

Investigación científica...

“El origen de este tipo de leucemia es prenatal. Vamos a crear un modelo de la enfermedad para conocer el impacto de la alteración genética en su origen y desarrollo”.



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CONTRA
LA LEUCEMIA **JOSEP CARRERAS**

Por un futuro sin leucemia

La leucemia no es una única enfermedad. Aunque se está avanzando y hay varias leucemias curables en un alto número de casos, otras siguen siendo muy difíciles de curar y continúan causando mucho sufrimiento a los pacientes y a sus familias.

La leucemia aguda es el cáncer más frecuente en los niños. Dentro de los subtipos de leucemias los científicos han descrito asociaciones específicas de alteraciones cromosómicas que se utilizan como factor pronóstico y para estratificar los grupos de riesgo, aspecto importante para definir alternativas de tratamiento. En el caso de la leucemia linfoblástica aguda existe un tipo muy poco frecuente que se diagnostica especialmente en lactantes y siempre tiene un diagnóstico fatal. Se trata de la *Leucemia linfoblástica aguda pro B del lactante con translocación t(4;11) (MLL-AF4+)*.

Este es el tipo de leucemia en el cual está centrando sus investigaciones el Dr. Pablo Menéndez, director científico del Campus Clínic-UB del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (IJC). En general, los científicos necesitan generar un “modelo de laboratorio” que reproduzca la enfermedad, bien sea un modelo animal o un modelo celular para estudiar cómo y por qué se desarrolla la enfermedad; es decir, entender los mecanismos celulares y moleculares que subyacen la enfermedad. Comprender el origen y evolución de la enfermedad precede el descubrimiento de posibles nuevos tratamientos.

No obstante, no existe tal modelo para este tipo de leucemia. Por ello, el equipo del Dr. Menéndez utiliza “células madre” -pueden convertirse en cualquier tipo de célula en el cuerpo- para generar modelos que reproduzcan esta leucemia. La idea es crear un modelo de la enfermedad que será de mucha importancia para conocer el impacto de la alteración



Dr. Pablo Menéndez

Licenciado en Bioquímica y Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca, ha desarrollado su interés científico en el campo de la hemato-oncología y el trasplante de células y progenitores hematopoyéticos, siendo un gran especialista en el estudio de la etiología y patogénesis de la leucemia pediátrica. En septiembre de 2013 se incorpora como director de investigación del Campus Clínic-UB del

Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Anteriormente ha sido director del Banco Andaluz de Células Madre de Granada e investigador principal del GENyO (Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica). El Dr. Pablo Menéndez ganó la beca trianual ED Thomas Post-Doctoral Fellowship concedida por la Fundación Josep Carreras en 2006 y actualmente es Profesor ICREA de la Generalitat de Catalunya.

MLL-AF4 en el origen y desarrollo de la enfermedad. Este trabajo es esencial para poder avanzar y comprender las causas y encontrar tratamientos para esta enfermedad desgarradora.

Por ello, hemos querido que el Dr. Menéndez nos explique un poco más sobre sus investigaciones.

Esta investigación se centra en un tipo de leucemia muy concreto y, además, de muy mal pronóstico. ¿Puedes explicarnos a quien afecta y por qué es un tipo de la enfermedad que es difícil de curar?

Afecta a todas las edades pero es especialmente común entre niños menores de 12 meses. Es difícil de curar porque aún no entendemos gran cosa y quedan muchas preguntas sin respuesta. Por ejemplo, no sabemos en qué célula se origina la alteración MLL-AF4, en qué célula es oncogénica MLL-AF4, por qué la latencia es tan corta, que mutaciones adicionales cooperan con MLL-AF4 (el genoma de estos bebés es sorprendentemente estable), por qué un porcentaje alto son resistentes a los glucocorticoides, cosa que no ocurre con otras leucemias agudas de niños, etc. En el fondo, todas estas lagunas se deben en gran medida a que los investigadores, tras 15 años trabajando en ello, aún no hemos sido capaces de reproducir esta leucemia en el laboratorio. Los modelos animales o celulares generados no "reproducen" la enfermedad.

Mucha gente se preguntará ¿por qué un bebé tan pequeño puede desarrollar un cáncer? ¿Sabemos qué ocurre en los genes de un bebé que desarrolla este tipo de leucemia?

Importantes estudios del Prof. Mel Greaves mostraron que el origen de este tipo de leucemia es prenatal dado que la alteración "iniciadora" MLL-AF4 aparece durante el desarrollo del embrión/feto, es decir, *en útero* durante el embarazo. Esto se ha demostrado en estudios con gemelos monocigóticos que desarrollan la misma leucemia con la misma

mutación a nivel del ADN. No sabemos si la mutación aparece en una célula que ambos gemelos han compartido en fases muy tempranas del desarrollo embrionario o en una célula de un gemelo que migra e invade al otro gemelo por circulación, la llamada metástasis trasplacentaria. Sí que conocemos que existen una serie de exposiciones genotóxicas de la madre que inducen la ruptura del gen MLL en el feto/embrión. Lo que no tenemos tan claro es si son necesarias mutaciones secundarias para desarrollar esta leucemia o MLL-AF4 es suficiente.

Es un tipo de leucemia muy poco frecuente. ¿Cuántos casos se dan? ¿Por qué ha escogido investigar sobre esta enfermedad?

