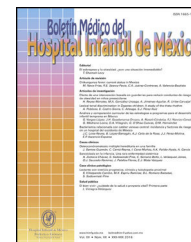




Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica



Silvia Jiménez-Morales^{a,*}, Alfredo Hidalgo-Miranda^a y Julián Ramírez-Bello^b

^a Laboratorio de Genómica del Cáncer, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México

^b Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endocrinas, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México

Recibido el 8 de marzo de 2016; aceptado el 7 de julio de 2016

Disponible en Internet el 27 de enero de 2017

PALABRAS CLAVE

Leucemia aguda
linfoblástica;
Genómica;
Biomarcadores;
Alelos de riesgo;
Farmacogenómica

Resumen En paralelo al proyecto de la secuenciación del genoma humano, se han desarrollado varias plataformas tecnológicas que están permitiendo ganar conocimiento sobre la estructura del genoma de las entidades humanas, así como evaluar su utilidad en el abordaje clínico del paciente. En la leucemia linfoblástica aguda (LLA), el cáncer infantil más común, las herramientas genómicas prometen ser útiles para detectar a los pacientes con alto riesgo de recaída, ya sea al diagnóstico o durante el tratamiento (enfermedad mínima residual), además de que permiten identificar los casos en riesgo de presentar reacciones adversas a los tratamientos antineoplásicos y ofrecer una medicina personalizada con esquemas terapéuticos diseñados a la medida del paciente. Un ejemplo claro de esto último es la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen de la tiopurina metil transferasa (TPMT), donde la presencia de dos alelos nulos (homocigotos o heterocigotos compuestos) indica la necesidad de reducir la dosis de la mercaptopurina hasta en un 90% para evitar efectos tóxicos que pueden conducir a la muerte del paciente.

En esta revisión se proporciona una visión global de la genómica de la LLA, describiendo algunas estrategias que contribuyen a la identificación de biomarcadores con potencial utilidad en la práctica clínica.

© 2017 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sjimenez@inmegen.gob.mx (S. Jiménez-Morales).

KEYWORDS

Acute lymphoblastic leukemia;
Genomics;
Biomarkers;
Risk alleles;
Expression profiles

Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective

Abstract In parallel to the human genome sequencing project, several technological platforms have been developed that let us gain insight into the genome structure of human entities, as well as evaluate their usefulness in the clinical approach of the patient. Thus, in acute lymphoblastic leukemia (ALL), the most common pediatric malignancy, genomic tools promise to be useful to detect patients at high risk of relapse, either at diagnosis or during treatment (minimal residual disease), and they also increase the possibility to identify cases at risk of adverse reactions to chemotherapy. Therefore, the physician could offer patient-tailored therapeutic schemes. A clear example of the useful genomic tools is the identification of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the thiopurine methyl transferase (TPMT) gene, where the presence of two null alleles (homozygous or compound heterozygous) indicates the need to reduce the dose of mercaptopurine by up to 90% to avoid toxic effects which could lead to the death of the patient.

In this review, we provide an overview of the genomic perspective of ALL, describing some strategies that contribute to the identification of biomarkers with potential clinical application. © 2017 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

En México, el cáncer es un problema prioritario de salud pública por su incidencia y alta tasa de mortalidad^{1,2}. Las estimaciones recientes señalan que anualmente se diagnostican de 2600 a 3120 casos de cáncer en menores de 18 años, siendo el primer lugar como causa de mortalidad en niños de cinco a 14 años de edad. Se ha reportado que el 25% de estos casos de cáncer se deben a leucemia linfoblástica aguda (LLA)¹⁻³. Últimamente se han logrado grandes avances en el tratamiento de la LLA, alcanzándose una tasa de curación de hasta el 90%, a diferencia del 10% que se lograba hace 50 años⁴⁻⁶. Por un lado, este éxito se debe al desarrollo científico y tecnológico que ha permitido el mejoramiento de los antibióticos y el establecimiento del diagnóstico oportuno, la detección temprana de clones malignos para identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída, el descubrimiento de agentes antileucémicos más eficientes y el diseño de esquemas terapéuticos más específicos y con reducidos efectos negativos colaterales. Por otro lado, el mayor conocimiento de la biología de la LLA constituye una base fundamental para que en la actualidad se alcancen altas tasas de remisión de los pacientes⁵⁻⁷. A la fecha, el tratamiento de la LLA se establece con base en el riesgo de recaída que tienen los pacientes, el cual se determina principalmente por la edad y el conteo sanguíneo leucocitario (CSL) al diagnóstico, infiltración a otros órganos, inmunofenotipo y la presencia de alteraciones citogenéticas y moleculares. Así, en comparación con los casos de bajo riesgo o estándar, los pacientes con alto riesgo de recaída son tratados con protocolos más agresivos o terapias innovadoras para alcanzar una mayor tasa de curación⁴⁻⁷.

En paralelo al proyecto de la secuenciación del genoma humano, cuyo primer borrador fue publicado en abril de 2001^{8,9}, se han desarrollado varias plataformas tecnológicas que están permitiendo ampliar el conocimiento que se tenía acerca de la estructura del genoma de la LLA, el

transcriptoma de los genes codificantes y no codificantes (miRnoma) y del proteoma de un tejido en un tiempo y momento específico, así como sobre los genes que se relacionan con el metabolismo de los fármacos y la respuesta terapéutica (farmacogenómica). Las herramientas genómicas prometen ser útiles para identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída al diagnóstico y durante el tratamiento (enfermedad mínima residual) y ofrecer una medicina con esquemas terapéuticos diseñados a la medida del paciente.

En esta revisión se ofrece un panorama global de la genómica de la LLA y se mencionan algunos biomarcadores con potencial aplicación en la práctica clínica.

2. Diagnóstico clínico de la LLA

La LLA representa un grupo de entidades oncohematológicas de rápida evolución, clínica y biológicamente heterogéneas, caracterizadas por una proliferación descontrolada de glóbulos blancos inmaduros en la médula ósea (MO) y en la sangre e infiltración de estos a otros tejidos. Los síntomas más comunes incluyen fiebre (causada por la leucemia o por infecciones graves secundarias a la presencia de neutropenia), fatiga, anemia, hemorragias, dolor óseo o articular, petequias y esquimosos^{10,11}. En cuadros clínicos más graves se observa disnea, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías, infiltración al mediastino y al testículo^{7,10,11}.

El diagnóstico diferencial de la LLA se establece con base en las propiedades de tinción citoquímica (negativas a mieloperoxidasas, Sudán negro B, alfa-naftil acetato esterasa) y al inmunofenotipo de las células leucémicas. Hasta hace algunos años, el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) clasificaba a la LLA con base en la morfología de las células leucémicas (subtipo L1, L2 y L3); sin embargo, la clasificación actual se basa en el inmunofenotipo¹¹⁻¹³. La LLA pre-B se caracteriza principalmente por la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas (cIg) y marcadores como

CD79a, CD19, HLA-DR y CD10; la LLA cél-B por expresión de inmunoglobulinas de superficie (slg) y cadenas pesadas μ ; finalmente, la LLA cél-T se caracteriza por la expresión de CD3 citoplasmático, CD7, CD5 o CD2. Además, existe un subgrupo de LLA denominada pre-B transicional, que se caracteriza por la expresión citoplasmática de cadenas pesadas μ en las inmunoglobulinas y una débil expresión de estas cadenas en superficie, sin presencia de cadenas ligeras λ o κ ^{10,11}. Un pequeño grupo (<5%) de casos de LLA son de linaje ambiguo, es decir, expresan marcadores linfoides y mieloides (bifenotípica) o presentan dos poblaciones celulares (bilineal)^{10,13,14}.

2.1. Citogenética y genética molecular

En cuanto a su genética, la LLA es una entidad compleja y heterogénea. Las aneuploidías (hiperdiploidía alta > 50 cromosomas e hipodiploidía < 44 cromosomas) y las translocaciones cromosómicas son las alteraciones genéticas más comúnmente encontradas en este padecimiento. En leucemias pediátricas de linaje de células B, las translocaciones t(12;21) (*TEL-AML1* / *ETV6-RUNX1*), t(1;19) (*E2A-PBX1* / *TCF3-PBX1*) y t(9;22) (*BCR-ABL*) y las fusiones que involucran al gen *MLL* (principalmente *MLL-AF4*) son las anomalías genéticas mejor caracterizadas y de mayor frecuencia. En promedio, *ETV6-RUNX1* se ha reportado en el 25% (rango de 3-45%) de los casos, seguido por *TCF3-PBX1* (13%), *BCR-ABL* (3-5%) y *MLL-AF4* (6.0%)^{7,10,13-15}. En pacientes mexicanos, las primeras tres alteraciones son las más comunes y constituyen alrededor del 17.7 al 28.8% de las anomalías genéticas¹⁶⁻¹⁸, aunque se han descrito frecuencias de *BCR-ABL* de hasta 19% en la población de Veracruz¹⁹. Mientras tanto, los rearrreglos en el gen *MLL* se han reportado en el 1.4% de todos los casos y en el 23% de los pacientes menores de 26 meses^{18,20}. Por otro lado, la LLA cél-T se caracteriza por la presencia de mutaciones en *NOTCH1* (hasta en el 60% de los casos) y rearrreglos en *TLX1-HOX11* (5-10%), *TLX3-HOX11L2* (20%) y otros (tabla 1)^{7,15}.

