



La pista para anticiparse a la leucemia

Investigadores del Centro del Cáncer de Salamanca definen un criterio más restringido para determinar qué niños sanos tienen una propensión a desarrollar esta enfermedad / Estos resultados apoyan un modelo diferente para explicar la etiología de esta dolencia

PÁGINAS 2 Y 3



> SALAMANCA

La pista para anticiparse a la leucemia infantil

El CIC define un criterio más restringido para determinar qué niños sanos tienen una propensión a desarrollar esta enfermedad. Por **E. Lera**

La detección precoz es el mejor camino para curar el cáncer. Comprender cómo funciona ayuda a conocer sus puntos fuertes y, sobre todo, sus debilidades. De esta forma, los investigadores pueden diseñar estrategias para exterminarlas con éxito. Un paso de gigante clave para una dolencia que llega como un zarpazo a la vida de los más pequeños y sus familias. Arrebata sueños con pensamientos que bombardean una y otra vez con ese duro trago en el que no falta la quimioterapia, el aislamiento, las idas y venidas al hospital, los dolores...

Acabar con esa etapa es fundamental para la comunidad científica que ha trazado una hoja de ruta donde la anticipación es el mejor salvavidas para curar este tipo de enfermedades. En este sentido, investigadores del Centro del Cáncer de Salamanca han definido un criterio más restringido para determinar qué niños sanos tienen una propensión a desarrollar leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B), la principal causa de muerte relacionada con enfermedad en los pequeños de los países desarrollados.

En este punto, el profesor del CSIC Isidro Sánchez-García expone que es una enfermedad heterogénea de variada etiología molecular, pero, en la mayoría de los casos, presenta una etapa preleucémica latente donde está presente un

evento genético iniciador, si bien el cáncer no se desarrolla. «Se estima que este evento genético clínicamente silencioso está presente en más del 5% de la población infantil sana. A pesar de esto, la mayoría de los niños con clones preleucémicos nunca desarrollarán esta enfermedad», apunta.

Por tanto, añade que podría no ser acertado considerar a todos estos portadores como niños con 'preleucemia', ya que la presencia de alteraciones genéticas que predisponen a la leucemia es mucho más frecuente que su incidencia final. La razón principal, según comenta Sánchez-García, es que la existencia de lesiones genéticas que predisponen a la leucemia en los progenitores hematopoyéticos de los niños es compatible con el desarrollo hematopoyético normal y, de hecho, el desarrollo normal es lo que sucede en la mayoría de los casos.

Aun así, con baja frecuencia, comenta, los progenitores mutados pueden comportarse como verdaderas células preleucémicas y adquirir una o más mutaciones y transformarse en blastos leucémicos en toda regla. En esta línea, estudios recientes han demostrado que diferentes tipos de estrés que actúan sobre el sistema inmunitario pueden promover la evolución clonal de células preleucémicas en una fracción de portadores predispuestos a la leucemia.



Una investigadora en las instalaciones del Centro del Cáncer de Salamanca. R. GRÁFICO: ENRIQUE CARRASCAL

No obstante, tal y como sostiene el profesor del CSIC, aún no está claro cómo el estrés inmunitario desencadena la adquisición de las sucesivas mutaciones específicamente en las células preleucémicas. «Teniendo en cuenta todos estos factores, se deduce que, si la evolución de la leucemia es un proceso de varios pasos que resulta de

la combinación de factores ambientales y genéticos intrínsecos, entonces quizá su desarrollo se pueda prevenir».

Un camino largo en el que el equipo de Sánchez-García tiene mucho que decir. ¿Por qué? La agresividad del tratamiento y sus efectos secundarios junto con el hecho de que en un 20% de niños

no se logra curar y recaen, son dos razones de peso para trabajar en el entendimiento de su etiología. «El descubrir cómo se desarrolla la leucemia o cualquier enfermedad te brinda la posibilidad de poder prevenirla antes de que aparezca, e incluso erradicarla, y este es nuestro gran objetivo», insiste.

Una meta ambiciosa en la que



llevan muchos capítulos escritos y recorridos. Hace ya cinco años este grupo salmantino demostró que la exposición a las infecciones comunes puede desencadenar la aparición de la leucemia en individuos con susceptibilidad genética. Este hallazgo tan espectacular nos brindó por primera vez la posibilidad de desgranar si la exposición a la

infección inducía el segundo evento génico necesario para la aparición de la leucemia o, por el contrario, la exposición a la infección simplemente facilitaba la propagación de una célula transformada que existía previamente.

Sus trabajos han confirmado que la exposición a la infección es quien induce el segundo evento génico, haciendo teóricamente posible la prevención de esta. «Mediante el estudio con ratones que tienen predisposición genética para desarrollar este tipo de leucemia, nuestro grupo ha buscado comprender por qué a pesar de tener esta predisposición no todos los individuos desarrollan la enfermedad».