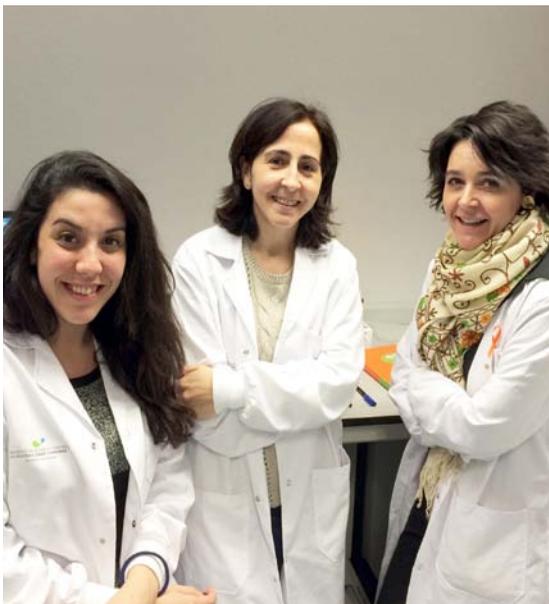
Gracias a Dios es poco frecuente. Es España no creo que haya más de 6-8 diagnósticos al año. He decidido trabajar en ella porque es el ejemplo más claro del binomio desarrollo - cáncer pediátrico. En los casos de cáncer en niños no podemos obviar que "algo ha ido mal" durante el desarrollo embrionario-fetal, es decir, durante el periodo de gestación. Yo no defino esta leucemia como un cáncer sino como una "enfermedad del desarrollo". Todos los procesos celulares, moleculares, genéticos, epigenéticos, etc están fantásticamente regulados como un reloj suizo durante los nueve meses de gestación: desde la fecundación hasta el nacimiento. Es fácil entender que una pérdida de esta regulación implique enfermedad. La tasa de proliferación y la diferenciación celular (las dos propiedades que se alteran conjuntamente en cáncer) son mucho más activas y decisivas en la formación de un bebé desde un cigoto que, a posteriori, en la formación de un individuo adulto a partir del bebé. Por eso en cada fase del desarrollo del individuo tenemos cánceres asociados a tejidos concretos y a ventanas de edad, afectando a tejidos muy activos en cada momento.

¿Qué aporta el Instituto de Investigación Josep Carreras en el panorama actual de la investigación en el campo de las enfermedades hematológicas malignas?

Una apuesta solidaria y generosa, especialmente en los tiempos que corren, por la investigación básica y traslacional en el campo de la hemato-oncología. La investigación es lenta y muchas veces frustrante por no encontrar respuestas a nuestras preguntas. Los esfuerzos invertidos dan fruto en muchas ocasiones a largo plazo. Esta es la visión que debemos tener cuando abordamos cualquier enfermedad.

¿Qué otros proyectos está su equipo llevando a cabo?

Estamos trabajando también en hematopoyesis fisiológica, es decir, conocer cómo se forma la sangre normal y el papel de diferentes genes en distintos



Cristina Prieto, Alejandra Sanjuan y Clara Bueno, miembros del equipo de esta investigación.

estadios de la formación sanguínea. Esto entendemos que es clave para conocer la normalidad de un tejido y en base a la normalidad entender los procesos patológicos a un nivel molecular.

Esta investigación cuenta con el apoyo de la Asociación Española contra el Cáncer y el Instituto de Salud Carlos III/FIS que han aportado 150.000 y 200.000 euros respectivamente. Además, la Fundación Sandra Ibarra ha otorgado a este proyecto la I beca Karactermania dotada con 12.500€. ¡Gracias! ¡Gracias!



Daoiz, junto a su mamá, Sonia, y sus hermanas pequeñas, Carmen y Maitane.

Daoiz va a cumplir 6 años y cuando era sólo un bebé le diagnosticaron leucemia linfoblástica aguda pro B. Sus padres, Oliver y Sonia, quieren compartir este mensaje:

“A Daoiz le diagnosticaron leucemia siendo un bebé de apenas nueve meses, y al poco de iniciar su tratamiento nos enteramos del tipo de enfermedad y del pronóstico que tenía. Si recibir la noticia de su enfermedad fue terrible, enterarnos de su mal pronóstico fue aún peor. Su primer tratamiento fue duro y complicado, primero porque no teníamos mucha información, y segundo porque a la vez teníamos que superar el shock inicial para poder intentar estar a la altura de las circunstancias y aferrarnos a las pocas oportunidades que teníamos. En nuestro afán por intentar comprender la enfermedad y porqué es tan difícil y complicada, bombardeábamos continuamente al equipo médico del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús con cientos de preguntas, e incluso llegamos a contactar con el Dr. Pablo Menéndez. Todos ellos nos atendían siempre con total sinceridad y la mayor de las atenciones, explicándonos cuantas dudas teníamos y con el mayor de los detalles.

*Después de dos trasplantes, el primero autólogo de médula ósea y el segundo de una unidad sangre de cordón umbilical (localizada por REDMO, el registro de donantes de médula gestionado por la Fundación Josep Carreras) el próximo mes de abril Daoiz cumplirá seis años. **Ni su madre ni yo tenemos dudas de que, lo conseguido hasta el momento, ha sido gracias al esfuerzo del equipo médico que ha estado a su lado durante todos estos años y de doctores como Pablo que dedican todo su tiempo y esfuerzo a investigar el origen de las enfermedades y buscar el mejor de los tratamientos posibles.** En nuestro caso, una de las leucemias más complicadas y de peor pronóstico que pueden afectar a personas tan indefensas como son los bebés. Y si sus esfuerzos van de la mano de una Fundación como la de Josep Carreras, estamos convencidos de que muy pronto darán sus frutos y todos los que, de una manera u otra convivimos con esta enfermedad, habremos conseguido otra victoria que nos ayude a ganar la guerra en la que luchamos día a día. Deseamos que los siguientes papás que tengan que recibir noticias como la que en su momento recibimos nosotros, dispongan de más información y de mejores tratamientos, para que puedan afrontarlo con mayor esperanza”.*