3. Herramientas genómicas

El conocimiento de las alteraciones genéticas en la LLA ha mejorado favorablemente gracias al constante desarrollo de herramientas tecnológicas que permiten analizar cientos de genes o el genoma completo de cientos de individuos en muy poco tiempo. En esta carrera del conocimiento, las estrategias más útiles han sido los microarreglos de DNA y de expresión, secuenciación masiva (genoma, exoma, transcriptoma, entre otros) y la 5' exonucleasa²¹⁻²⁷.

3.1. Secuenciación masiva o en paralelo

Las técnicas de secuenciación masiva o de siguiente generación (NGS, del inglés *Next Generation Sequencing*) son capaces de secuenciar miles de nucleótidos simultáneamente en una sola reacción, cubriendo ya sea todo el genoma (WGS, del inglés *Whole Genome Sequencing*), solo el exoma, el transcriptoma (genes que se expresan) o un panel de genes seleccionados²¹. El WGS es costoso y puede ser ineficiente en las regiones ricas en GC (principalmente regiones promotoras), pero a diferencia de otros abordajes, ofrece la posibilidad de identificar alteraciones genéticas estructurales como grandes rearrreglos y deleciones/inserciones. Por su parte, el abordaje de secuenciación del exoma es de menor costo que el WGS y es útil para encontrar mutaciones en regiones codificantes. Además, dado que con esta herramienta se puede obtener una amplia cobertura (200X en promedio por genoma haploide), es posible detectar mutaciones en clonas poco representadas, un aspecto de gran relevancia para detectar la enfermedad mínima residual e identificar a pacientes con alto riesgo de recaída^{21,22}.

La secuenciación del transcriptoma involucra el análisis de todos los genes que se expresan (rearrreglos génicos, nuevas isoformas), incluyendo los no codificantes como los pequeños (microRNAs) y largos RNAs (LncRNAs del inglés *long non coding RNA*), entre otros²³. Para la detección de todas las formas de RNA, se expresen o no, la estrategia RNA-seq es la herramienta de NGS estándar más popular actualmente^{21,23}.

Tabla 1 Anormalidades genéticas más frecuentemente detectadas por citogenética y biología molecular en LLA

Linaje	Anormalidades citogenéticas	Genes	Frecuencia %		Pronóstico
			Otras poblaciones (%)	Niños mexicanos (%)	
Células B	Hiperdiploidía		20-30 ^{7,10,13-15}	22.9 ¹⁶ , 8 ⁺¹⁹	Favorable
	Hipodiploidía		5-6 ^{7,10,13-15}	0 ⁺¹⁹	Desfavorable
	t(12;21)(p13;q22)	<i>TEL-AML1</i>	25 ^{7,10,13-15}	7.4-14 ¹⁶⁻¹⁸	Favorable
	t(1;19)(q23;p13)	<i>E2A-PBX1</i>	13 ^{7,10,13-15}	7.1-11.5 ^{17,18}	Desfavorable*
	t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL1</i>	3-5 ^{7,10,13-15}	2-5 ^{17,18} , 19 ⁺¹⁹	Desfavorable
	t(4;11)(q21;q23)	<i>MLL-AF4</i>	6 ^{7,10,13-15}	1.4 ¹⁸	Desfavorable
Células T	9q34	<i>NOTCH1</i>	60 ^{7,15}	11 ⁺⁺¹⁹ , 23 ^{**20}	
	10q24	<i>HOX11</i>	20 ^{7,15}	Se desconoce	Desfavorable

* Identificado en el 50% de los casos mexicanos con riesgo bajo de recaída.

** En niños con LLA < 26 meses.

+ Población de Veracruz.

++ Translocaciones del gen *MLL*, Veracruz.

3.2. Microarreglos de DNA y de expresión

Las plataformas de microarreglos han permitido el análisis de alteraciones cromosómicas estructurales (citogenómica) que no podían detectarse con técnicas citogenéticas convencionales o de citogenética molecular, incluyendo translocaciones cromosómicas, inserciones/deleciones, duplicaciones, etcétera²⁸. Además, han contribuido a la identificación de variantes genéticas que confieren riesgo a padecer leucemia mediante el análisis de miles de variantes de polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP) y variantes en el número de copias de genes relevantes en la hematopoyesis normal y oncogénica^{22,28-30}. Estos abordajes se plantean sin necesidad de una hipótesis, comparan casos con controles y generan un panorama global de la estructura genética de la LLA. Con los microarreglos de DNA, los cuales incluyen miles de alelos y comparan casos con controles, ha sido posible identificar nuevos *loci* asociados a la LLA; sin embargo, una gran limitante es que se requiere de un tamaño grande de muestra para detectar alelos de efecto pequeño, lo cual también resulta costoso.

El estudio de expresión de los genes codificantes y no codificantes mediante microarreglos sólo detecta genes representados con sondas en el arreglo; sin embargo, permite identificar nuevos genes involucrados en la etiopatogénesis de la LLA, inferir rutas de señalización y posibles interacciones entre los genes²³. Desde el punto de vista clínico, este conocimiento ha permitido el descubrimiento de diversos subtipos moleculares de LLA que correlacionan fuertemente con el pronóstico de la enfermedad^{25,31-33}.

3.3. 5' exonucleasa y abordaje de gen candidato

La técnica de abordaje de gen candidato parte de la hipótesis de que ciertos polimorfismos en los genes que participan en los procesos patológicos que caracterizan a la leucemia (proliferación de blastos, linfopenia, leucopenia, plaquetopenia) pueden contribuir al riesgo de padecer la enfermedad, modificar el curso clínico de la misma o influir en la respuesta al tratamiento. Otros genes de interés incluyen a aquellos cuyas variaciones en su secuencia han dado evidencia de asociación con la leucemia en diversas poblaciones, o que se ha demostrado su participación en la oncogénesis hematológica en modelos animales. En el abordaje de gen candidato se compara la frecuencia con la que dichos polimorfismos se presentan en un grupo de individuos afectados con respecto a un grupo de sujetos sanos. Si estas diferencias son estadísticamente significativas, se sugiere que la variante analizada se asocia con la enfermedad en cuestión. Una importante limitante de este abordaje es que se requiere de un grupo grande de pacientes y controles pareados por origen étnico para evitar la obtención de resultados falsos positivos derivados de estratificación poblacional. Sin embargo, es una estrategia que permite identificar genes que tienen un efecto pequeño sobre la enfermedad, además de que es más económica en comparación con otros abordajes. La herramienta genómica más útil para la genotipificación es la técnica de la 5' exonucleasa, la cual permite el análisis de un SNP en cientos de muestras en menos de 2 horas mediante sondas específicas marcadas con fluorocromos^{27,34}.

4. Genómica de la LLA

Aunque las translocaciones cromosómicas son los marcadores de la LLA, las herramientas genómicas han revelado que otras alteraciones altamente recurrentes están involucradas en su patogénesis, evolución, gravedad y respuesta al tratamiento. La naturaleza de las mutaciones incluye cambios de una sola base, deleciones/inserciones (indel), duplicaciones y variaciones en el número de copias (CNVs). Los genes más afectados son los que participan en la diferenciación de linfocitos (*PAX5*, *IKZF1*, *EBF1* y *LMO2*), supresores de tumor y reguladores del ciclo celular (*DKN2A/CDKN2B*, *PTEN* y *RB1*), reguladores de la transcripción y coactivadores (*TBL1XR1*, *ETV6* y *ERG*), entre otros. Asimismo, se ha reportado que existen diferencias en la frecuencia de estas alteraciones entre casos portadores de translocaciones específicas; por ejemplo, en la LLA *BCR-ABL* y *TEL-AML1* positivas, hay más alteraciones adicionales que en las LLA con rearrreglos en *MLL*. Mientras tanto, en la LLA hipodiploide frecuentemente se detectan mutaciones en *IKAROs*, *IKZF2* y en genes involucrados de la ruta de señalización de RAS. El subtipo de LLA sin anomalías citogenéticas se caracteriza por mutaciones en los factores de transcripción ETS^{22,32,35-41}.

4.1. Genes asociados

En la LLA, pocos casos muestran un patrón de herencia mendeliano, donde los genes *TP53*, *PAX5* y *GATA2* son los más reconocidos como responsables de una transmisión autosómica dominante⁴²⁻⁴⁵. Más recientemente y con la identificación de las mutaciones germinales p. L349P y N385fs en *ETV6*, también se observó que la LLA puede presentar un patrón de herencia recesivo. Cabe mencionar que portadores heterocigotos (dos alelos diferentes) para estas mutaciones desarrollaron entidades asociadas a la LLA, como la trombocitopenia y otros tumores sólidos⁴⁶. Sin embargo, la LLA es principalmente de origen multifactorial, con un patrón de herencia complejo, donde polimorfismos de baja penetrancia en genes que participan en la reparación del DNA, en la respuesta a xenobióticos, en el sistema inmunitario y genes reguladores, predisponen al desarrollo de la enfermedad^{47,48}. Un hallazgo interesante en estos estudios es la identificación de SNPs en el intrón 3 de *ARID5B* (del inglés *AT Rich Interactive Domain 5B*) como factores de riesgo para la LLA. De hecho, de las poblaciones analizadas (incluyendo a la mexicana), este es el gen más replicado^{31,48-55}. *ARID5B* codifica un miembro de la familia de proteínas de unión al DNA con un dominio de interacción rico en AT. La proteína forma un complejo desmetilasa de histona H3K9Me2 con dos dedos de zinc de tipo PHD y está involucrada en la adipogénesis, desarrollo hepático y diferenciación de linfocitos B. Se ha reportado que los portadores homocigotos para alelos de riesgo no solo tienen mayor razón de momios (RM), sino que también responden mejor a tratamientos con metrotexato^{30,49-54}.

