

L'evolució de la leucèmia ja està escrita des del seu inici en el moment del diagnòstic

El descobriment canvia la visió que es tenia de la progressió de la leucèmia, obre la porta a un diagnòstic precoç i ofereix noves estratègies pel seu tractament

Barcelona, 5 d'octubre de 2022. Investigadors de l'IDIBAPS-Clínic Barcelona han coordinat un estudi per identificar els mecanismes que determinen l'evolució de la leucèmia, les seves recaigudes després del tractament i la seva transformació a un limfoma molt agressiu en l'etapa final d'alguns pacients.

L'estudi, publicat a la revista *Nature Medicine*, i finançat amb un ajut de la convocatòria CaixaResearch d'investigació en salut d'un milió d'euros, demostra que les cèl·lules que provoquen la recaiguda després del tractament i que donaran lloc a la transformació de la leucèmia en un tumor molt agressiu ja es poden detectar en una quantitat molt petita a l'inici de la malaltia molts anys abans que es manifesten clínicament aquestes complicacions. Els resultats d'aquest treball canvien la visió que es tenia de com progressa la leucèmia.

L'article ha estat coordinat pel Dr. **Elías Campo**, director de l'IDIBAPS, cap del grup [Patologia molecular en neoplàsies limfoides](#) i cap de grup del CIBERONC, i el Dr. **Ferran Nadeu**, investigador post-doctoral de l'IDIBAPS i del CIBERONC. Els primers co-autors del treball són, a més de **Ferran Nadeu**, **Romina Royo**, investigadora del Barcelona Supercomputing Center - Centro Nacional de Supercomputación (BSC-CNS); **Ramon Massoni-Badosa**, investigador del Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica (CNAG-CRG); **Heribert Playa-Albinyana**, investigador de l'IDIBAPS i del CIBERONC; i **Beatriz Garcia-Torre**, investigadora de l'IDIBAPS.

La teoria del Big-Bang de l'evolució del càncer

Fins ara es creia que la leucèmia progressava perquè les seves cèl·lules evolucionaven al llarg del temps i es transformaven en tumors més agressius perquè adquirien alteracions en el seu genoma de forma progressiva que les feien més resistents als tractaments. El nou treball demostra que algunes de les cèl·lules de la leucèmia ja han adquirit aquestes alteracions a l'inici de la malaltia, però es troben en quantitats molt petites. Durant l'evolució de la malaltia, aquestes cèl·lules més malignes aniran creixent i de forma progressiva seran seleccionades per donar complicacions clíniques molts anys després del seu inici. *“Es com si la cèl·lula mare de la leucèmia hagués engendrat moltíssimes llavors filles des de l'inici de la malaltia, cada una d'elles amb alteracions diferents que les permetrà créixer en el futur quan les condicions li siguin més adequades”*, assenyala **Elías Campo**.

Aquestes observacions confirmen la denominada teoria del “Big-Bang” de l'evolució del càncer que proposa que la cèl·lula original maligna ràpidament es multiplica en un gran nombre de cèl·lules filles molt diverses amb múltiples alteracions que donen lloc a complicacions futures per un procés de selecció de les més adaptades. *“Aquesta nova visió de la malaltia obre la porta a desenvolupar proves diagnòstiques altament sensibles*

que ens permetin detectar i tractar aquestes llavors tan malignes molts anys abans que puguin créixer de forma descontrolada”, explica **Elías Campo** .

La transformació de la leucèmia limfàtica crònica en un tumor més agressiu

La [leucèmia limfàtica crònica \(LLC\)](#) és la leucèmia més freqüent en el món occidental, amb una incidència d'uns 5 casos per cada 100.000 habitants i any. Acostuma a ser indolent, però pot evolucionar cap a un limfoma de cèl·lules B grans molt agressiu que té una supervivència mitjana inferior a un any. Aquesta transformació tumoral es produeix en aproximadament un 5-10% dels pacients.

Per a l'estudi a *Nature Medicine*, els investigadors es van plantejar estudiar a fons les alteracions que determinen la progressió de la leucèmia utilitzant mostres de sang obtingudes en diferents moments de la malaltia amb noves tècniques altament sensibles que inclouen la seqüenciació individual del genoma de milers de cèl·lules tumorals en cada moment de l'evolució. Es van recollir mostres dels tumors de 19 pacients amb LLC des del seu diagnòstic, a les recaigudes després de diferents tractaments i fins al moment final de la transformació a limfoma agressiu cobrint fins 19 anys després de l'inici de la malaltia.

En l'estudi, es van identificar les alteracions genòmiques que determinen la progressió i, de forma sorprenent, van veure que algunes poques cèl·lules al moment més inicial de la malaltia ja tenien aquestes alteracions.

A més, també es van identificat alteracions en el metabolisme d'aquestes cèl·lules més agressives que, afortunadament, semblen ser una debilitat d'aquestes, un taló d'Aquil·les que es podria aprofitar per tractar o prevenir aquestes complicacions. “*Hem vist que si tractem les cèl·lules transformades amb un fàrmac que bloqueja aquest metabolisme reduïm marcadament el seu creixement*” comenta **Ferran Nadeu**. Aquest fàrmac ja s'està provant en assajos clínics en pacients amb altres tipus de leucèmies i tumors sòlids i l'estudi actual suggereix que també es podria utilitzar en la leucèmia limfàtica crònica.

“*Aquesta recerca il·lustra com es produeix una transformació agressiva en el context d'un càncer indolent, un fenomen que es podria explorar més enllà d'aquest tipus de leucèmia*”, apunta **Elías Campo**. “*L'estudi demostra que la seqüenciació d'ADN i ARN unicel·lular és una eina necessària per aprofundir en la biologia del càncer i que ens ajudarà a diagnosticar i a trobar nous tractaments per fer front a la malaltia*”, conclou.

L'estudi ha estat possible gràcies al finançament de Fundació “la Caixa” i l'European Research Council (ERC) al Dr. Elías Campo i de l'American Association for Cancer Research (AACR), l'Associació Europea d'Hematologia (EHA) i la Lady Tata Memorial Trust al Dr. Ferran Nadeu.