

Facultad de Microbiología de la UCR

Científica lideró el hallazgo de una alteración que define el pronóstico de niños con leucemia

El IKZF1 está alojado en una proteína llamada Ikaros. El Ikaros es un factor de transcripción en el linfocito B y, si no tiene ninguna alteración, hace que ese linfocito avance, prolifere y madure en la línea correcta.

El hallazgo permite incentivar una mejor clasificación de los pacientes para reducir las probabilidades de recaída

8 OCT 2020 Salud

“Exigente, constante, proactiva y gran ser humano”, así es como Carlos Santamaría Quesada, jefe del Laboratorio de Diagnóstico Molecular del Hospital Nacional de Niños (HNN), describe a la **Dra. Melissa Granados Zamora**, científica de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica (UCR).

Las palabras del Dr. Santamaría no son para menos. Como tutor de maestría de la Dra. Granados, él sabe de primera mano que ella, con el apoyo de otras seis investigadoras del HNN, identificó en Costa Rica la existencia de una alteración genética que aumenta las probabilidades de que los niños y las niñas (dados de alta por leucemia linfocítica aguda B) en un futuro **recaigan por la enfermedad**.

El aporte de la joven científica no pasó desapercibido y hoy el HNN utiliza su hallazgo para apoyar en la clasificación de los menores que inician una dura batalla contra el cáncer. ¿El propósito? **Hacer todo lo posible para evitar que el padecimiento regrese.**

“Los pacientes con la alteración tenían un pronóstico muy malo en comparación con los pacientes que no la poseían. Bajo los esquemas actuales de quimioterapia que tenemos en el Hospital Nacional de Niños, que son muy buenos, **teníamos que ofrecerles a esos pacientes otra alternativa terapéutica diferente para intentar aminorar ese factor pronóstico negativo** y ese fue el principal logro del trabajo con Melissa”, destacó el Dr. Santamaría.

La excelencia de la investigación, producto de 42 meses de trabajo continuo, hace que el aporte de la Dra. Granados y sus colegas esté finalmente plasmado en la prestigiosa revista [Journal of Pediatric Hematology Oncology](#), **reconocida en el mundo por abordar temas relacionados con la oncología médica pediátrica.**

“Para mí este logro significa poder devolverle a la población costarricense. Desde mi formación en la UCR, y la entrega que observo en los trabajadores de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), siento que como investigadora en el área de salud **es un privilegio poder aportar, de alguna manera, a mejor la atención de los pacientes**”, manifestó la Dra. Granados.



La Asociación Americana de Cáncer indica que cerca de la mitad de los pacientes sufren una recaída. En el caso de los niños, la cifra es casi de un 20 %. Foto con fines ilustrativos.

Laura Rodríguez Rodríguez

Pero, ¿cuál es este gen y su alteración?

El gen identificado en Costa Rica, y en el cual se encuentra la alteración, **se llama IKZF1**. Este gen se descubrió en el 2009 bajo el liderazgo del científico Charles G. Mullighan, y fue divulgado por primera vez en la respetada revista [The New England Journal of Medicine](#).

Mullighan y sus otros 28 colegas encontraron que **la alteración genética del IKZF1 se asociaba a la producción de células B “muy pobres”; es decir, defectuosas.**

Recordemos que cualquier tipo de cáncer se suele generar por la proliferación de células anormales. En el caso de la leucemia linfocítica aguda hay dos tipos distintos. Una es, justamente, **producto de la alteración de células B.**

Las células B sanas son las encargadas de combatir las infecciones de cualquier agente patógeno pero, si las células madre que las producen tienen defectos, **pueden convertirse en células cancerígenas.**

