

# "Identificación de rearrreglos génicos de importancia clínica y sobreexpresión de CRLF2 en la LLA pediátrica"

Flores-E MF,<sup>1</sup> Cervera-T A<sup>2</sup>, Molina-G C<sup>1</sup>, Jiménez-O M<sup>1</sup>, Carrillo-S K<sup>1</sup>, Muñoz-R A<sup>1</sup>, Villegas-T B<sup>1</sup>, Flores-L LL<sup>1</sup>, Mata M<sup>3</sup>, Núñez JC<sup>3</sup>, García-S A<sup>5</sup>, Olaya-V A<sup>5</sup>, Galván-D C<sup>5</sup>, Mejía-A JM<sup>6</sup>, Alaez-V C<sup>1</sup> y miembros del GMIICLI<sup>7</sup>

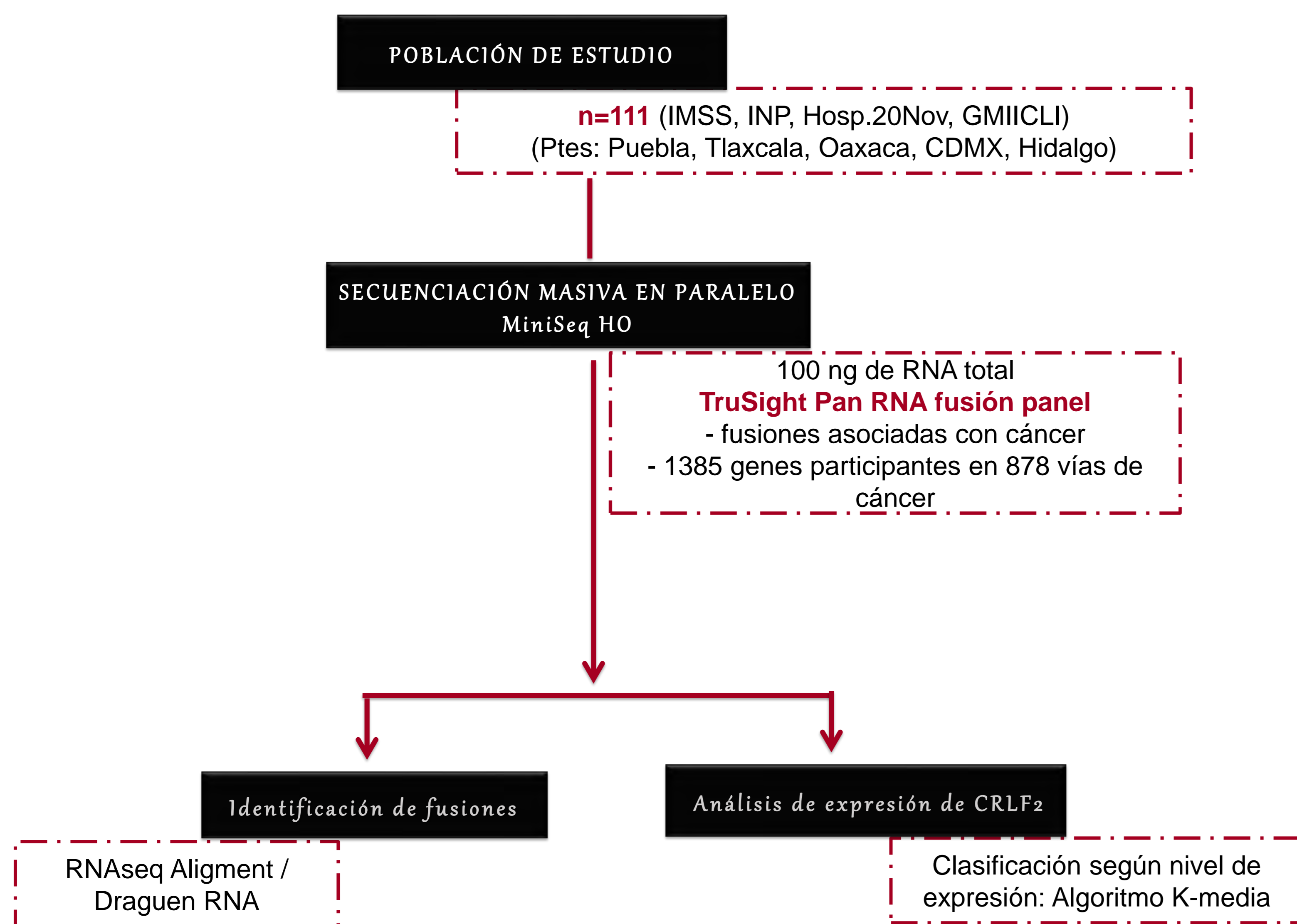
1 Lab. de Diagnóstico Genómico, INMEGEN. 2 Subdirección de Genómica de Poblaciones, INMEGEN. 3 Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, UMAE. CMN SXXI. 4 Servicio de Hematología Pediátrica. Hosp. General Dr. Gaudencio González Garza, CMN La Raza, IMSS. 5 Instituto Nacional de Pediatría. 6 Laboratorio de Genómica del Cáncer, INMEGEN. 7 Grupo Interinstitucional para el estudio de las causas de la leucemia infantil en México

