < 0.05$ y un *foldchange* >2 y <-2 y se hizo un análisis de enriquecimiento para determinar a qué vías de señalización pertenecían.

La primera comparación fue entre los grupos verdaderos respondedores versus los verdaderos no respondedores, encontrándose 153 GDE. Luego, comparamos los pacientes que respondieron o no al final del tratamiento de inducción, en donde se identificaron 140 GDE. Con el fin de determinar los genes que podrían predecir la respuesta, se compararon los GDE de cada subconjunto de pacientes (153 vs 140), encontrándose 57 genes en común. De manera interesante, los 57 genes se asocian con mecanismos de quimiorresistencia (MDR1, FGF2), resistencia a la apoptosis (DR4, FGF2), respuesta de linfocitos T (BTLA, DPP4), vía de señalización FGFR (FGF2, ABI-1) y desarrollo de la demetilasa H3K27 en diferenciación celular (HOXB2, BMI-1). Los pacientes que no responden al tratamiento tienen una sobreexpresión de dichos genes.

En conclusión, se detectaron 57 genes asociados a no respuesta al tratamiento de inducción en pacientes pediátricos con LLA-B. Los genes identificados se asocian a vías de señalización que podrían estar explicando la falla en la respuesta, y podrían servir como posibles predictores de la respuesta al tratamiento de inducción.