



## **INVESTIGACIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

La investigación de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) que la APU apoya se lleva a cabo en Córdoba, por el equipo de investigación del Dr Jose Román Gómez, Presidente de la Asociación Cordobesa para Investigación de la Leucemia Linfoblástica Aguda (ACILA). Los estudios se realizan en instalaciones del Hospital Reina Sofía de Córdoba y en instalaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba. Podéis encontrar una foto en la página web de la APU.

Es un equipo con amplia experiencia que ha desarrollado en los últimos 20 años un sinfín de trabajos, publicaciones y avances en la investigación de la leucemia.

El motivo de apoyar a este equipo fue la recomendación por parte de la doctora Baragaño, oncóloga que trataba a Pablo, ante las preguntas que le hacíamos de cómo poder ayudar de forma activa en la lucha contra el cáncer infantil. La recomendación fue inmediata, y realmente viendo tanto el curriculum del Dr Román como los trabajos desarrollados y avances, podemos considerar que apoyamos a un equipo sólido y con buenas perspectivas de lograr resultados más que positivos.

### **¿Qué es la Leucemia Linfoblástica Aguda?**

La leucemia linfoblástica aguda del niño (también leucemia linfoide aguda o LLA) es un cáncer de la sangre en que, por causas desconocidas, se producen cantidades excesivas de linfocitos inmaduros. Esta enfermedad acostumbra a afectar a niños, pese a que es posible observarla también en adolescentes y adultos jóvenes.

La LLA es la forma más común de leucemia infantil. Su estadística es muy superior a la del Sarcoma de Ewing, presentando entre 35 y 40 nuevos casos por millón de habitantes y año, siendo el cáncer infantil más frecuente. Pese a ello, es una enfermedad rara, sin recursos y sin que sea rentable dedicarle inversión para la investigación.

Hoy día, el 75% de los niños con LLA pueden curarse si se usan tratamientos adaptados a cada grupo de riesgo y situación clínica. La investigación que lleva a cabo el equipo del Dr Román busca obviamente, el 100% de curación.



### ¿Qué se ha estudiado por parte del equipo de investigación?

#### 1.- DESARROLLO Y VALIDACION DE UN INDICE PRONÓSTICO PARA DETERMINAR LA SUPERVIVENCIA DE NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA.

El equipo ha desarrollado un índice de puntuación, de aspectos muy técnicos, en el que teniendo en cuenta datos clínicos y datos genéticos del paciente, es capaz de saber con antelación que niños tendrán una supervivencia elevada a largo plazo (por tanto son candidatos a reducir el tratamiento para que no haya efectos colaterales durante la adolescencia) y que niños no van a responder con la terapia (y por tanto necesitan un tratamiento más agresivo o bien el empleo de otros fármacos).

Esto es ya una rutina, haciéndose este estudio en todos los pacientes de LLA. Podéis imaginar la enorme ventaja de saber con antelación la cantidad de quimioterapia que se puede administrar a un paciente.

Título: Método in Vitro de pronóstico de la supervivencia de enfermos pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

#### 2.- EMPLEO DEL FÁRMACO IMATINIB EN LA RECUPERACIÓN DE LAS RECAÍDAS TRAS UN TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA POR LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

El trasplante de médula ósea es un tratamiento curativo tanto para los niños como los adultos afectados de leucemia mieloide crónica. Sin embargo hasta en un 20-30% de estos pacientes, el trasplante fracasa y reaparece la enfermedad. Hasta ahora el tratamiento para estas recaídas estaba basado en infundir al paciente los linfocitos de su donante, esto es lo que conocemos como el trasplante de médula. Esto era eficaz pero conlleva el riesgo de una enfermedad llamada “del injerto contra huésped”, una especie de rechazo que podía acabar con la vida del paciente. El equipo ha comprobado que el empleo del fármaco “Imatinib” en una recaída, no produce efectos indeseables y es capaz de hacer desaparecer la enfermedad manteniendo perfectamente el trasplante. Los pacientes tratados con este fármaco **se convierten en muy largos supervivientes**.

### ¿Cuáles son los objetivos?

Esto es, en que se está empleando las donaciones de la APU en la actualidad.

El principal proyecto es participar junto con importantes grupos internacionales europeos en la caracterización de los mecanismos epigenéticos (metilación, histonas, microRNAs) de las leucemias, esto es, ver que caracteriza a los genes de un paciente cuando se sufre una leucemia, y elaborar mapas de las alteraciones epigenéticas que conducen a la enfermedad.



Entre los resultados de este proyecto europeo que pueden tener aplicación clínica, destaca:

- La identificación de mejores marcadores para detectar la enfermedad de forma precoz en muestras biológicas.
- Predecir el comportamiento de tumores mediante el estudio de estos marcadores, de forma que se pueda saber si son más o menos agresivos, o si son o no sensibles a la quimioterapia.
- Por último, permitirá detectar genes dianas para una intervención terapéutica y así acercarnos a un tratamiento personalizado de las leucemias.

En resumen, se está estudiando la posibilidad de ver si un niño sufre o no la enfermedad de una forma temprana incluso antes de que dé la cara. Se está estudiando si la medicación será o no efectiva y se está estudiando la forma de alterar un gen o de atacarlo, de forma que esta alteración conduzca a la remisión de la enfermedad.

Visto todo lo anterior, y pese a que el objetivo final es conseguir la detección precoz y la obtención de una medicación fulminante, es necesario ir paso a paso, consiguiendo metas pequeñas, que al final lleven al objetivo final.

**Las metas y objetivos actuales** llevan a trabajos que pretenden determinar alteraciones reversibles en los genes de la leucemia, que nos permitan definir el pronóstico que va a tener dicha leucemia y buscar tratamientos adecuados y personalizados para cada paciente.

Los nombres de los trabajos actuales financiados por la APU son:

- 1.- Desarrollo de un índice pronóstico para la leucemia aguda infantil basado en datos clínicos tradicionales y datos de metilación de los promotores de genes.
- 2.- Papel de la hipometilación de secuencias repetitivas específicas localizadas en la vecindad de oncogenes en la biología y pronóstico de la leucemia aguda.
- 3.- Regulación del factor de pluripotencialidad Lin28 mediante eventos genéticos y epigenéticos del miR9 en la leucemia aguda.
- 4.- Empleo del inhibidor de la deacetilasa de las histonas LBH589 en el tratamiento de la leucemia aguda en un modelo murino.
- 5.- Regulación epigenética de los ARN no codificantes en la leucemia aguda.

Los nombres de los trabajos son difíciles de entender; de hecho yo no los entiendo, por eso no intento explicarlos, pero todos conducen a la descripción de los trabajos que hemos visto.



En fin, amigos, quiero que sepáis que el equipo de investigación de la Leucemia Linfoblástica Aguda está en constante actividad, estudiando, probando y aplicando aquello que puede a los pacientes. Sin vuestra aportación desinteresada esto no sería posible.

¿Cabe mayor satisfacción de utilización de todas nuestras aportaciones?

Atentamente

Mariano Ugarte Romero  
Presidente de la Asociación Pablo Ugarte