

Propuesta una definición más restringida de preleucemia infantil

- Investigadores del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca) junto con investigadores del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-Universidad Autónoma de Madrid), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), y Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid postulan un criterio más restringido para determinar qué niños sanos tienen una propensión a desarrollar leucemia linfoblástica aguda de células B.
- Mediante la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos se puede identificar quiénes tienen predisposición a desarrollar leucemia. La tecnología para identificar a los niños con riesgo para desarrollar leucemia linfoblástica aguda ya está disponible, queda por desarrollar las estrategias terapéuticas.
- Si la evolución de la leucemia es un proceso de varios pasos que resulta de la combinación de factores ambientales y genéticos intrínsecos, entonces quizás el desarrollo de la leucemia se pueda prevenir. Para ello se requiere realizar grandes cohortes poblacionales para contar con una gran serie de muestreos longitudinales desde el nacimiento.

La presencia de una célula premaligna latente es una característica común de muchos tipos de leucemias humanas, investigar por qué y cómo se desarrollan estas células que no son malignas pero que pueden acabar siéndolo es crucial para desarrollar programas de diagnóstico precoz o prevención de la enfermedad. La leucemia linfoblástica aguda de células B infantil (LLA-B) es la principal causa de muerte relacionada con enfermedades en niños en países desarrollados y es un tipo de leucemia que tiene presencia de células premalignas. El término preleucemia se empezó a emplear para referirse a niños sanos con una predisposición a desarrollar leucemia. En los últimos años, nuestra comprensión del término preleucemia ha evolucionado, gracias a la aparición de nuevas tecnologías se pueden detectar reordenamientos genómicos (cambios en los genes) somáticos en niños por lo demás "normales".

El grupo dirigido por [Isidro Sánchez-García](#), profesor de investigación del CSIC en el Centro de Investigación del Cáncer, junto con el Dr. César Cobaleda, investigador del Centro de

Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-Universidad Autónoma de Madrid), la Dra. Carolina Vicente-Dueñas, investigadora del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), y el Dr. Manuel Ramírez Orellana, médico oncólogo-pediátrico del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid proponen restringir el concepto de preleucemia, porque plantean que quizá no es del todo correcto considerar que la predisposición pueda definirse por la presencia de una alteración genética que portan estos niños sin tener en cuenta el contexto celular donde está presente.

Hoy en día se tienen en cuenta determinados cambios genéticos en células maduras de la sangre para identificar a aquellos niños que tienen mayor predisposición a desarrollar leucemia. Estas mutaciones están presentes en el 5% de la población infantil y la mayoría de ellos no desarrollará nunca leucemia linfoblástica aguda de células B. Por esa razón, en este trabajo se postula que no es del todo correcto el uso que se está dando al concepto de preleucemia, ya que la presencia de alteraciones genéticas potencialmente predisponentes a la leucemia es mucho más común que la incidencia final de LLA-B. De hecho, se pueden tener lesiones genéticas que predisponen a la leucemia y afortunadamente tener un desarrollo de células de la sangre normal. La razón para acotar el concepto de preleucemia se basa en las evidencias científicas que apuntan a que realmente se puede identificar con más precisión esa célula preleucémica cuando las mutaciones somáticas se hallan en las células madre (en los progenitores hematopoyéticos), es decir, no en las células maduras, sino en las células inmaduras que forman las células de la sangre. Por tanto, teniendo en cuenta estos criterios más restrictivos, las mutaciones en la línea germinal en genes clave de desarrollo de células B también se pueden describir como preleucémicas. Los niños con este tipo de mutaciones de la línea germinal pueden denominarse preleucémicos porque la mutación está presente en todas las células hematopoyéticas, lo que garantiza que la célula iniciadora de la leucemia se vea afectada por la mutación y tenga una mayor incidencia de evolución en LLA-B.

Las llamadas células madre o progenitores hematopoyéticos a partir de las cuales se generan las células de la sangre se originan y desarrollan en la médula ósea presente en las cavidades de los huesos. Saber en qué compartimento celular ocurren estos cambios (estos reordenamientos) en los niños afectados sí es un requisito importante para la prevención de la LLA-B.