Otros genes ampliamente estudiados son *IKZF1*, *CEBPE*, *PIP4K2A*, *CDKN2A/CDKN2B*, *TP53* y *GATA3*^{29,37,39,40,45,54-58}. De este último, las variantes rs3824662 y rs3781093 confieren susceptibilidad a LLA en niños, adolescentes y jóvenes adultos, además de que se asocian con la edad al diagnóstico, la presencia de rearrreglos en *CRLF2*, mutaciones en *JAK* y

deleciones en *IKZF1*, genes que influyen directamente la transcripción de *GATA3*^{29,31,38}. Asimismo, se ha reportado que alelos de riesgo en *IKZF* y *CEBPE* distinguen a la LLA de cél-B de la LLA de cél-T⁴¹.

Otros estudios apuntan a que los genes que participan el metabolismo de los hidrocarburos o que tienen un papel potencial en la respuesta inmune innata y adaptativa del hospedero pueden tener relevancia en la etiología de la LLA^{47,59-63}. En el primer grupo se encuentran los citocromos *CYP1A1*, *CYP2D6*, *CYP2E1* y *CYP3A5*, así como *XRCC1*, *GSTP1*, *GSTT1*, *CYP2E1*, *NAT2* y *NQO1*, los cuales también se han asociado con alto riesgo de recaídas tempranas, toxicidad a la quimioterapia, menor resistencia a agentes antineoplásicos y menor sobrevida^{61,63-65}. Algunas asociaciones son dependientes del origen étnico, de interacciones gen-gen, de la edad y del tipo de leucemia. Por ejemplo, el alelo *CYP1A1*2A* confiere riesgo a LLA en niños caucásicos, y este aumenta si el individuo es homocigoto para *CYP1A1*2A* y el genotipo nulo *GSTM1*⁶³. En el segundo grupo están *IL12A*, *HLA-DP*, *HLA-DOA*, *CD28*, *FCGR2*, *GATA3*, *STAT4* y *STAT6*, entre otros⁶². Chang y colaboradores⁶² observaron que el alelo G del rs583911 de *IL12A* confiere una RM de 1.52 para LLA en niños sin importar su origen étnico; sin embargo, el haplotipo *CCGA-IL12* (rs6602398, rs942201, rs791587 y rs706778) incrementa el RM a 9.15 sólo en los niños de ascendencia hispana. Por su parte, el haplotipo *GAC* (rs17769459, rs4853546 y rs1031509) de *STAT4* tiene un efecto diferencial de riesgo en niños hispanos y no hispanos (RM= 2.65 y 0.30, respectivamente).

5. Origen étnico como factor de riesgo

La contribución diferencial de los genes y sus variantes en la etiología de la LLA entre los distintos grupos étnicos es un hallazgo común. Aunque la estratificación poblacional, tamaño de muestra, etc. son factores que podrían influir en este fenómeno, existen cada vez más evidencias de que el fondo genético del paciente, intrínseco a su origen étnico, constituye por sí mismo un factor de riesgo para la enfermedad. Por ejemplo, se ha documentado que las poblaciones nativo-americanas (50.6 casos por millón) tienen mayor prevalencia de LLA en comparación con otras poblaciones (hispana 40.9; caucásica 35.6 y afroamericana 14.8 por millón)⁶⁶⁻⁷¹. Asimismo, la LLA de células T es hasta 1.7 veces mayor en población afroamericana que en el resto de las poblaciones; la fusión *TCF3-PBX1* también está sobre-representada en esta población, mientras que el gen *ETV6-RUNX1* es más común en caucásicos que en hispanos⁷¹. Utilizando marcadores genéticos de ancestría, se reportó que los niños nativo-americanos tienen un mayor riesgo de recaída independientemente de factores pronósticos como edad al diagnóstico, CSL, linaje y subtipo molecular de leucemia⁵⁰.

Por otro lado, los genotipos de *ARID5B* asociados al riesgo de LLA son más frecuentes en poblaciones hispanas en comparación con otros grupos étnicos; adicionalmente, se han identificado variantes específicas para estas poblaciones y para la caucásica (tabla 2)^{29,31,39,40,45,50,54,55,72-76}. El SNP (rs7088318) de *PIP4K2A* asociado al riesgo de LLA también tiene una distribución diferencial entre los diversos grupos étnicos^{31,58}, por lo tanto, los genotipos de riesgo para LLA

en *ARID5B* y *PIP4K2A* parecen ser importantes determinantes raciales en la susceptibilidad a la LLA.

6. Transcriptoma de la LLA

Los estudios de expresión génica de la LLA, además de los análisis de alteraciones en el número de copias en el DNA, han enfatizado la gran heterogeneidad de la enfermedad y han permitido establecer el diagnóstico diferencial e identificar nuevos subtipos de leucemia^{28,33,38,77,78}. Existe un grupo de pacientes *BCR-ABL* negativos (15%) que tienen un perfil de expresión génica similar al que se observa en los portadores de este transcrito quimérico. Este subgrupo tiene un rango de alteraciones genéticas y estructurales de genes que activan el desarrollo linfóide, receptores de citocinas y rutas de señalización de cinasas. Más del 50% de los casos llevan rearrreglos en *CRLF1*, de los cuales cerca de la mitad tienen mutaciones en *JAK38*. Datos recientes revelan la presencia de más de 10 subtipos de LLA pre-B clasificados como hiperdiploides, hipodiploides, *TEL-AML1* positivos, *TCF3-PBX1* positivos, *BCR-ABL* positivos, similar a *BCR-ABL*, rearrreglos en *MLL*, con rearrreglos en *MYC*, con y sin rearrreglos en *CRLF2*, desregulación de *ERG* y con alteraciones en *PAX5*, mismos que difieren en su distribución entre grupos de edad (fig. 1)^{26,32}. De la misma forma, en la LLA de cél-T se han identificado 9 subtipos moleculares de la enfermedad, incluyendo pre-T temprana (12%), con desregulación en *TLX3* (20%), *TAL1* (15-18%), *LMO2* (10%), *TLX1* (7%), positivos a la translocaciones t(10;11) (10%), *MLL-ENL* (2-3%), *NUP214-ABL1* (6%) y t(7;9) (<1%)^{26,32,77}. Cabe recalcar que en un análisis de perfiles de expresión en niños con recaída temprana y tardía, se reportó que la sobreexpresión de *FOXM1*, exonucleasa *NEF-sp*, *BIRC5*, *NCAPH*, *GTSE1*, *CENPM*, *KIAA0101*, *C10orf56*, *BUB1B*, *UBE2V1*, *POLQ* y *TMEM97* son indicadores de recaída, mientras que *PAICS*, *TYMS*, *IMPA2*, *CAD*, *ATIC* y *GART*, correlacionan con recaída tardía^{26,78}.

Los genes que definen los distintos perfiles de expresión en la LLA infantil son útiles en la clasificación de la enfermedad en adultos, particularmente para los casos positivos a las translocaciones t(1;19), t(12;21) y 11q23^{12,78}.

7. Epigenoma de la LLA

En la leucemogénesis, la desregulación epigenética tiene un papel fundamental. Se han descrito distintas señales epigenéticas para los diferentes subtipos de la LLA, donde es muy común encontrar mutaciones en genes que codifican modificadores del epigenoma, los cuales a su vez se asocian con falla terapéutica⁷⁹⁻⁸⁷. La hipometilación global e hipermetilación de islas ricas en CpG de las regiones promotoras de algunos genes son características de las células leucémicas. La hipometilación y la hipermetilación pueden influir en la expresión anormal de genes, promoviendo o regulando la proliferación celular, respectivamente⁸⁶. Los genes comúnmente metilados en LLA incluyen a los que participan en rutas de señalización (*TIE1*, *MOS*, *CAMLG* y *GPRC5C*), regulación del ciclo celular y proliferación (*MCTS1* y *DGKG*), factores y reguladores de la transcripción (*PROP1*, *TAF3*, *H2AFY2*, *ELF5*, *ZBTB16*, *CNOT1* y *TADA2A*) y genes homeóticos (*HOXA5* y *HOXA6*)⁸².

