

## Definida nueva variable para evaluar pronóstico de leucemia linfática crónica

- El grupo dirigido por Alberto Orfao, catedrático de la Universidad de Salamanca e investigador principal del Centro de Investigación del Cáncer, ha definido una nueva variable para la evaluación del riesgo que tienen algunos pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) de empeorar en su enfermedad.
- Esta nueva variable ha permitido identificar dos subgrupos de pacientes con leucemia linfática crónica y el gen BCR mutado con diferente pronóstico.

Una de las líneas de investigación fundamentales del grupo dirigido por el profesor Alberto Orfao es identificar las variables que permitan realizar diagnóstico precoz de la leucemia. Para ello, se busca determinar cómo se origina la enfermedad e identificar los estímulos del microambiente celular que generan cambios en los linfocitos B. En este contexto, se ha trabajado para determinar la huella molecular y genética que adquieren los linfocitos B con diferentes prototipos del gen BCR, que es el receptor antígeno de los linfocitos B.

La investigación, recientemente publicada, ha definido una nueva variable para la evaluación del riesgo de los pacientes con leucemia linfática crónica de empeorar en su enfermedad. La variable, denominada GS (del inglés *Gravy Score, grand average of hydropathy*), se basa en la medida de la carga neta de una región concreta de aminoácidos del gen BCR. Esta región tiene un papel crítico en el contacto del linfocito B maduro con su microambiente celular.

La ausencia o un bajo número de cambios genéticos en la secuencia del gen BCR del linfocito B patológico se emplea en hematología para poder distinguir un grupo de pacientes de LLC con el curso clínico desfavorable. Esta medida se denomina el estado mutacional del BCR y aunque permite identificar el pronóstico adverso de un subgrupo de pacientes con BCR no mutado, sin embargo, no es capaz de discernir entre el resto de los pacientes (con BCR mutado) aquellos casos con mal pronóstico de los que tienen un curso clínico más favorable, en los que la enfermedad permanece estable durante muchos años. Por tanto, se necesita identificar nuevas variables que permitan realizar un mejor pronóstico de todos los casos, lo que en un futuro se traducirá en un manejo clínico más preciso de los pacientes. En este sentido, la nueva investigación ha permitido definir el parámetro GS que

permite identificar a dos subgrupos de pacientes con leucemia linfática crónica y BCR mutado con diferente pronóstico.

Por tanto, con el objetivo de mejorar la clasificación pronóstica heterogénea de los pacientes de leucemia linfática crónica, se han analizado muestras de 138 pacientes diagnosticados de leucemia linfática crónica sin haber iniciado tratamiento específico de la enfermedad en el momento de recogida de las muestras, y cuyo seguimiento posterior al diagnóstico ha sido de ocho años. En estas muestras, se ha estudiado el índice GS de la región del gen BCR que experimenta más contactos con antígenos del microambiente celular del linfocito B y se ha comparado con el estado mutacional del BCR, junto con otros rasgos clínicos y biológicos determinantes para el desenlace clínico de la enfermedad.

“Para que en la práctica se implemente este hallazgo en el manejo clínico de este subgrupo de leucemia linfática crónica son necesarios más estudios”- puntualiza Arancha Rodríguez-Caballero, primera firmante de este trabajo. Por tanto, se debe profundizar en los mecanismos específicos del gen BCR y su relación con otros marcadores genéticos y moleculares de la enfermedad que expliquen este hallazgo. Esta investigación permite mejorar los criterios de pronóstico, y a medida que avance seguramente permita dar con las claves de los mecanismos activadores existentes en el microambiente del linfocito B que están implicados directamente en su transformación neoplásica y que aceleran la progresión de la enfermedad en este nuevo subgrupo de pacientes identificado.

Este trabajo se ha realizado en el Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC) por el equipo de investigación que el Profesor Alberto Orfao dirige en el contexto de dos proyectos europeos -0639\_IDIAL\_NET\_3\_E (POCTEP) y ECRIN-M3 Accelerator Award Full- en los que colaboran estrechamente investigadores de las Universidades de Coimbra y de Southampton, respectivamente, y con el apoyo de la Asociación Española Contra el Cáncer y la Sociedad Española de Loterías y Apuestas del Estado (SELAE).

Los experimentos se han desarrollado íntegramente en el Centro de Investigación del Cáncer y ha contado con la colaboración de varios servicios de la plataforma de apoyo a la investigación de la Universidad de Salamanca (NUCLEUS). En concreto, el servicio de citometría y separación celular ha realizado la separación de las células patológicas de los pacientes con leucemia linfática crónica, la separación del ADN se ha realizado en el Banco Nacional de ADN (del Instituto de Salud Carlos III y de la Universidad de Salamanca), la obtención de las secuencias de los BCR clonales se llevó a cabo por el servicio de genómica del Centro de Investigación del Cáncer y los análisis bioinformáticos los ha desarrollado el servicio de bioinformática de



Centro de Investigación del Cáncer  
IBMCC - FICUS  
(Universidad de Salamanca-CSIC)  
Campus Miguel de Unamuno  
37007 Salamanca (España)  
Tel.: 923 294720  
[www.cicancer.org](http://www.cicancer.org)

NUCLEUS. Por último, el seguimiento clínico de los pacientes se ha llevado a cabo por el servicio de hematología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, dirigido por el Prof. Marcos González.

Artículo:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.723722/full>