Cure2MLL

Convocatoria Fight Kids Cancer 2022

Investigador: Dr. Ronald Stam
Centro: Princess Maxima Center, Utrecht, Netherlands
Investigadores Colaboradores: Dra. Giovanni Cazzaniga (Fondazione Tettamanti Research Center, Monza, Italy)
Dra. Katrin Ottersbach (The University of Edinburgh, UK)
Dr. Thomas Milne (University of Oxford, UK)
Dr. Pablo Menendez (Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Spain).

Introducción

En las últimas décadas, los avances en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil han sido espectaculares: hoy, nueve de cada diez niños diagnosticados logran curarse. Sin embargo, este éxito no alcanza a todos. Existe un pequeño grupo de pacientes, los **lactantes menores de un año con LLA portadora de reordenamientos del gen MLL,** para quienes la enfermedad sigue teniendo muy mal pronóstico.

La **LLA con reordenamiento MLL** es un tipo de cáncer poco frecuente. A pesar de que la mayoría de los bebés responden inicialmente a la quimioterapia, en dos tercios de los casos la leucemia reaparece antes del primer año desde el diagnóstico, casi siempre durante el tratamiento. Tras estas recaídas la supervivencia apenas alcanza el 30–40%.

Frente a este panorama, **Cure2MLL** nace con un objetivo tan ambicioso como urgente: **encontrar una cura real para los pacientes con LLA MLL-reordenada**. El proyecto reúne a grupos europeos líderes en biología y medicina translacional de la leucemia infantil, que trabajan de manera coordinada para dar un salto cualitativo en el conocimiento y tratamiento de esta enfermedad tan difícil.

El proyecto

Cure2MLL es un programa de investigación translacional diseñado para generar nuevas estrategias terapéuticas seguras y efectivas contra la LLA MLL-reordenada infantil. El plan de trabajo se articula en tres grandes bloques, que cubren desde la biología fundamental hasta la validación de nuevos fármacos.

1. Identificación y validación de nuevas dianas terapéuticas

Los investigadores ya han identificado varios puntos débiles en las células leucémicas. Ahora, Cure2MLL busca validar y priorizar los tratamientos más prometedoras contra estas vulnerabilidades, con especial atención a tres:

2. Comprender la heterogeneidad y los mecanismos de recaída

Uno de los grandes retos es entender por qué algunas subpoblaciones de células tumorales sobreviven al tratamiento y provocan recaídas. Para ello, Cure2MLL aplicará **tecnologías de secuenciación de célula única** a muestras de diagnóstico, remisión y recaída, con el fin de entender cómo surgen estas resistencias.
El objetivo es **identificar biomarcadores pronósticos**, señales moleculares que permitan predecir el riesgo de recaída y adaptar el tratamiento a cada paciente, además de descubrir nuevas dianas terapéuticas asociadas a estas células dormidas o resistentes.

3. Evaluación en modelos animales

Las dianas y compuestos más prometedores se pondrán a prueba en **modelos de laboratorio derivados de pacientes (PDX)**, que reproducen fielmente la biología de la enfermedad humana. Estos modelos permiten evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos en un entorno realista, incluso imitando las recaídas observadas en pacientes.

El uso de estos modelos avanzados busca generar **evidencia sólida para trasladar los resultados a ensayos clínicos** cuanto antes.

Cure2MLL representa un **esfuerzo coordinado sin precedentes** para abordar una de las formas más agresivas de leucemia infantil. Su impacto potencial es doble:

1. **Científico:** ofrecer una comprensión más profunda de la biología de la LLA MLL-reordenada, revelando mecanismos de resistencia y nuevas dianas terapéuticas.

Clínico y social: allanar el camino hacia **tratamientos más personalizados, menos tóxicos y más efectivos**, capaces de mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los bebés afectados.

Avances recientes

En Cure2MLL, el consorcio ha cumplido sus objetivos principales.

El equipo ha identificado varios puntos débiles de las células de la leucemia y ha probado en modelos de laboratorio cuáles pueden convertirse en nuevas estrategias de tratamiento.

Algunas de estas estratgias se basan en que la leucemia vuelva a responder mejor a fármacos que ya forman parte del tratamiento actual, mientras que otras apuntan a vulnerabilidades nuevas de las células tumorales, como cambios en el metabolismo de las células o mecanismos que podrían favorecer la recaída y la invasión del sistema nervioso.

Además, han estudiado con mucho detalle por qué algunos pacientes recaen: han encontrado pequeñas poblaciones de células más resistentes, presentes ya al diagnóstico, que podrían actuar como semillas de la recaída. Los tratamientos más prometedores se han probado en modelos animales derivados de muestras de pacientes, y varios han mostrado resultados esperanzadores, aunque todavía necesitan más trabajo para validarse con todas las garantías antes de llegar a ensayos clínicos.

El proyecto ha tenido además un fuerte impacto en la comunidad científica que trabaja en el cáncer infantil: 9 publicaciones previstas o ya publicadas, nuevas líneas de investigación y varias estrategias que ahora deberán valorar los consorcios clínicos INTERFANT y UKALL para decidir cuáles pueden avanzar hacia estudios en pacientes.