## Antecedentes

El análisis genómico y transcriptómico ha mejorado el entendimiento de la LLA-B pediátrica y revelado la gran variabilidad genética existente. Ciertos reordenamientos genéticos recurrentes son útiles como biomarcadores y permiten refinar la clasificación de riesgo, establecer el pronóstico y ayudar en la selección del tratamiento. Adicionalmente la sobreexpresión de CRLF2, es un biomarcador que facilita la identificación de pacientes con sobreexpresión pudieran tener un fenotipo Ph-like.

El objetivo de este trabajo fue realizar la identificación de los reordenamientos genéticos presentes en un grupo de 111 pacientes con LLA-B, y evaluar los niveles de expresión de CRLF2 a partir de los datos de secuenciación de RNAseq para identificar pacientes con probabilidades de tener la fusión CRLF2/IGH

Figura 1 Metodología empleada



## Resultados y Discusión

La proporción de casos positivos (34%) es mucho mayor a la reportada previamente en pacientes mexicanos con LLA empleando FISH o RT-PCR (Ej. 17.7%, 4 reordenamientos, RT-PCR), esto se debe a la tecnología genómica empleada. En este estudio los resultados se muestran en la Figura 2.

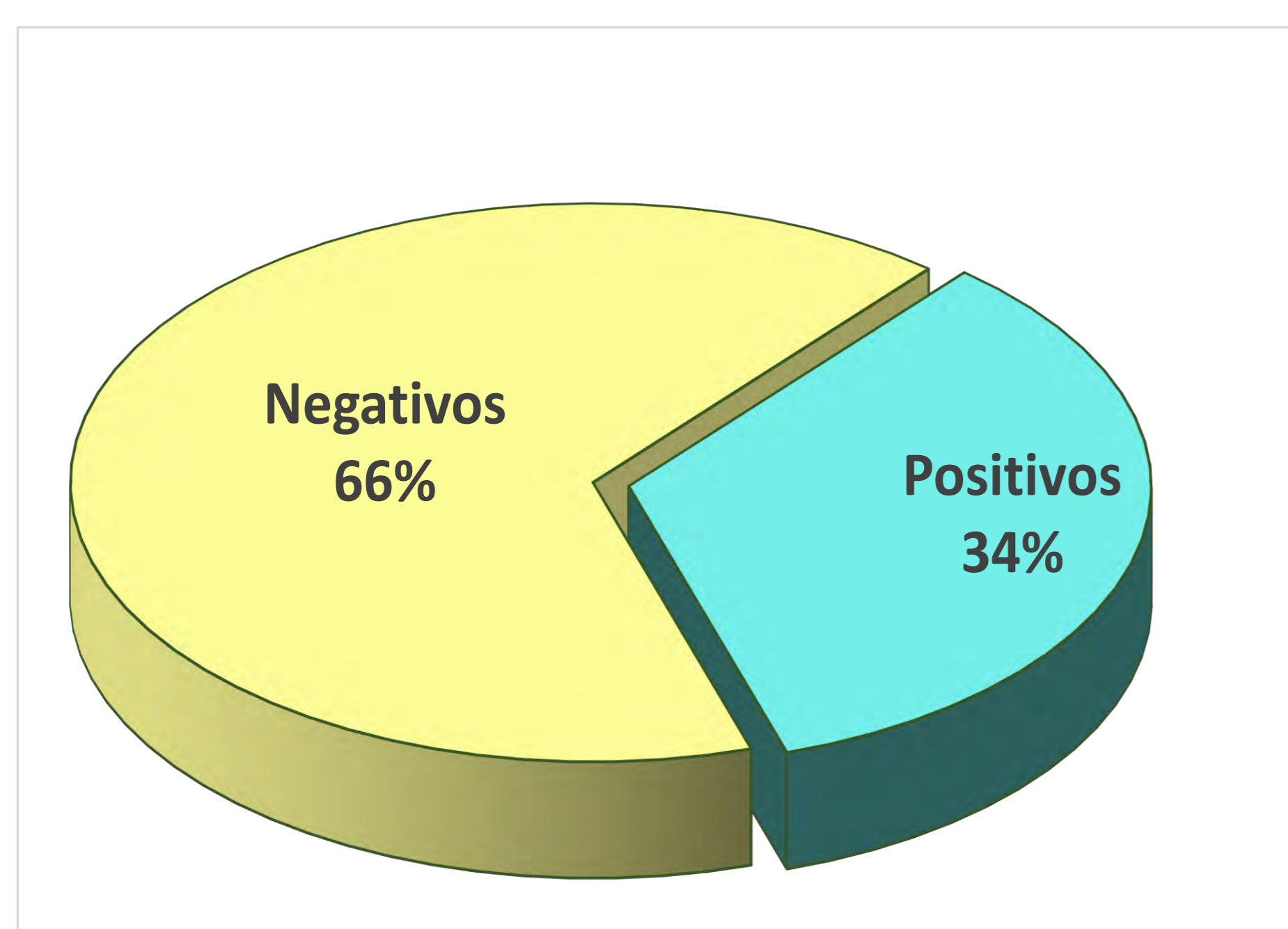


Figura 2. Distribución de casos de acuerdo a la presencia de fusiones

La distribución de los rearrreglos entre los casos positivos y la clasificación de riesgo asociada, se muestran en la Figura 3, Parte A & B. La proporción de ETV6/RUNX1 (18%), asociada a riesgo bajo, es menor que en población caucásica (25-30%) (Figura 3, Parte A). En más del 70% de los casos positivos se identificaron rearrreglos asociados a riesgo intermedio/alto (Figura 3 Parte B). El 13.15% de los casos presenta un rearrreglo asociado al fenotipo Ph/like asociado de mal pronóstico. Esta proporción pudiera estar subestimada ya que no es posible identificar con esta metodología la fusión CRLF2/IGH. Se identificaron 4 fusiones cuyo impacto en el pronóstico se desconoce.