Aunque los casos no son frecuentes, los progenitores mutados pueden comportarse como verdaderas células preleucémicas y adquirir una o más mutaciones secundarias y transformarse en células leucémicas. Señala Isidro Sánchez-García: "[En nuestro grupo de investigación hemos demostrado](#) en modelos de ratón que el estrés inmunitario

desencadena en las células preleucémicas la adquisición de sucesivas mutaciones y algunos casos acaban desarrollando leucemia, pero aún queda por demostrar por qué unos evolucionan a leucemia y otros no. Para ello, se necesita desarrollar una metodología nueva para demostrar por qué el estrés inmunitario está detrás del desarrollo de células preleucémicas a leucémicas e identificar así qué población tiene más riesgo de desarrollar la enfermedad”.

Hay muchos patógenos potenciales con los que los niños (y los ratones experimentales) podrían entrar en contacto y que estén vinculados con la mutación secundaria que transforma a las células preleucémicas; sin embargo, hasta el momento no ha sido posible identificar un agente infeccioso específico responsable de desencadenar el desarrollo de LLA-B; más bien, parece que la leucemia surge debido a la exposición a una secuencia de infecciones que desencadenan respuestas inmunitarias.

Varios estudios de las últimas décadas han demostrado que determinadas mutaciones surgen en el útero. Mediante la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos se puede identificar quienes tienen predisposición a desarrollar leucemia. La tecnología para identificar a los niños con riesgo para desarrollar leucemia linfoblástica aguda ya está disponible. Se trata de un método de detección llamado GIPFEL que utiliza ADN genómico permite detectar en la sangre del cordón umbilical de recién nacidos sanos una traslocación (tipo de mutación) con una frecuencia del 5%. Por tanto, señala Isidro Sánchez García, “es necesario determinar quiénes y en qué etapa estos niños portadores de estos genes que predisponen a la leucemia son verdaderamente preleucémicos y necesitan terapia profiláctica”.

Ahora, se están recapitulando en ratones estas primeras etapas de predisposición a la leucemia, así como su progresión por exposición al estrés inmunológico y, por lo tanto, tenemos las herramientas para desarrollar nuevas estrategias para la prevención de leucemia linfoblástica aguda de células B en niños con riesgo.

La detección de la presencia de anomalías genéticas en la sangre del cordón permite un primer nivel de detección de los niños que necesitan un seguimiento más estrecho. Esta identificación debería ir acompañada de enfoques preventivos personalizados para evitar la progresión de la enfermedad. Estos exámenes solo pueden realizarse con protocolos éticos adecuados; además, se debería realizar una evaluación cuidadosa para sopesar las posibles implicaciones psicológicas que tendría el poder identificar la predisposición preleucémica en la población general (teniendo en cuenta que sólo un pequeño porcentaje de los niños con predisposición desarrollará la LLA-B).



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

El desafío en la investigación para desarrollar estas medidas preventivas es comprender ahora cómo las diferentes alteraciones genéticas contribuyen al desarrollo de la LLA-B. Para ello, más allá del uso de modelos animales adecuados, es fundamental una correcta identificación de los “verdaderos” portadores de preleucemia con los criterios anteriormente indicados. Es crucial conseguir las grandes cohortes poblacionales necesarias que permitan contar con una gran serie de muestreos longitudinales desde el nacimiento. Dado que la predisposición genética a las condiciones preleucémicas no se limita a leucemia LLA-B, sino que está presente en otros tipos de tumores, los resultados de estos estudios podrían tener amplias implicaciones tanto para la práctica clínica como para la salud pública. Los resultados de estas investigaciones han sido publicados en la prestigiosa revista *Trends in Cancer*. La principal vía de financiación de los grupos para la realización de dicho proyecto proviene de la [Fundación Unoentrecienmil a través del proyecto](#) CUNINA. Otras fuentes de financiación 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 Loterías y Apuestas del Estado a través de la Asociación Española Contra el Cáncer.

Más información en: Trends in Cancer, Cell Press

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405803322001522?dgcid=author>