



Avanzar en la investigación de la leucemia infantil



El cáncer infantil es poco prevalente, tiene un origen prenatal y una etiología y patogénesis diferencial con respecto al cáncer adulto. La leucemia linfoblástica pro-B del lactante es un tumor infantil incurable a día de hoy.

✓ OBJETIVO

Mínimo: 10.000 €
Óptimo: 25.000 €

✓ UBICACIÓN

Barcelona





Descripción

La leucemia linfoblástica infantil con mutación MLL-AF4 presenta una supervivencia global a 5 años menor del 20%. Además, la supervivencia libre de morbilidad es del 0%.



¿Qué está ocurriendo?

El cáncer infantil es poco prevalente y por eso los recursos que se destinan a investigar el cómo y el porqué del cáncer pediátrico son escasos. Además, la financiación y esfuerzo por parte de empresas farmacéuticas en nuevos tratamientos dirigidos de forma específica contra el cáncer pediátrico es marginal dado que el número de pacientes es muy inferior al número de casos adultos con cáncer de mama o colon.

Muchos tumores pediátricos son de buen pronóstico. Sin embargo, otros muchos presentan un pronóstico fatal. Uno de estos es la leucemia linfoblástica infantil con mutación MLL-AF4 que presenta una supervivencia global a 5 años menor del 20%. Además, la supervivencia libre de morbilidad es del 0%.

La causa de este pronóstico tan desfavorable es que no conocemos el origen de la célula que se vuelve oncogénica ni las mutaciones epi(genéticas) responsables de la agresividad de la enfermedad. Dentro de esta agresividad cabe destacar que es muy común en estos bebés que las células tumorales infiltran el sistema nervioso central (cerebro).



¿Por qué?

El cáncer pediátrico es diferente al cáncer adulto en muchos aspectos etiológicos y fisiopatológicos. Lo consideramos, de hecho, una enfermedad del desarrollo. En ningún momento de nuestras vidas crecemos al nivel que lo hacemos durante la gestación (50-55 cm) y durante el primer año de vida (15-20 cm). Es, por tanto, fácil de entender que en estas fases iniciales del desarrollo humano todos los procesos fisiológicos y la homeostasis sanguínea han estar regulados a la perfección.

La leucemia linfoblástica infantil con mutación MLL-AF4 se diagnostica en niños durante el primer año de vida. Esta latencia tan corta tiene un origen en “uteró” pues se ha descrito que en el 100% de los bebés



esta mutación está presente en el momento del nacimiento lo que demuestra que esta mutación se origina durante la fase de gestación. Aún así, desconocemos si existen otras alteraciones o insultos genéticos o epigenéticos que acontecen pronto post el nacimiento y que aceleran la enfermedad.

Dos de las razones que pensamos subyacen la biología de esta enfermedad son: (i) altos niveles de exposición fetal a bioflavonoides durante el desarrollo prenatal y (ii) en infecciones retrasadas. En el primer caso, se conoce que los bioflavonoides, que están presentes en muchos alimentos cotidianos, actúan de inhibidores de unas enzimas llamadas topoisomerasas (reparan el ADN). Al estar inhibidas, estas enzimas dejan de hacer su función correctamente y no reparan los daños genéticos, en concreto no reparan las rupturas en el gen MLL lo que conlleva a su fusión con otro gen conocido como AF4, resultando la proteína quimérica MLL-AF4 que es el evento oncogénico que inicia esta leucemia infantil. Por otro lado, las infecciones en el primer año de vida son cruciales para modular el sistema inmune. Cuando un niño que porta la fusión MLL-AF4 presenta un retraso importante en infecciones cotidianas lo que puede suceder es que la infección tardía sea reconocida por el sistema inmune de una forma desmesurada lo que hace que se originen expansiones oligoclonales de linfocitos y otras células inmunes. Esto puede resultar en la expansión clonal de una célula que porta la mutación, y así en se desencadena el cáncer.



¿Y ahora qué podemos hacer?

Podemos y debemos investigar en el origen celular y genético de esta leucemia. Pero también debemos en paralelo tratar de encontrar fórmulas para frenar la morbilidad de estos niños. Una propuesta es conocer qué célula dentro de todas las cancerígenas es la responsable de iniciar y alimentar la infiltración (metástasis) en el sistema nervioso central (cerebro, meninges, líquido cefalorraquídeo, etc). Esta es una de las causas principales del sufrimiento de estos niños y de los altos niveles de tratamiento agresivo que reciben; todo ello subyace el fatal pronóstico.



PRECIPITANDO ¿A qué se dedicará tu aportación?

Con esta financiación intentaremos descifrar mediante el uso de modelos in vivo (trasplante en ratones) si las células tumorales que expresan la molécula NG2 son las responsables de la infiltración del sistema nervioso central. Esto es importante ya que representa una de las consecuencias más mortales en estos bebés.



