

La Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) organiza el 1.º Curso Teórico-Práctico de Estudio Molecular en Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

La interpretación de las alteraciones genéticas aclara el pronóstico de la leucemia linfocítica crónica

- La mutación del gen que codifica la proteína p53 se relaciona, en cualquier neoplasia, con una mayor resistencia a los tratamientos y una disminución de la supervivencia
- La implementación de las técnicas de secuenciación masiva requiere un coste, instalación, mantenimiento y conocimiento especializado
- Los centros de referencia especializados en el estudio de los factores pronósticos en LLC están en Salamanca, Madrid, Barcelona y Valencia

Madrid, 25 de enero de 2022. Las alteraciones genéticas actúan como factores predictivos y pronósticos de la leucemia linfocítica crónica (LLC), y, además, anticipan la posible respuesta al efecto de los tratamientos, especialmente cuando se utiliza quimioinmunoterapia. Estos son algunos de los temas que se incluyen en el 1.º Curso Teórico-Práctico Estudio Molecular en Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), organizado por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), con el patrocinio de Janssen. Las coordinadoras de esta actividad formativa son Lucrecia Yáñez, especialista del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, y Alicia Serrano, del Hospital Clínico Universitario de Valencia. El curso está dividido en sesiones teóricas virtuales y sesiones prácticas presenciales.

Lucrecia Yáñez San Segundo explica que este curso se incluye dentro de las actividades formativas del Grupo Español de Leucemia Linfática Crónica (GELLC). “El objetivo del curso es dar a conocer en mayor profundidad el porqué de los estudios moleculares y genéticos que realizamos en pacientes con LLC, así como las técnicas de laboratorio que se utilizan y su interpretación”.

Los participantes en el curso tienen la oportunidad de conocer la función clínica de la determinación del estado mutacional de IGHV y TP53 en la leucemia linfocítica crónica. En la era de la quimioinmunoterapia, ambas alteraciones actúan como factores predictivos y, a la vez, pronósticos en la LLC. “Actualmente su determinación sigue siendo esencial porque, incluso con las moléculas dirigidas, nos siguen dando mucha información en la actitud terapéutica y la evolución de la enfermedad”, comenta la especialista del Hospital de Valdecilla.

Interpretación de las mutaciones genéticas

Las mutaciones de los genes IGHV y TP53 están relacionadas con el pronóstico y ela respuesta al tratamiento de la enfermedad, como explica Lucrecia Yáñez. “La ausencia de mutaciones en la cadena pesada de las inmunoglobulinas nos indica una célula tumoral más inmadura y, por tanto, con mayor capacidad proliferativa y con mayor inestabilidad genómica. En estos casos, la progresión de la enfermedad es más rápida y, con ciertos tratamientos, la recaída de la enfermedad es más precoz”.

La mutación del gen que codifica la proteína p53 se relaciona, en cualquier neoplasia, con una mayor resistencia al efecto de los tratamientos y disminución de la supervivencia en comparación con los pacientes que no tienen esta alteración.

La ausencia de mutación de la cadena pesada de las inmunoglobulinas se da en el 50% de los pacientes con LLC y es un estado que nunca va a cambiar a lo largo de la evolución de la enfermedad. Por el contrario, el porcentaje de mutaciones de p53 sí es variable y oscila entre un 7-10% en los pacientes previo al primer tratamiento y puede llegar a estar presente en un 40-60% de los pacientes que han recibido varias líneas de tratamiento previo o evolucionan a un síndrome de Richter.

Técnicas disponibles para la identificación de mutaciones

Hasta el momento, la técnica *gold* estándar para llevar a cabo el estudio del estado mutacional de las regiones variables de sus cadenas pesadas (IGHV, por sus siglas en inglés), sigue siendo la secuenciación Sanger, tal y como recomiendan las guías. En cualquier caso, Alicia Serrano comenta que esta técnica tiene sus limitaciones, por lo que muchos grupos de investigación están implementando su estudio con las técnicas de nueva generación, aunque siempre desde el ámbito de la investigación.