Tabla 2 Ejemplo de polimorfismos que confieren riesgo a padecer leucemia aguda linfoblástica

Gen	Polimorfismo	Caucásico	Afroamericano	Asiático	Hispano	Referencias
<i>ARID5B</i>	rs7089424	1.7 [1.5-1.9], 0.0001	–	NS	2.12 [1.7-2.65], 2.04e ⁻¹¹	53
	rs7090445	–	–	–	2.08 [1.67-2.60], 6.24e ⁻¹¹	50,52
	rs4506592	–	2.1 [1.3-3.3], 0.015	1.4 [1.2-1.7], 2.16e ⁻⁶	0.48 [0.38-0.60], 8.24e ⁻¹	49
	rs10821936	1.8 [1.6 – 2.0], 8.3e ⁻²⁰	1.52 [1.1-2.0]	1.81 [1.4-2.3]	1.8 [1.4 – 2.3], 1.0e ⁻⁶	50,52,50
	rs10821938	1.6 [1.4 – 1.8], 1.4e ⁻¹⁴	–	–	1.8 [1.4 – 2.3], 2.9e ⁻⁶	50
	rs7087125	1.3 [1.7 – 1.5], 9.2e ⁻⁶	–	–	NS	50
	rs2393732	NS	–	–	1.4 [1.0-1.8], 0.12	50
<i>IKZF1</i>	rs7780012	–	–	–	0.50 [0.35-0.71] 0.004	50
	rs11980379	–	–	NS	1.47 [1.7-1.85], 0.01	50,52,55
<i>CEBPE</i>	rs4132601	1.4 [1.1-1.7], <0.001	–	–	1.47 [1.7-1.85], 0.01	
	rs4982731	–	–	–	1.69 [1.37-2.08], 1.15e ⁻⁰⁶	50
	rs10143875	–	–	–	1.67 [1.36-2.07], 1.68e ⁻⁰⁶	50,52
	rs6572981	–	–	NS	0.53 [0.39-0.70], 1.6e ⁻⁰⁵	56
	rs2239629	1.19 [1.11-1.28], 0.01	–	–	0.57 [0.40-0.81], 0.001	
<i>PIP4K2A</i>	rs7088318	1.28 [1.14-1.35], 0.001	1.48 [1.21-1.8], 0.001	1.24 [1.05-1.46], 0.001	1.29 [1.12-1.49], 0.001	58
	rs4748793	1.29 [1.24-1.55], 0.001	NS	NS	1.22 [1.06-1.43], 0.001	
<i>GATA3</i>	rs3824662	1.7 [1.48-2.12], 2.8e ⁻¹⁰	–	–	–	49,57
	rs3781093	1.7 [1.44-2.08], 3.2e ⁻⁹	–	–	–	
<i>CYP1A1</i>	*2A	NS	NS	–	2.70 [1.27–5.74], 0.010	72
	*2B	NS	NS	–	3.28 [1.40–7.69], 0.006	72
	*2C [#]	NS	NS	–	2.47 [1.13–5.38], 0.023	72
<i>MLL</i>	rs525549	NS	–	–	2.84 [1.37-8.18], 0.008 ^a	73
	rs6589664 [#]	0.40 [0.02-0.95], 0.04	–	–	2.32 [1.07-5.03], 0.034 ^b	73
<i>EP300</i>	rs20551	NS	–	–	2.46[1.04-5.83], 0.040 ^c	73
<i>CDKN2B</i>	rs662463	–	1.55 [1.16–2.06], 0.002	–	NS	73
<i>XRCC1</i>	rs Ars399Gln	NS	–	1.72 [1.33, 2.23], 0.0001	NS ⁺	75,76

Efecto en estado homocigoto; NS: resultados no significativos;
a A= 0.005;
b G= 0.02;
c A= 0.02;
+ Estudio en México.

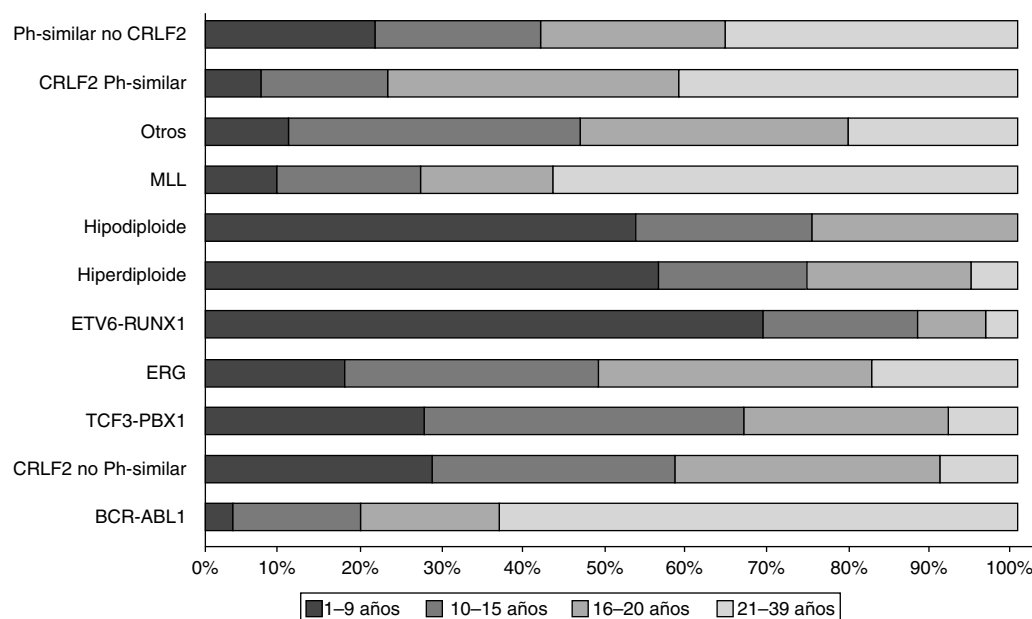


Figura 1 Tipos de leucemia aguda linfoblástica basados en el perfil de expresión génica (análisis del transcriptoma) y su distribución por rangos de edad (modificado de Mullighan CG, 2014. Ref. 15).

Las modificaciones epigenéticas también explican en cierto grado la resistencia al tratamiento antineoplásico⁶⁹. De hecho, se ha sugerido que la resistencia reversible al tratamiento con inhibidores de NOTCH1 en la LLA de célula T es un fenómeno mediado por mecanismos epigenéticos⁷⁹. El uso de fármacos dirigidos a la reversión de patrones de metilación en genes específicos es una alternativa potencial de tratamiento anti-leucémico.

Otro mecanismo epigenético es la acción de los RNAs no codificantes, que juegan un papel fundamental en la biología del cáncer actuando como reguladores epigenéticos, potenciadores y reguladores de la interacción intra e inter cromosómica. En diversos estudios se han detectado los miRNAs que frecuentemente se encuentran desregulados en su expresión: *miR-99*, *-100*, *-125*, *-126*, *-128a/b*, *-146a*, *-155*, *-181a/c*, *-195*, *-198*, *-210*, *-221*, *-223*, *-425-5p*, *-663* y *-708*, entre otros^{81,84-87}. Algunos de ellos se han reportado como indicadores de pronóstico y de respuesta al tratamiento^{79,80}; otros se han asociado con el linaje de las células leucémicas, por ejemplo, *miR-155*, *-128b* y *-210*, los cuales permiten discriminar entre LLA y leucemia mieloide aguda (LMA)^{79,84,85}. La sobreexpresión de *miR-128b* también correlaciona con la LLA *MLL-AF4* positivo⁸⁵. Los perfiles de expresión de los miRNAs permiten discriminar entre los linajes⁸¹ y pueden ser útiles para predecir la respuesta al tratamiento (*miR-10a*, *-33*, *-27a*, etc.) o monitorear la enfermedad después del mismo (tabla 3)⁸⁰⁻⁸⁷.

8. Interacción gen-ambiente

Hasta el momento, existen pocas investigaciones cuyo objetivo sea conocer la interacción entre el genoma y el ambiente como una variable en el desarrollo de la LLA. Los factores ambientales más explorados son la exposición a rayos X, tabaco, pesticidas, insecticidas, pintura, agua clorada y consumo de alcohol^{47,59-61,88-91}. En este aspecto,

los genes mejor estudiados incluyen a los miembros de la familia de los citocromos, *GSTM* y *MDR*. Se ha reportado que los alelos **2A/*2B* de *CYP1A1* incrementan hasta 5 veces más el riesgo a LLA en niños expuestos a pesticidas durante el desarrollo intrauterino y la niñez. Mientras tanto, niños expuestos a altos niveles de triolometanos en el agua potable tienen hasta nueve veces más de riesgo a LLA si son portadores del alelo *CYP2E1*5* o *GSTT1*46*. También se ha documentado que el genotipo nulo *GSTM1* y el alelo *CYP2E1*5* confieren alto riesgo a LLA en niños de madres que consumen alcohol durante el tercer trimestre del embarazo y durante la lactancia⁵⁹. De la misma forma, la ausencia del haplotipo *CGACC* (*-T1761C*, *-G9893A*, *Ex7+A131G*, *C1188T*, *C11599G*) de *CYP1A1* confiere riesgo para LLA en niños que tienen al menos un padre fumador⁸⁸. Haplotipos en *CYP2C8* y *MDR1* (*ABCB1*) fueron identificados como factores de riesgo a LLA en niños hispanos de Estados Unidos expuestos a pintura e insecticidas; el haplotipo *CGC* (*C1236T*, *G2677T/A*, *C3435T*) de *MDR1* se asoció a protección a LLA ante la exposición a insecticidas intradomiciliarios^{89,90}. Recientemente, Lupo y colaboradores⁹¹ sugirieron que el *rs1804742* de la metilen-tetrahidofolato reductasa podría conferir riesgo para tener hijos afectados con LLA en madres con bajo consumo de ácido fólico.