Con 10.000 Euros podemos costear el coste de animalario para 5 meses. Cada jaula de 4 ratones nos cuesta 42 Euros al mes. Cada acondicionamiento (irradiación) de los ratones nos cuesta 240 Euros. Cada experimento necesita de 30 ratones (8 jaulas) y dura 6 meses (tiempo necesario para que los ratones desarrollen la leucemia). Por tanto, 240 Euros + (45 Euros x 8 jaulas x 5 meses) = 2040 Euros por experimento. 2040 Euros x 5 experimentos = 10.200 Euros

Con 25.000 Euros podemos costear el coste de animalario prácticamente para todo un año. El cálculo es el mismo que el indicado arriba pero para 12 meses.

Toda financiación que supere esta cifra nos ayudaría a costear el análisis anatómico-patológico de las meninges (cerebro) de los animales trasplantados.



¿Quieres saber más?

En los siguientes enlaces puede encontrar más información divulgativa sobre el cáncer infantil:

<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/trials/a-trial-looking-at-treatment-for-babies-with-acute-lymphoblastic-leukaemia-or-mixed-type-leukaemia>

<http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3855>

<http://www.sehop.org/sehop>

http://www.chospab.es/cursos_jornadas/2014/cancer_infantil/jose_luis_fuster.php

http://www.chospab.es/cursos_jornadas/2014/cancer_infantil/pablo.php

http://www.chospab.es/cursos_jornadas/2014/cancer_infantil/jaume.php

<http://cancerinfantil.org/category/hablan-los-directivos-magicos/>

<https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerInfantil/CancerInfantil/Paginas/HomeCancerInfantil.aspx>



Repercusiones del proyecto



Con este proyecto pretendemos aportar nuestro granito de arena para conocer las bases celulares y moleculares que subyacen la infiltración (metástasis) en el cerebro en niños con este tipo de leucemia MLL-AF4+ tan agresiva. La infiltración en el sistema nervioso central ocurre en el 60% de estos niños. Sólo con poder aliviar esta morbilidad estaremos, sino curando, aliviando una de las mayores complicaciones en estos niños y sus familias.

Además, estas aportaciones nos serán muy útiles para generar datos preliminares que nos permitan competir por más fondos a nivel nacional e internacional en agencias competitivas de apoyo a la investigación biomédica.



Otros datos

[https://www.aecc.es/Investigacion/Fundaci%C3%B3n%20Cient%C3%ADfica/quehacemos/Documents/Proyecto Infantil/Dr Pablo Menendez.pdf](https://www.aecc.es/Investigacion/Fundaci%C3%B3n%20Cient%C3%ADfica/quehacemos/Documents/Proyecto%20Infantil/Dr%20Pablo%20Menendez.pdf)

http://www.fcarreras.org/es/la-fundacion-josep-carreras-adjudica-un-millon-de-euros-a-proyectos-de-investigacion-conjuntos-entre-cientificos-espanoles-y-alemanes_483359

<http://www.fundacionsandraibarra.org/index.php/%C3%BAltimas-noticias/item/la-fundacion-sandra-ibarra-entrega-las-i-becas-karaktermania-para-investigar-la-leucemia-infantil.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8497319>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435906>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523389>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301845>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048236>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12791663>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435320>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9539781>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628958>



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705992>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212479>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492935>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21389315>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135858>



Ubicación

Nuestro laboratorio Josep Carreras está situado en la cuarta planta Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona/Hospital Clínico de Barcelona.



¿Quién está detrás de este proyecto?

Somos un grupo formado por 12 investigadores: médicos, bioquímicos, veterinarios, biotecnólogos y farmacéuticos. Ocho de nosotros somos doctores y 4 estudiantes de doctorado. Hemos trabajado en centros biomédicos pioneros en España, Canadá, Inglaterra, Estados Unidos, Escocia e Italia. Todo este equipo está liderado por el Dr. Pablo Menéndez quien tiene una amplia trayectoria académica en este tipo de leucemia pediátrica. [Para conocer a estos investigadores, su CV y experiencia, por favor accede a nuestra web:](http://www.carrerasresearch.org/en/stem-cells-mesenchymal-cancer-a)



nd-development_5295

Pero no estamos sólo. Contamos con la colaboración instrumental de colaboradores de la red de Interfant (Hospitales pediátricos) en España (Sant Joan de Deu de Barcelona, Niño Jesús de Madrid, Virgen de la Arrixaca de Murcia y Clínico de Salamanca), y fuera de España (Rotterdam, Padova, Monza, Memphis, Roma, Frankfurt, Paris....

Además, contamos con el apoyo del Instituto Josep Carreras y de agencias financiadoras públicas que ya han evaluado y confiado dinero público en nuestro proyecto. En concreto, la Asociación española contra el cáncer, el Ministerio de Economía, Ministerio de Sanidad y la Fundación Sandra Ibarra.