«Cómo lo han descifrado? Explica que, analizando el microbioma de ratones con esta predisposición genética, han demostrado que el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda en ratones con predisposición genética a la misma está más relacionado con una falta de microbiota comensal que con una presencia de bacterias específicas. «Así, cuando eliminamos el microbioma normal en nuestros ratones con predisposición genética, la incidencia de la leucemia se dispara en los ratones genéticamente predispuestos, incluso en ausencia de estímulos infecciosos e independientes de las células T. Además, a través de esta investigación hemos identificado que la predisposición genética de estos modelos de ratón da forma a un microbioma intestinal distinto», detalla Isidro Sánchez-García.

Estos resultados son «muy importantes», ya que, por un lado, apoyan un modelo diferente para explicar la etiología de la leucemia infantil y, por otro, son «muy esperanzadores», puesto que indican que la prevención de este tipo de leucemia infantil es posible y, por consiguiente, su erradicación también.

Un proyecto que representa una investigación pionera a nivel internacional, cuyo planteamiento, según celebra Sánchez-García, es el primero en el mundo que combina la búsqueda de susceptibilidades a

la leucemia con la posibilidad de prevenirla. «Los modelos de enfermedad de leucemia infantil previos sostenían que la generación del segundo evento génico ocurría al azar. Si este fuera el caso, la leucemia infantil no se podría prevenir». Sin embargo, destaca que el modelo previo estaba basado en estudios llevados a cabo utilizando aproximaciones experimentales que no tienen utilidad para entender el cáncer humano (uso de líneas celulares y empleo de *xenografts*), algo que su grupo siempre ha defendido. Por el contrario, este equipo ha utilizado modelos experimentales donde la enfermedad surge de manera espontánea al igual que sucede en la leucemia que aparece en niños.

Los próximos pasos son, adelantar, seguir escudriñando la etiología de la leucemia infantil. Y es que hace ya siete años este equipo salmantino publicó la demostración de que la exposición a las infecciones comunes puede desencadenar la aparición de la leucemia en individuos con susceptibilidad genética. «Ahora que ya sabemos que el cáncer más frecuente de los niños se puede prevenir, estamos dedicando todos nuestros esfuerzos a prevenirlo. Se necesita más investigación para comprender mejor la leucemia y cómo funcionan los tratamientos que estamos desarrollando. Un paso futuro importante es determinar cuánto tiempo los niños con una mutación heredada necesitarán tratamiento para prevenir la leucemia. Nuestro equipo también quiere explorar un enfoque similar para prevenir otros cánceres hereditarios, incluidos otros subtipos de leucemia infantil que presentan células premalignas».

Este trabajo es, a su juicio, «el primer grano de esperanza» de una intervención médica para prevenir las formas hereditarias de leucemia u otros tipos de cáncer hereditarios en general y a ello dedicarán todos sus esfuerzos. Para alcanzar este objetivo, afirma, necesitarán muchos recursos y esperar y confiar en que puedan conseguirlos.

ISIDRO SÁNCHEZ-GARCÍA / PROFESOR DE INVESTIGACIÓN DEL CSIC

«Es muy importante que los beneficiarios de la administración sean los grupos de investigación»

Isidro Sánchez García, profesor de investigación del CSIC, asegura que «sería muy importante que los beneficiarios directos del 100% de los esfuerzos que hace la administración regional sean los grupos de investigación, ya que cualquier ayuda que se dé a los centros e instituciones de investigación nunca se usa para facilitar la investigación de excelencia».

Una idea a la que se suma, a su juicio, que la excelencia en ciencia, como en cualquier actividad de la vida, es transitoria, por lo que el sistema debe velar por mantener la estructura piramidal. Pone como ejemplo que la mayoría de los investigadores en activo en España no se formaron en grupos de excelencia. «Si se destruye la ciencia piramidal, se destruirá la cantera». También es clave, agrega, que los servicios de investigación, creados con subvenciones, no fuesen unidades de negocio con ánimo de lucro.

Para Isidro Sánchez-García crear y potenciar centros de investigación punteros es el mejor

camino para posicionarse como referente. «En España hay algunos ejemplos de centros punteros y estoy seguro de que hay gente de bien en la Administración de Castilla y León que intenta potenciarlos. Sin embargo, también sé que hay gente más interesada en aparentar ser pionero que en conseguirlo realmente, y este es el gran lastre de nuestras instituciones», lamenta para, a renglón seguido, subrayar que en la Comunidad hay grupos de investigación muy buenos que consiguen grandes resultados debido a un gran esfuerzo individual y a todas las dificultades a las que se tienen que enfrentar en los centros donde trabajan.

«La sociedad siempre ha valorado, respetado y apreciado el talento y la innovación, y esto es una garantía frente a esos responsables de instituciones que están más interesados en aparentar ser excelentes que en trabajar día a día para conseguirlo, ya que a la sociedad se la puede confundir un tiempo, pero no todo el tiempo», zanja Sánchez-García.



Isidro Sánchez-García, profesor de investigación del CSIC.