9. La genómica en la clasificación y pronóstico de la LLA

Durante varios años, las características clínicas, citomorfológicas, inmunofenotípicas y moleculares de las células leucémicas han permitido establecer el diagnóstico de la LLA y han contribuido a al diseño de esquemas terapéuticos para mantener el control de la enfermedad. De acuerdo con estas características se valora el riesgo de recaída; los pacientes con bajo riesgo son tratados con terapias menos

Tabla 3 Ejemplos de miRNAs con relevancia clínica potencial y su correlación con el subtipo genómico de la LLA

Biomarcador	Tipo de LLA	MicroRNAs	Subtipo molecular
Diagnóstico	Células B	miR-425-5p, miR-191 y miR-128 miR-146b y miR-126 miR-383, miR-125b, miR-99a y miR-100	<i>E2A-PBX1</i> <i>BCR-ABL1</i> Hiperdiploidía y <i>TEL-AML1</i> <i>MLL-AF4</i> Rearreglos en <i>MLL</i>
		miR-629 miR-196b, miR-17-92 miR-148a, miR-424 y miR-151*	
	Células T	miR-196	
	Linaje mezclado	miR-223 y miR27a miR-210, miR-708 miR-33, miR-215, miR-369-5p, miR-496, miR-518d y miR-599	
Remisión		miR-10a, miR-134, miR-214, miR-484, miR-572, miR-580, miR-624 y miR-627	
Recaída			
Mal pronóstico			
Buen pronóstico			

* Subexpresado.

agresivas, mientras que los tratamientos más agresivos y tóxicos o terapias innovadoras están reservados para los pacientes con alto riesgo de recaída^{9,32,91,92}. La masa inicial de células leucémicas, reflejada por el CSL, edad y presencia de enfermedad extra-medular son factores pronósticos que correlacionan con las probabilidades de sobrevida libre de enfermedad (SLE)⁹². Los niños < 1 año de edad, > 10 años de edad y los que tienen CSL > 50x10⁹/l tienen peor pronóstico que los de menor edad (1-9.99 años) y que presentan CSL <50x10⁹/l. Factores como infiltración al sistema nervioso, involucramiento testicular en varones, trisomía 21 u origen étnico, pueden influir en el pronóstico^{13,93}. Con respecto al inmunofenotipo, la LLA pre-B se asocia con un pronóstico más favorable, mientras que la co-expresión de antígenos mieloides en blastos linfoides (My+ ALL) y el inmunofenotipo cél-T son factores asociados a una menor SLE^{10,39,41}.

La hiperdiploidía, hipodiploidía, presencia de *BCR-ABL*, *TEL-AML1* y alteraciones que involucran al gen *MLL* son las anomalías citogenéticas y moleculares de pronóstico mejor caracterizadas. Se ha observado *in vitro* que la hipodiploidía correlaciona con un SLE menor a 40%, mientras que la hiperdiploidía se asocia con mayor apoptosis y sensibilidad a una gran variedad de agentes quimioterapéuticos, y por ende mejor respuesta al tratamiento. La expresión de *TEL-AML1* en algunas poblaciones es un marcador de buen pronóstico; los casos portadores tienen una SLE de más del 90% a 5 años con protocolos que contienen asparaginasa. Los transcritos quiméricos *BCR-ABL* y *MLL-AF4* están asociados a un mal pronóstico; los pacientes portadores son candidatos para terapias más innovadoras, incluyendo trasplante de MO durante la primera remisión. De hecho, los pacientes portadores de *BCR-ABL* son los que presentan mayores dificultades en el tratamiento porque, a pesar de que un subgrupo de ellos puede ser tratado con un inhibidor de la cinasa (imatinib), el efecto es transitorio y el riesgo de recaída es muy elevado^{10,94-96}.

Se ha realizado un gran esfuerzo para conocer el componente genético de la LLA e identificar todas las lesiones genéticas que contribuyen a la leucemogénesis y a la falla terapéutica. Los estudios de asociación y de secuenciación

del genoma y transcriptoma han mostrado que pacientes con LLA pre-B, *BCR-ABL1* positivos y deleciones en *IKZF1*, tienen una SLE más corta y alto riesgo a recaída⁹⁵; los casos con deleciones en *CDKN2A/B* sin rearrreglos cromosómicos corresponden a subgrupos de pacientes con alto riesgo de falla al tratamiento⁹⁶. La pérdida del gen supresor de tumor *CDKN2A/B* ocurre en más del 40% de los casos de LLA pre-B; por otro lado, el SNP rs3824662 de *GATA3* ha sido asociado con respuesta temprana al tratamiento⁹⁵. Otros genes asociados a recaída son *VPREB1*, *EBF* y *ARID5B*^{50,78}. En este sentido, los SNPs rs7923074 (RM= 1.2), rs10821938 (RM= 1.2), rs4948488 (RM= 1.41), rs2893881 (RM= 1.45) y rs6479778 (RM= 1.48) en *ARID5B* se asocian con el riesgo de recaída en pacientes de origen hispano y caucásico, siendo la población hispana la que presenta una mayor frecuencia de estas variantes⁵⁰. Por otro lado, se ha reportado que la presencia de deleciones y expresión reducida de *MSH6* correlacionan con la resistencia al tratamiento con mercaptopurina y prednisona e indirectamente con recaída⁹⁷.

Dentro del grupo de la LLA cél-T considerado de mal pronóstico, los pacientes portadores de alteraciones que desregulan la expresión de *TLX1* (7%) presentan bajo riesgo de recaída⁹⁷.

Mei y colaboradores⁸⁴ sugieren que los miRNAs también pueden ser útiles como biomarcadores de pronóstico y predictores de sensibilidad al tratamiento. Por ejemplo, la baja expresión de *miR-210* al diagnóstico correlaciona con mayor tasa de recaída o falla a la inducción; cuando es sobreexpresado en las líneas celulares REH y RS4;11, estas son más sensibles al tratamiento con daunorubicina, L-asparaginasa y vincristina.

10. Blancos terapéuticos

La identificación de anomalías cromosómicas en las neoplasias hematológicas ha sido fundamental en el descubrimiento de blancos terapéuticos para el abordaje de la enfermedad. Uno de los primeros éxitos en el tratamiento de la leucemia fue el uso del ácido retinoico en

pacientes con leucemia promielocítica aguda portadores de la t(15,17)(q22;q12) (*PML-RARA*)⁹⁸. Posteriormente, la identificación de un inhibidor de tirosina cinasas (imatinib) permitió tratar de manera eficiente a los pacientes positivos a t(9; 22) (q34, q11) (*BCR-ABL*) con leucemia mieloide crónica y LLA⁹⁹.

Algunos tratamientos se encuentran en fase clínica I, por ejemplo, los inhibidores de JAK (ruxolitinib) en pacientes con rearrreglos en *CRLF2* y mutaciones en *JAK1* y *JAK2*.

La identificación de alteraciones de expresión de genes también ofrece oportunidades para el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos. Por ejemplo, el subtipo de LLA cél-T, que tiene un perfil de expresión parecido al de timocitos normales en estadios tempranos de diferenciación, tiene un pronóstico muy pobre, por lo que se sugiere que estos casos sean tratados con altas dosis de dexametasona⁹⁹. Recientemente se reportó que los genes *TPMT* (mercaptopurina, tioguanina, azatioprina), *CYP2D6* (codeína, tramadol, oxicodeína, amitriptilina, ondansetrón, fluoxetina, paroxetina), *CYP2C19* (clopidogrel) y *SLCO1B1* (simvastatina, potencialmente metotrexato) han sido incluidos en el registro médico electrónico para su implementación clínica, siendo el genotipo de *TPMT* el de mayor relevancia para el tratamiento de los niños con LLA¹⁰⁰⁻¹⁰⁴.

10.1. Gen TPMT

La *TPMT* es una enzima de localización citoplasmática que participa en el metabolismo de los análogos de purinas utilizados en el tratamiento anti-leucémico e inmunosupresor, como la 6-mercaptopurina (6-MP), tioguanina (6-TG) y azatioprina. *TPMT* inactiva a las tiopurinas, por lo que en su ausencia se incrementan los metabolitos activos (nucleótidos de tioguaninas: TGNs) de estos fármacos anti-neoplásicos en las células hematopoyéticas, y con ello se presenta un alto riesgo de hematotoxicidad que pone en peligro la vida del paciente. Actualmente se sabe que las variantes *TPMT* rs180462 (c.238G>A), rs1800460 (c.460G>A) y rs1142345 (c.719A>G) correlacionan con la actividad de la enzima y constituyen factores predictores de toxicidad y efectividad de tratamientos basados en tiopurinas, por lo que tienen un significado clínico importante en el abordaje de la LLA y de otras entidades autoinmunes. Los alelos *TPMT**2, (c.238G>A, Arg80Pro) provocan una reducción de la actividad de la enzima; los pacientes que son heterocigotos para un alelo mutante tienen riesgo intermedio de toxicidad, mientras que los homocigotos y los heterocigotos compuestos muestran una actividad enzimática muy baja o indetectable, y el riesgo de un efecto tóxico es muy alto (fig. 2). Estos pacientes deben ser tratados con dosis más bajas de mercaptopurina para disminuir la toxicidad y no comprometer el tratamiento; se sugiere una reducción del 90% en la dosis en pacientes homocigotos y del 30 hasta el 70% en casos portadores de un solo alelo deficiente¹⁰¹⁻¹⁰³.

11. Tratamientos en fase preclínica

A pesar de los grandes avances en el tratamiento de la LLA, un porcentaje de pacientes aún muere como consecuencia de la enfermedad o de efectos secundarios asociados al

tratamiento. La identificación de nuevos blancos terapéuticos permite el desarrollo de nuevas alternativas de tratamiento: inhibición/inducción de los genes alterados, inmunoterapia, etc¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

En pacientes con LLA que muestran un perfil de expresión parecido a *BCR-ABL* y que son portadores de las fusiones génicas *EBF1-PDGFB* o *NUP214-ABL1*, el tratamiento con imatinib, un inhibidor de *ABL* y de *PDGFB*, se encuentra en fase preclínica de evaluación¹⁰⁵.