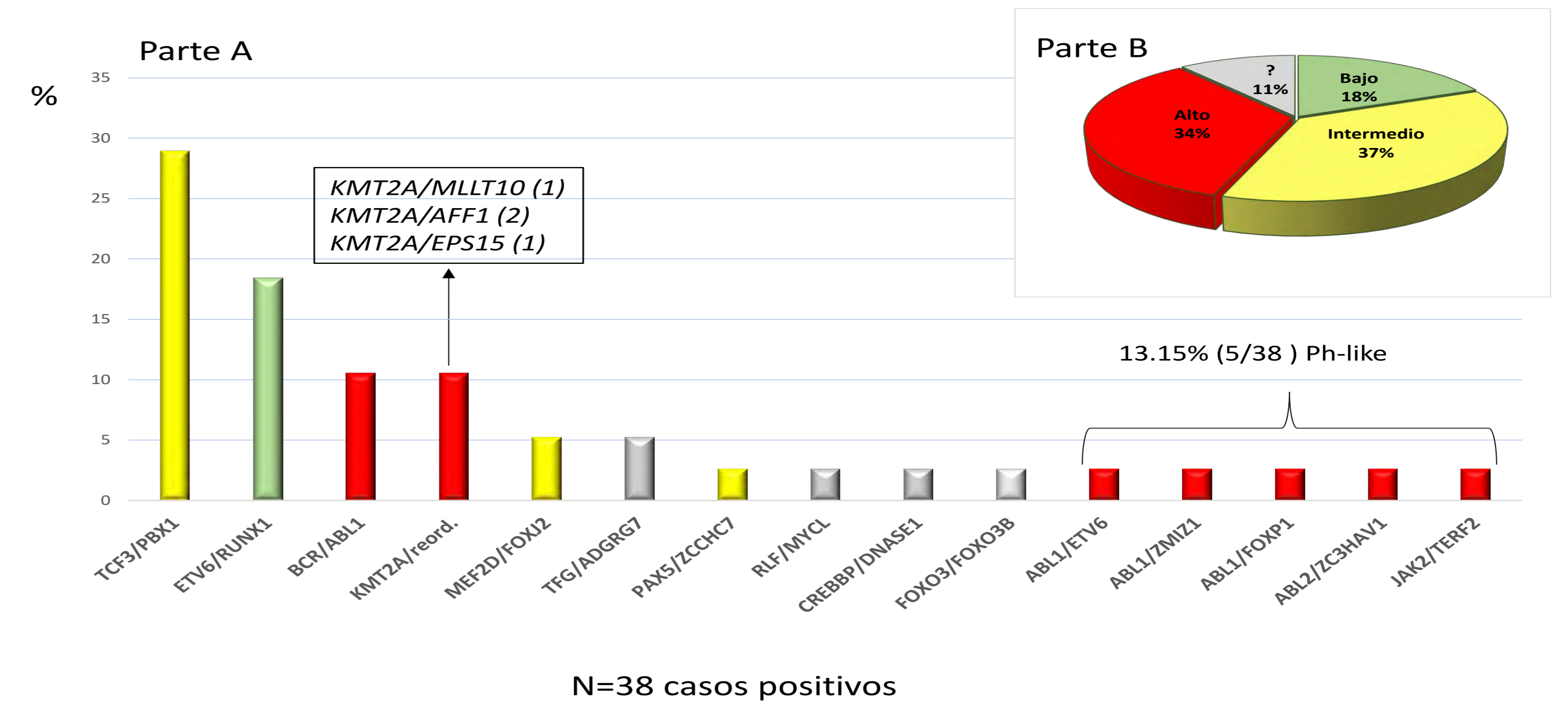
## Referencias

Bekker-Méndez VC, et al. Biomed Res Int. 2014;2014:210560

Agarwal M ET AL. Indian J Hematol Blood Transfus. 2021 Jan;37(1):10-20.