En el caso del estudio del gen TP53, desde hace unos años se emplea la NGS, una técnica de mayor profundidad. “La NGS nos abre un campo de resultados desconocidos hasta el momento, ya que nos da la posibilidad de encontrar variantes con muy bajo porcentaje de mutación”, señala la especialista del Clínico de Valencia.

Interpretación y reporte de los resultados

Para realizar una correcta interpretación y reporte de los resultados es necesario hacer “un análisis meticuloso y laborioso, que conlleva tiempo de dedicación”, comenta Alicia Serrano. En el caso del estado mutacional de las IGHV es determinante reportar los reordenamientos clonales detectados, y categorizar los pacientes con LLC según su porcentaje mutacional, en estado mutacional mutado (<98% homología) y no mutado (>98% homología).

Por otra parte, en el caso del estado mutacional del gen TP53, es determinante reportar aquellas variantes que han sido detectadas a un porcentaje de frecuencia alélica por encima del 10% y cuya significación clínica esté ampliamente demostrada y categorizada en patogénica, probablemente patogénica, o de significado incierto.

En la actualidad sigue siendo un paradigma el manejo de las variantes subclonales que se detectan por debajo del 10%, que hasta el momento no deben reportarse en

los informes finales; no obstante, conviene hacer un seguimiento exhaustivo de este tipo de casos para poder controlar la evolución de este componente subclonal.

Según indica Alicia Serrano, esta determinación todavía no está disponible de forma rutinaria en el sistema sanitario público. “Cada vez hay más centros que ya han incorporado en su práctica rutinaria este tipo de técnicas de determinación, pero la implementación de las técnicas de secuenciación masiva conlleva un coste, mantenimiento, instalación y conocimiento adicional que no está al alcance de todos”.

España tiene cuatro centros de referencia especializados en el estudio de los factores pronósticos de la leucemia linfocítica crónica, gracias a la iniciativa del Proyecto RED53. La implementación de las técnicas de secuenciación masiva conlleva un coste, mantenimiento, instalación y conocimiento especializado.

Los cuatro centros de referencia son el Hospital Universitario de Salamanca, liderado por Marcos González; el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid, con José A. García-Marco al frente; el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, con Francesc Bosch y Marta Crespo, y el Hospital Clínico Universitario de Valencia, con María José Terol y Blanca Ferrer.

Sobre la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

La SEHH es una sociedad científica cuyo fin es la promoción, desarrollo y divulgación de la integridad y contenido de la especialidad de Hematología y Hemoterapia en sus aspectos médicos, científicos, organizativos, asistenciales, docentes y de investigación. La hematología como especialidad abarca todos los aspectos relacionados con la fisiología de la sangre y los órganos hematopoyéticos, el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades benignas y malignas de la sangre, el estudio del sistema de hemostasia y coagulación, y todos los aspectos relacionados con la medicina transfusional, incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos y las terapias celulares. La función profesional del hematólogo cubre todas las vertientes del ejercicio de la especialidad.

Con 62 años de historia, la SEHH es hoy día una organización con importante repercusión científica. Muchos de los cerca de 2.800 profesionales que la forman son figuras internacionalmente reconocidas y contribuyen a que la hematología sea una de las partes de la medicina española con más prestigio en el exterior. La Sociedad considera que para una óptima atención de los pacientes es imprescindible contar con acceso a los avances médicos, fomentar la investigación y disponer de especialistas bien formados y altamente cualificados en el manejo de las enfermedades hematológicas.

Para más información y gestión de entrevistas:

Jorge Sánchez Franco

Tel.: 667 675 476

E-mail: comunicacion@sehh.es

Eva Fariña

Tel.: 667 41 41 57

E-mail: eva.farina@sehh.es

Tel.: 91 319 19 98

Web: www.sehh.es

Twitter: [@sehh_es](https://twitter.com/sehh_es)

IG: [@sociedad_espanoladehematologia](https://www.instagram.com/sociedad_espanoladehematologia)

Canal Youtube: [HemoTube](https://www.youtube.com/HemoTube)

LinkedIn: www.linkedin.com/company/sehh/