La LLA cél-T es una entidad de baja frecuencia y altamente agresiva; los portadores de mutaciones en el gen *NOTCH1* no responden a los tratamientos convencionales y tienen una alta tasa de recaída y mortalidad. Para su tratamiento, se encuentran en desarrollo inhibidores de *NOTCH1* (GSIs), los cuales no han sido llevados a la fase clínica porque existen evidencias experimentales de que las células leucémicas son refractarias al tratamiento con GSIs, un mecanismo probablemente mediado por fenómenos epigenéticos¹⁰⁶.

Otros genes blanco en el tratamiento de la LLA cél-T son *BDR4* y *BCL2*. *BDR4* es una proteína que se encuentra sobre-expresada en esta neoplasia y se ha descrito como un potencial promotor de la expresión de *MYC* y la molécula antiapoptótica *Bcl-2*. De hecho, como alternativa del tratamiento en la LLA cél-T, se propone el uso de inhibidores de *NOTCH1*, *BDR4* y *BCL2* al mismo tiempo¹⁰⁷.

La inmunoterapia como alternativa de tratamiento es de reciente interés; los blancos terapéuticos son los antígenos de superficie de blastos leucémicos. Para ello, se están desarrollando anticuerpos desnudos y no conjugados, inmunoconjugados e inmunotoxinas, receptores de antígenos quiméricos, anticuerpos de cadena única bi-específicos que se acoplan a linfocitos T, entre otros¹⁰⁸.

12. Genómica y LLA en México

La aplicación de las tecnologías genómicas en la investigación de la LLA infantil están sumando una plétora de datos que confirman su complejidad genómica. Además, contribuyen a la detección de biomarcadores que son potencialmente útiles para detectar a los pacientes en riesgo alto a recaída o toxicidad a tratamientos antes de que existan manifestaciones clínicas de la enfermedad. Actualmente, las plataformas de NGS permiten el estudio de grupos de genes que comúnmente están afectados en cáncer y que son portadores de mutaciones "accionables", para las cuales existen tratamientos farmacológicos en fase preclínica (inhibidores de *JAK* en pacientes con rearrreglos en *CRLF2* y mutaciones en *JAK1* y *JAK2*). Los genes afectados pueden ser utilizados como biomarcadores de la enfermedad mínima residual (EMR)^{106,107}.

En México, las investigaciones genómicas en la LLA sugieren a *FLT3*, *DEFA1* y hsa-miRNA-511 como potenciales marcadores de riesgo a recaída o de respuesta a tratamiento³³; no obstante, son datos que deben ser replicados en poblaciones independientes antes de su implementación en el área clínica. Lo que está ampliamente demostrado es que la detección de *BCR-ABL* y la genotipificación de *TPMT* al diagnóstico deben realizarse en todos los niños con LLA, y que la primera opción de tratamiento para portadores de *BCR-ABL* es el mesilato de imatinib en lugar

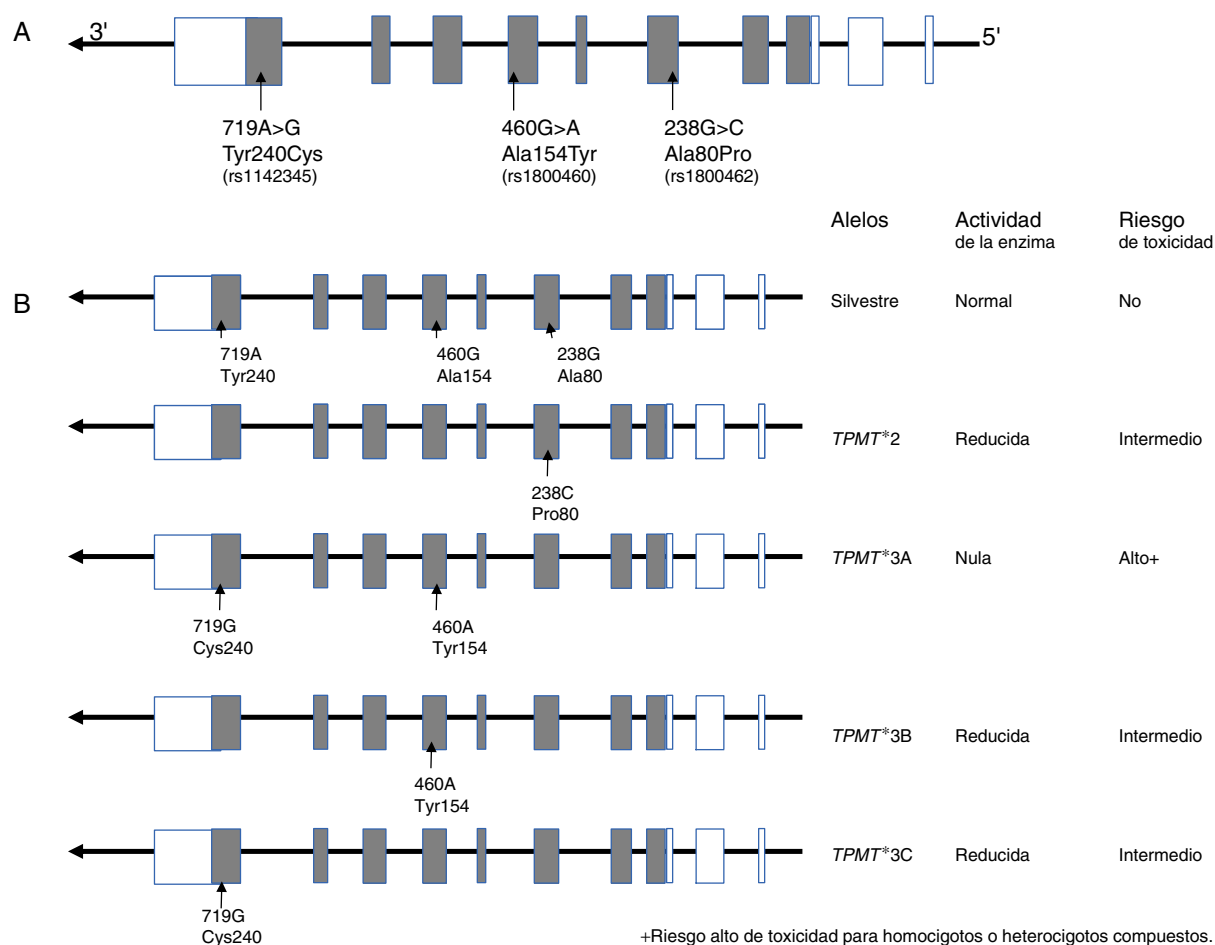


Figura 2 Polimorfismos del gen *TPMT* asociados con hematoxicidad. A) Estructura del gen y localización de los polimorfismos. Los cuadros representan a los exones de región no codificante (blanco) y región codificante (gris); B) Alelos que afectan la actividad de la enzima.

de trasplante de médula ósea^{4,6,102}. En el caso de portadores de uno (heterocigotos) o dos (homocigotos o heterocigotos compuestos) alelos nulos de *TPMT*, que en conjunto son alrededor del 8% de los niños mexicanos con LLA^{109,110}, se debe reducir la dosis de tiopurinas del 30 al 90% para disminuir el riesgo de mielosupresión y potencial muerte de los pacientes⁹⁹⁻¹⁰⁴. Sin embargo, aunque se están haciendo grandes esfuerzos, el uso de ambos biomarcadores en el área clínica es todavía limitado en nuestro país. No estamos lejos de constituirlos como herramientas diagnósticas en el abordaje clínico de los pacientes atendidos en instituciones hospitalarias públicas, pero por el momento, el estudio molecular, en particular la detección de *BCR-ABL* al diagnóstico, está sólo disponible en algunos centros hospitalarios de tercer nivel¹⁶⁻¹⁸. El reto es que médicos e investigadores sumemos esfuerzos para encontrar rutas que faciliten la optimización de los recursos técnicos y de infraestructura para potenciar la traslación de la investigación genómica a una medicina personalizada en los niños mexicanos con LLA.

