

La prevención de la leucemia infantil es posible

- Investigadores del Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC) en estrecha colaboración con investigadores de St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, TN, USA) y de Novartis Institutes for BioMedical Research (Basel, Switzerland) publican la primera evidencia *in vivo* para prevenir que ratones con predisposición genética para desarrollar leucemia linfoblástica aguda de células B desarrollen dicha enfermedad.
- El tratamiento temporal con el fármaco ruxolitinib mitiga significativamente el riesgo de desarrollar leucemia linfoblástica aguda de células B después de la exposición a la infección.

La leucemia linfoblástica aguda de células B infantil es una enfermedad con efectos devastadores. Por ello, uno de los grandes retos de la investigación es desarrollar el conocimiento que permita prevenir su desarrollo. Los científicos han asumido este desafío hace años y poco a poco se van acercando más a este objetivo. El grupo dirigido por Isidro Sánchez-García, investigador del CSIC, Carolina Vicente, investigadora del centro vinculada al grupo de pediatría clínica IBSAL- Hospital de Salamanca, junto el grupo dirigido por la Dra. Kim Nichols del St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, TN, USA) y el grupo dirigido por el Dr. Andreas Weiss en Novartis Institutes for BioMedical Research (Basel, Switzerland), han proporcionado la primera evidencia, *in vivo*, de que el tratamiento temporal con el fármaco ruxolitinib previene que ratones con predisposición a desarrollar leucemia aguda de células B desarrollen dicha enfermedad.

Se sabe desde hace más de diez años que las alteraciones genéticas en el gen PAX5 predisponen al desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda de células B en un alto porcentaje de los niños portadores de la misma. Sin embargo, esta predisposición genética por sí sola no desencadena la enfermedad. Hoy sabemos que, además de esta alternación inicial, se deben producir otras mutaciones secundarias para que se genere la leucemia. Estudios llevados a cabo por nuestro grupo pusieron de manifiesto que estas mutaciones secundarias se producen en la vía de señalización JAK/STAT. La identificación de estas mutaciones secundarias tiene gran importancia para evitar la progresión de la enfermedad, ya que es muy complicado intervenir en los cambios previos en el gen PAX5 porque se encuentran en la línea germinal, es decir, en los óvulos o espermatozoides de los progenitores. Pero qué ocurre para que aparezcan estas mutaciones secundarias mencionadas

anteriormente, las respuestas se están hallando en estudios preclínicos, es decir, investigando con ratones.

Los estudios preclínicos, es decir, los desarrollados con ratones, han demostrado que el inicio de la leucemia linfoblástica aguda de células B sólo sucede como respuesta a un estrés inmunológico. Esta transformación puede estar provocada por la exposición a determinadas infecciones. En definitiva, la condición previa para el desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda de células B es que el gen PAX5 esté mutado, pero la progresión no se da hasta que se produzca este estrés inmunológico que facilita la aparición de las mutaciones en la vía de señalización JAK/STAT. Por lo tanto, la leucemia infantil podría prevenirse si se evitara que apareciesen las mutaciones secundarias. Teniendo en cuenta estos datos se están buscando estrategias que eviten que esta segunda fase de mutaciones se produzca cuando el organismo esté en contacto con las infecciones que generan el estrés en el sistema inmunitario.

A la luz de los hallazgos mencionados anteriormente, el presente trabajo se ha servido de ratones que ya tiene mutado el gen PAX5. En el momento de exponer estos ratones a la infección, que genera el estrés en el sistema inmunitario, se les ha suministrado de manera transitoria un fármaco (ruxolitinib) que inhibe a JAK1/2 y elimina de manera específica a las células B preleucémicas sin afectar a las células B normales. Los hallazgos han proporcionado la primera evidencia, *in vivo*, de que esta estrategia es capaz de prevenir el desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda de células B. En concreto, de 29 ratones tratados con ruxolitinib solo uno desarrolló leucemia linfoblástica aguda de células B. Sin embargo, cuando se expone a este modelo de ratón a la infección, pero los animales no reciben tratamiento de ruxolitinib, las cifras cambian: de los 34 ratones, ocho desarrollan leucemia linfoblástica aguda de células B.

Este enfoque preventivo podría aplicarse a otros casos de susceptibilidad genética a la leucemia infantil en los que las mutaciones secundarias presentes en los estadios leucémicos guíen la identificación de vulnerabilidades dentro de la población de células B preleucémicas. Además, estos hallazgos respaldan una mayor investigación de los enfoques específicos dirigidos a eliminar a las células B preleucémicas como un medio para prevenir la aparición de B-ALL en el futuro.



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

Los resultados de estas investigaciones han sido publicados en la prestigiosa revista *Cancer Research*, una revista de la *American Association for Cancer Research*. La principal vía de financiación del grupo que dirige el Dr. Isidro Sánchez-García para la realización de dicho proyecto proviene de la Fundación Unoentrecienmil a través del proyecto CUNINA donde también participa el grupo dirigido por el Dr. Manuel Ramírez Orellana del Departamento de Onco-Hematología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. Otras fuentes de financiación del grupo que dirige el Dr. Isidro Sánchez-García provienen de la Agencia Estatal de Investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, de la Conserjería de Educación de la Junta de Castilla y León, y de la de Loterías y Apuestas del Estado a través de la [Asociación Española Contra el Cáncer](#).

Artículo publicado en *Cancer Research*, de la *American Association for Cancer Research*

<https://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2022/02/03/0008-5472.CAN-21-3386>