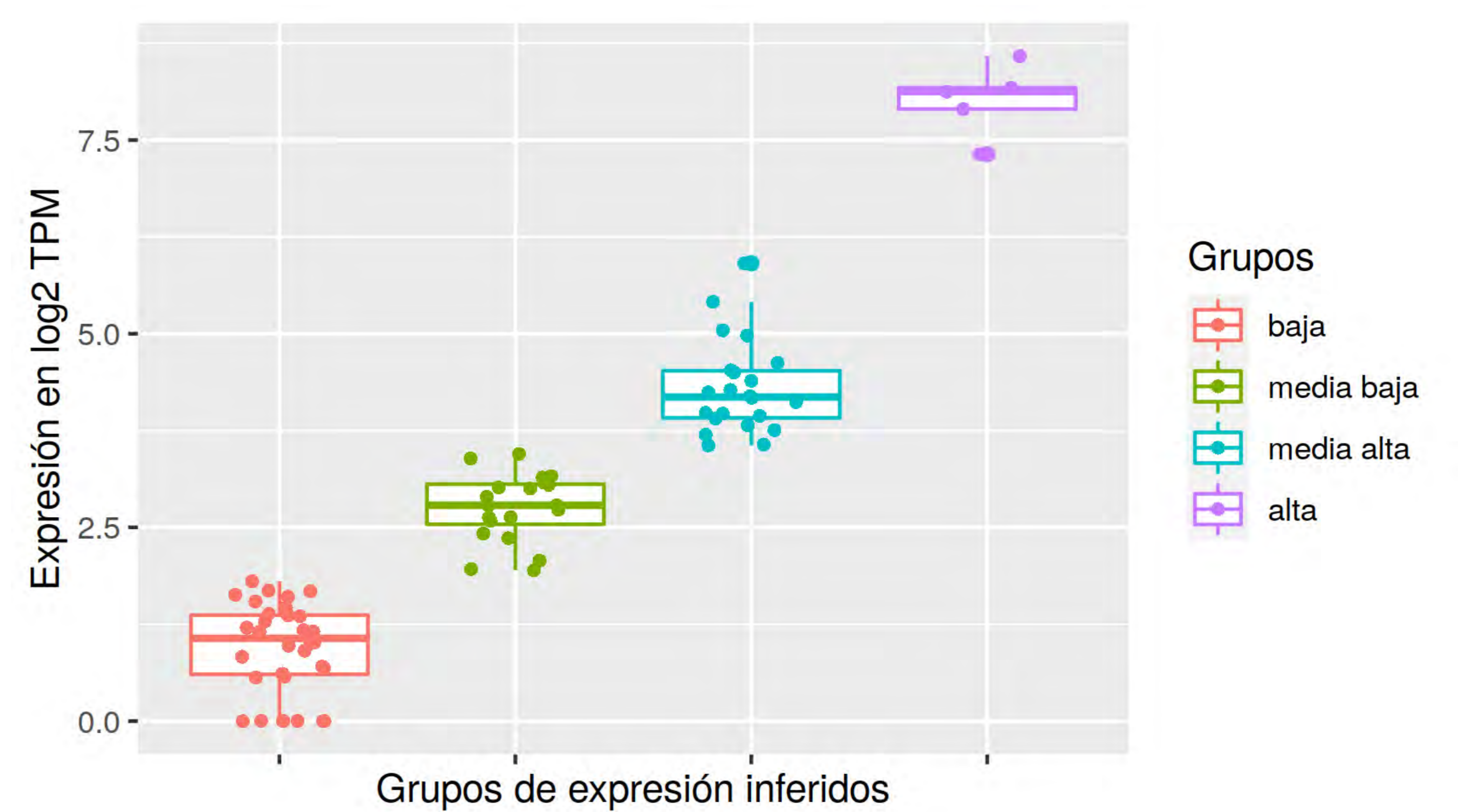
## Resultado y Discusión (Cont.):

Figura 3. Distribución de los rearrreglos identificados entre los casos positivos (Parte A). Clasificación de riesgo considerando al rearrreglo presente (Parte B)



Se agruparon las muestras de acuerdo al nivel de expresión de CRLF2. Los resultados se muestran en la Figura 4. En un paciente del grupo de alta expresión se confirmó la fusión CRLF2/IGH, en otro una mutación en JAK1:p.(Leu783Phe) y en otros la mutación KRAS:p.(Gly13Asp), asociadas a sobreexpresión de CRLF2. Ningún paciente presente la fusión CRLF2/P2RY8

Figura 4 Niveles de expresión del gen CRLF2



Se comparó la expresión diferencial de genes entre las muestras en los extremos de expresión de CRLF2 (baja vs alta). Los resultados se muestran en la Figura 5. Se identificaron 159 genes diferencialmente expresados ( $p < 0.05$ , FDR < 0.1 y expresión media > 50).

Figura 5 Mapa de calor que muestra los genes con la mayor diferencia de expresión entre las muestras con alta sobreexpresión y expresión basal de CRLF2