Las herramientas ómicas han revelado que, además de las alteraciones somáticas adquiridas reconocidas como marcadores de la LLA (aneuploidias, translocaciones como

BCR-ABL, *TEL-AML1*), las variaciones genéticas germinales o heredadas tienen importantes implicaciones en el riesgo a LLA, en la respuesta a medicamentos o en la toxicidad a la terapia antineoplásica. Existen ejemplos claros como el uso del genotipo *TPMT* en el tratamiento de la LLA infantil, pero se requieren más estudios que integren la información genética somática y germinal para predecir el riesgo de recaída de los pacientes y detectar la EMR, con el objetivo final de aplicar este conocimiento y ofrecer un tratamiento oportuno y una medicina personalizada. Así, los estudios genómicos subsecuentes deberán incorporar información clínica, patológica y molecular para identificar los alelos que contribuyen a la malignidad de las entidades humanas.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología 2011. Perfil Epidemiológico de Cáncer en Niños y Adolescentes. Ciudad de México; 2011. pp.155.
2. Rivera-Luna R, Correa-González C, Altamirano-Alvarez E, Sánchez-Zubieta F, Cárdenas-Cardós R, Escamilla-Asian G, et al. Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *Int J Cancer*. 2013;132:1646–50.
3. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos RM, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011;11:355.
4. Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2013;50:185–96.
5. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012;30:1663–9.
6. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28:1467–71.
7. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62:47–60.
8. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409:860–921.
9. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291:1304–51.
10. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:655–74.
11. http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq#section/_1 Último acceso: Junio 2016.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editores. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
13. http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq#section/_22. Último acceso: Junio 2016.
14. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood*. 2000;96:24–33.
15. Mullighan CG. The genomic landscape of acute lymphoblastic leukemia in children and young adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014:174–80.
16. Pérez-Vera P, Montero-Ruiz O, Frías S, Ulloa-Avilés V, Cárdenas-Cardós R, Paredes-Aguilera R, et al. Detection of ETV6 and RUNX1 gene rearrangements using fluorescence in situ hybridization in Mexican patients with acute lymphoblastic leukemia: experience at a single institution. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005;162:140–5.
17. Jiménez-Morales S, Miranda-Peralta E, Saldaña-Alvarez Y, Pérez-Vera P, Paredes-Aguilera R, Rivera-Luna R, et al. BCR-ABL, ETV6-RUNX1 and E2A-PBX1: prevalence of the most common acute lymphoblastic leukemia fusion genes in Mexican patients. *Leuk Res*. 2008;32:1518–22.
18. Bekker-Méndez VC, Miranda-Peralta E, Núñez-Enríquez JC, Olarte-Carrillo I, Guerra-Castillo FX, Pompa-Mera EN, et al. Prevalence of gene rearrangements in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia: a population study-report from the Mexican Interinstitutional Group for the identification of the causes of childhood leukemia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:210560.
19. Verduzco-Rodríguez L, Verduzco-Aguirre HC, López-Araiza B. Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños. *Rev Hematol Mex*. 2012;13:172–6.
20. Daniel-Cravioto A, Gonzalez-Bonilla CR, Mejia-Arangure JM, Perez-Saldivar ML, Fajardo-Gutierrez A, Jimenez-Hernandez E, et al. Genetic rearrangement MLL/AF4 is most frequent in children with acute lymphoblastic leukemias in Mexico City. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1352–60.
21. Rizzo JM, Buck MJ. Key principles and clinical applications of "next-generation" DNA sequencing. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5:887–900.
22. Ma X, Edmonson M, Yergeau D, Muzny DM, Hampton OA, Rusch M, et al. Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun*. 2015;6:6604.
23. Grabherr MG, Haas BJ, Yassour M, Levin JZ, Thompson DA, Amit I, et al. Full-length transcriptome assembly from RNA-Seq data without a reference genome. *Nat Biotechnol*. 2011;29:644–52.
24. Bumgarner R. Overview of DNA microarrays: types, applications, and their future. *Curr Protoc Mol Biol*. 2013;Chapter 22:Unit 22.1.
25. Pei J, Robu V, Feder M, Cheung M, Neumann-Domer E, Talar-chek J, et al. Copy neutral loss of heterozygosity in 20q in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Cancer Genet*. 2014;207:98–102.
26. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, Williams WK, Patel D, Mahfouz R, et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell*. 2002;1:133–43.
27. Watson DE, Li B. TaqMan applications in genetic and molecular toxicology. *Int J Toxicol*. 2005;24:139–45.
28. Korf BR. Integration of genomics into medical practice. *Discov Med*. 2013;16:241–8.
29. Perez-Andreu V, Roberts KG, Harvey RC, Yang W, Cheng C, Pei D, et al. Inherited GATA3 variants are associated with Ph-like childhood acute lymphoblastic leukemia and risk of relapse. *Nat Genet*. 2013;45:1494–8.
30. Walsh KM, de Smith AJ, Welch TC, Smirnov I, Cunningham MJ, Ma X, et al. Genomic ancestry and somatic alterations correlate with age at diagnosis in Hispanic children with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89:721–5.
31. Perez-Andreu V, Roberts KG, Xu H, Smith C, Zhang H, Yang W, et al. A genome-wide association study of susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Blood*. 2015;125:680–6.
32. Mullighan CG, Miller CB, Radtke I, Phillips LA, Dalton J, Ma J, White D, et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature*. 2008;453:110–4.
33. Garza-Veloz I, Martinez-Fierro ML, Jaime-Perez JC, Carrillo-Sanchez K, Ramos-Del Hoyo MG, Lugo Trampe A, et al. Identification of differentially expressed genes associated with prognosis of B acute lymphoblastic leukemia. *Dis Markers*. 2015;2015:828145.
34. Suzuki R, Fukushima H, Noguchi E, Tsuchida M, Kiyokawa N, Koike K, et al. Influence of SLC01B1 polymorphism on maintenance therapy for childhood leukemia. *Pediatr Int*. 2015;57:572–7, doi:10.1111/ped.12682.
35. Martinelli G, Iacobucci I, Storlazzi CT, Vignetti M, Paoloni F, Cilloni D, et al. IKZF1 (Ikaros) deletions in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short disease-free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: a GIMEMA AL WP report. *J Clin Oncol*. 2009;27:5202–7.
36. Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, Collins-Underwood JR, Schulman BA, Phillips LA, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:9414–8.

37. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, Wharton W, Mikhail FM, Carroll AJ, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115:5312–21.
38. Harvey RC, Mullighan CG, Wang X, Dobbin KK, Davidson GS, Bedrick EJ, et al. Identification of novel cluster groups in pediatric high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia with gene expression profiling: correlation with genome-wide DNA copy number alterations, clinical characteristics, and outcome. *Blood*. 2010;116:4874–84.
39. Kuiper RP, Waanders E, van der Velden VH, van Reijmersdal SV, Venkatachalam R, Scheijen B, et al. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. *Leukemia*. 2010;24:1258–64.
40. Virely C, Moulin S, Cobaleda C, Lasgi C, Alberdi A, Soulier J, et al. Haploinsufficiency of the IKZF1 (IKAROS) tumor suppressor gene cooperates with BCR-ABL in a transgenic model of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24:1200–4.
41. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2009;10:147–56.
42. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2013;45:242–52.
43. Shah S, Schrader KA, Waanders E, Timms AE, Vijai J, Miething C, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2013;45:1226–31.
44. Stieglitz E, Loh ML. Genetic predispositions to childhood leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2013;4:270–90.
45. Powell BC, Jiang L, Muzny DM, Trevino LR, Dreyer ZE, Strong LC, et al. Identification of TP53 as an acute lymphocytic leukemia susceptibility gene through exome sequencing. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:E1–3.
46. Topka S, Vijai J, Walsh MF, Jacobs L, Maria A, Villano D, et al. Germline ETV6 mutations confer susceptibility to acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *PLoS Genet*. 2015;11:e1005262.
47. Infante-Rivard C, Krajcinovic M, Labuda D, Sinnett D. Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes. *Epidemiology*. 2002;13:277–81.
48. Brisson GD, Alves LR, Pombo-de-Oliveira MS. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:539.
49. Yang W, Treviño LR, Yang JJ, Scheet P, Pui CH, Evans WE, et al. ARID5B SNP rs10821936 is associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in blacks and contributes to racial differences in leukemia incidence. *Leukemia*. 2010;24:894–6.
50. Xu H, Cheng C, Devidas M, Pei D, Fan Y, Yang W, et al. ARID5B genetic polymorphisms contribute to racial disparities in the incidence and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30:751–7.
51. Xu H, Yang W, Perez-Andreu V, Devidas M, Fan Y, Cheng C, et al. Novel susceptibility variants at 10p12.31-12.2 for childhood acute lymphoblastic leukemia in ethnically diverse populations. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:733–42.
52. Wang Y, Chen J, Li J, Deng J, Rui Y, Lu Q, et al. Association of three polymorphisms in ARID5B, IKZF1 and CEBPE with the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population. *Gene*. 2013;524:203–7.
53. Zeng H, Wang XB, Cui NH, Nam S, Zeng T, Long X. Associations between AT-rich interactive domain 5B gene polymorphisms and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:6211–7.
54. Hsu LI, Chokkalingam AP, Briggs FB, Walsh K, Crouse V, Fu C, et al. Association of genetic variation in IKZF1, ARID5B, and CEBPE and surrogates for early-life infections with the risk of acute lymphoblastic leukemia in Hispanic children. *Cancer Causes Control*. 2015;26:609–19.
55. Rudant J, Orsi L, Bonaventure A, Goujon-Bellec S, Baruchel A, Petit A, et al. ARID5B, IKZF1 and non-genetic factors in the etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia: the ESCALE study. *PLoS One*. 2015;10:e0121348.
56. Wang C, Chen J, Sun H, Sun L, Liu Y. CEBPE polymorphism confers an increased risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 11 case-control studies with 5,639 cases and 10,036 controls. *Ann Hematol*. 2015;94:181–5.
57. Migliorini G, Fiege B, Hosking FJ, Ma Y, Kumar R, Sherborne AL, et al. Variation at 10p12.2 and 10p14 influences risk of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and phenotype. *Blood*. 2013;122:3298–307.
58. Liao F, Yin D, Zhang Y, Hou Q, Zheng Z, Yang L, et al. Association Between PIP4K2A Polymorphisms and Acute Lymphoblastic Leukemia Susceptibility. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3542.
59. Infante-Rivard C, Amre D, Sinnett D. GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms and trihalomethanes in drinking water: effect on childhood leukemia. *Environ Health Perspect*. 2002;110:591–3.
60. Clavel J, Bellec S, Rebouissou S, Ménégau F, Feunteun J, Bonaiti-Pellié C, et al. Childhood leukaemia, polymorphisms of metabolism enzyme genes, and interactions with maternal tobacco, coffee and alcohol consumption during pregnancy. *Eur J Cancer Prev*. 2005;14:531–40.
61. da Silva Silveira V, Canalle R, Scrideli CA, Queiroz RG, Bettiol H, Valera ET, et al. Polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes and DNA repair genes and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2009;33:898–901.
62. Chang JS, Wiemels JL, Chokkalingam AP, Metayer C, Barcellos LF, Hansen HM, et al. Genetic polymorphisms in adaptive immunity genes and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:2152–63.
63. Han F, Tan Y, Cui W, Dong L, Li W. Novel insights into etiologies of leukemia: a HuGE review and meta-analysis of CYP1A1 polymorphisms and leukemia risk. *Am J Epidemiol*. 2013;178:493–507.
64. Vijayakrishnan J, Houlston RS. Candidate gene association studies and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2010;95:1405–14.
65. Zhang H, Liu H, Jiang G. Genetic polymorphisms of XRCC1 and leukemia risk: a meta-analysis of 19 case-control studies. *PLoS One*. 2013;8:e80687.
66. Bhatia S, Sather HN, Heerema NA, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100:1957–64.
67. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. 2008;112:416–32.
68. Chow EJ, Puumala SE, Mueller BA, Carozza SE, Fox EE, Horel S, et al. Childhood cancer in relation to parental race and ethnicity: a 5-state pooled analysis. *Cancer*. 2010;116:3045–53.
69. Dore GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119:34–43.
70. Aldrich MC, Zhang L, Wiemels JL, Ma X, Loh ML, Metayer C, et al. Cytogenetics of Hispanic and White children with acute lymphoblastic leukemia in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:578–81.

71. Lim JY, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2014;120:955–62.
72. Swinney RM, Beuten J, Collier AB 3rd, Chen TT, Winick NJ, Pollock BH, et al. Polymorphisms in CYP1A1 and ethnic-specific susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:1537–42.
73. Piwkham D, Gelfond JA, Rerkamnuaychoke B, Pakakasama S, Rebel VI, Pollock BH, et al. Multilocus association of genetic variants in MLL, CREBBP, EP300, and TOP2A with childhood acute lymphoblastic leukemia in Hispanics from Texas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:1204–12.
74. Hungate EA, Vora SR, Gamazon ER, Moriyama T, Best T, Huler I, et al. A variant at 9p21.3 functionally implicates CDKN2B in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia aetiology. *Nat Commun*. 2016;7:10635.
75. Wang F, Zhao Q, He HR, Zhai YJ, Lu J, Hu HB, et al. The association between XRCC1 Arg399Gln polymorphism and risk of leukemia in different populations: a meta-analysis of case-control studies. *Onco Targets Ther*. 2015;8:3277–87.
76. Meza-Espinoza JP, Peralta-Leal V, Gutierrez-Angulo M, Macias-Gomez N, Ayala-Madrígal ML, Barros-Núñez P, et al. XRCC1 polymorphisms and haplotypes in Mexican patients with acute lymphoblastic leukemia. *Genet Mol Res*. 2009;8:1451–8.
77. Kohlmann A, Schoch C, Schnittger S, Dugas M, Hiddemann W, Kern W, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) gene expression signatures classify an independent cohort of adult ALL patients. *Leukemia*. 2004;18:63–71.
78. Hogan LE, Meyer JA, Yang J, Wang J, Wong N, Yang W, et al. Integrated genomic analysis of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia reveals therapeutic strategies. *Blood*. 2011;118:5218–26.
79. Mi S, Lu J, Sun M, Li Z, Zhang H, Neilly MB, et al. MicroRNA expression signatures accurately discriminate acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:19971–6.
80. Zhang H, Luo XQ, Zhang P, Huang LB, Zheng YS, Wu J, et al. MicroRNA patterns associated with clinical prognostic parameters and CNS relapse prediction in pediatric acute leukemia. *PLoS One*. 2009;4:e7826.
81. Wang Y, Li Z, He C, Wang D, Yuan X, Chen J, et al. MicroRNAs expression signatures are associated with lineage and survival in acute leukemias. *Blood Cells Mol Dis*. 2010;44:191–7.
82. Figueroa ME, Chen SC, Andersson AK, Phillips LA, Li Y, Sotzen J, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*. 2013;123:3099–111.
83. Knoechel B, Roderick JE, Williamson KE, Zhu J, Lohr JG, Cotton MJ, et al. An epigenetic mechanism of resistance to targeted therapy in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2014;46:364–70.
84. Mei Y, Gao C, Wang K, Cui L, Li W, Zhao X, et al. Effect of microRNA-210 on prognosis and response to chemotherapeutic drugs in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci*. 2014;105:463–72.
85. Nemes K, Csóka M, Nagy N, Márk Á, Váradi Z, Dankó T, et al. Expression of certain leukemia/lymphoma related microRNAs and its correlation with prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pathol Oncol Res*. 2015;21:597–604.
86. Musialik E, Bujko M, Kober P, Wypych A, Gawle-Krawczyk K, Matysiak M, et al. Promoter methylation and expression levels of selected hematopoietic genes in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Res*. 2015;50:26–32.
87. Duyu M, Durmaz B, Gunduz C, Vergin C, Yılmaz Karapinar D, Aksoylar S, et al. Prospective evaluation of whole genome microRNA expression profiling in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:967585.
88. Lee KM, Ward MH, Han S, Ahn HS, Kang HJ, Choi HS, et al. Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. *Leuk Res*. 2009;33:250–8.
89. Chokkalingam AP, Metayer C, Scelo GA, Chang JS, Urayama KY, Aldrich MC, et al. Variation in xenobiotic transport and metabolism genes, household chemical exposures, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes Control*. 2012;23:1367–75.
90. Urayama KY, Wiencke JK, Buffler PA, Chokkalingam AP, Metayer C, Wiemels JL. MDR1 gene variants, indoor insecticide exposure, and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:1172–7.
91. Lupo PJ, Dietz DJ, Kamdar KY, Scheurer ME. Gene-environment interactions and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: exploring the role of maternal folate genes and folic Acid fortification. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31:160–8.
92. Martinelli G, Iacobucci I, Papayannidis C, Soverini S. New targets for Ph+ leukaemia therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22:445–54.
93. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editores. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
94. Burmeister T, Gökbüget N, Schwartz S, Fischer L, Hubert D, Sindram A, et al. Clinical features and prognostic implications of TCF3-PBX1 and ETV6-RUNX1 in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010;95:241–6.
95. Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LA, Miller CB, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2009;360:470–80.
96. Coustan-Smith E, Song G, Clark C, Key L, Liu P, Mehrpooya M, et al. New markers for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;117:6267–76.
97. Yang JJ, Bhojwani D, Yang W, Cai X, Stocco G, Crews K, et al. Genome-wide copy number profiling reveals molecular evolution from diagnosis to relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2008;112:4178–83.
98. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 2008;111:2505–15.
99. Druker BJ. Perspectives on the development of imatinib and the future of cancer research. *Nat Med*. 2009;15:1149–52.
100. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arcenci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011;29:551–65.
101. Yang JJ, Bhojwani D. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Methods Mol Biol*. 2013;999:273–84.
102. Hoffman JM, Haidar CE, Wilkinson MR, Crews KR, Baker DK, Kornegay NM, et al. PG4KDS: a model for the clinical implementation of pre-emptive pharmacogenetics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;66C:45–55.
103. Lennard L, Cartwright CS, Wade R, Vora A. Thiopurine dose intensity and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: the influence of thiopurine methyltransferase pharmacogenetics. *Br J Haematol*. 2015;169:228–40.
104. Cheok MH, Pottier N, Kager L, Evans WE. Pharmacogenetics in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2009;46:39–51.
105. Evans WE, Crews KR, Pui C-H. A healthcare system perspective on implementing genomic medicine: pediatric acute lymphoblastic leukemia as a paradigm. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:224–9.
106. Bell GC, Crews KR, Wilkinson MR, Haidar CE, Hicks JK, Baker DK, et al. Development and use of active clinical decision support for preemptive pharmacogenomics. *J Am Med Inform Assoc*. 2014;21:e93–9.

107. Portell CA, Advani AS. Novel targeted therapies in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:737–48.
108. Kebriaei P, Poon ML. Future of therapy in acute lymphoblastic leukemia (ALL)-potential role of immune-based therapies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2015;10:76–85.
109. Moreno-Guerrero SS, Ramírez-Pacheco A, Dorantes-Acosta EM, Medina-Sanson A. Análisis de polimorfismos genéticos de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) en pacientes pediátricos mexicanos con cáncer. *Rev Invest Clin*. 2013;65:156–64.
110. Gutiérrez-Álvarez O, Lares-Asseff I, Galaviz-Hernández C, Reyes-Espinoza EA, Almanza-Reyes H, Sosa-Macías M, et al. Involvement of MTHFR and TPMT genes in susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Mexicans. *Drug Metabol Personal Ther*. 2016;31:41–6.