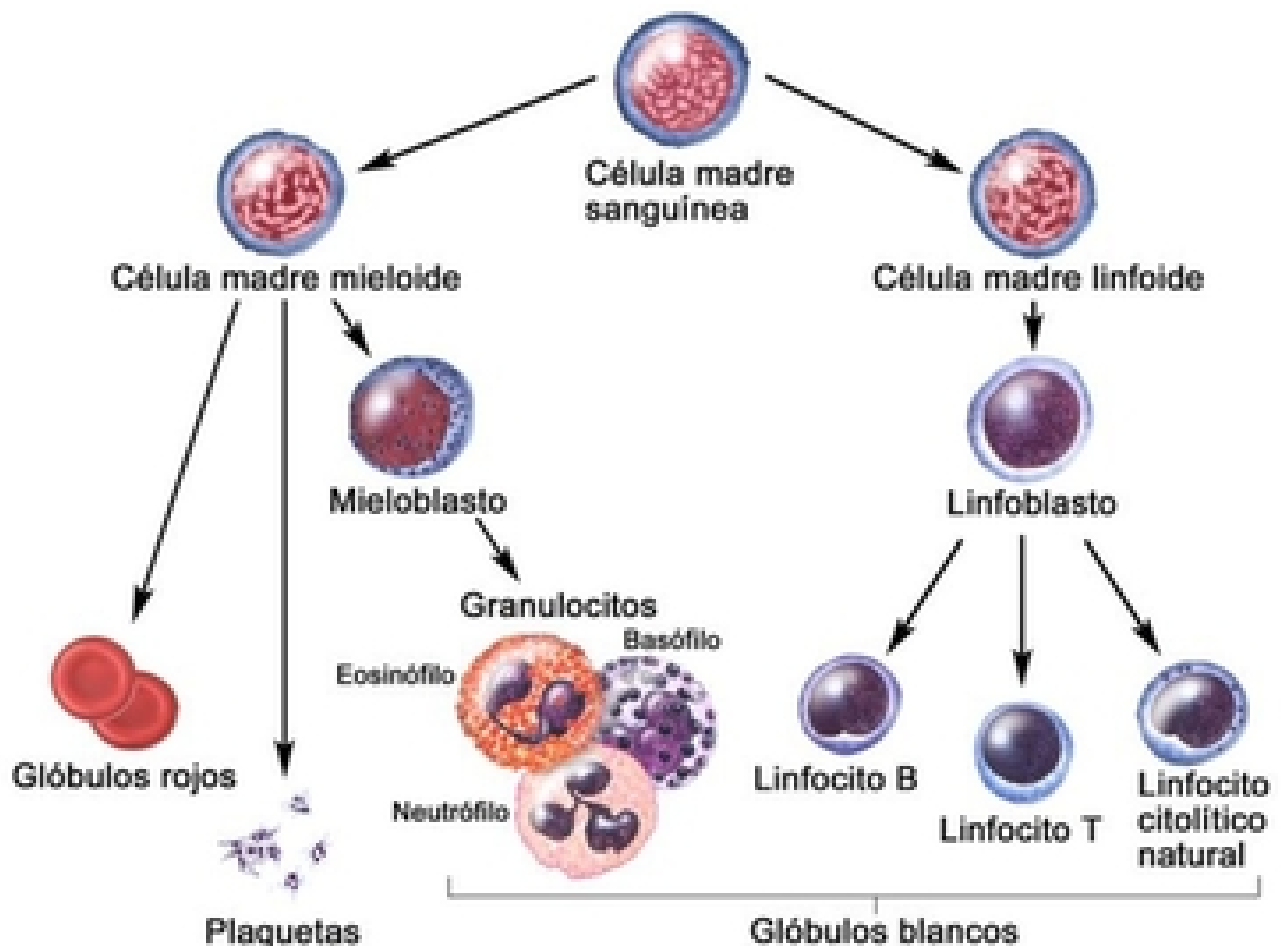
“Los pacientes con este tipo de leucemia tienen células que no maduran adecuadamente. Las células, en vez de evolucionar hacia linfocitos B normales, tienen marcadores de otras líneas que no deberían de tener. Al final, el linfocito B no es normal sino uno aberrante. **Justo por eso a este cáncer, en específico, se le denomina leucemia linfocítica aguda del tipo B (LLA-B)**”, amplió la especialista.

Ahora bien, **la pregunta que inquietaba a la científica costarricense era la posibilidad de que dicha alteración genética estuviera en el país y, si estaba, qué tanto influía a que los menores costarricenses diagnosticados con LLA-B recayeran por la enfermedad.**

Así, del 2011 al 2018 se inició un estudio en el cual se le dio seguimiento a 155 pacientes válidos en el Hospital Nacional de Niños tratados con un protocolo modificado llamado Berlin-Frankfurt-Münster (BFM).

El estudio usó dos metodologías moleculares para el análisis: una Multiplex PCR desarrollada por la Dra. Granados y otra comercial conocida como MLPA. Dichas pruebas dieron paso para obtener la respuesta final que tanto se buscaba: **la alteración sí está presente en el país y, en efecto, aumenta las posibilidades de que los pacientes recaigan.**

“La investigación nace a raíz de la problemática que estábamos enfrentando con nuestros pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda B, cuyo porcentaje de recaída era alto. A nivel internacional, esas recaídas empezaron a disminuir y los niños comenzaron a tener una mejor sobrevivida gracias al hallazgo de nuevas alteraciones genéticas. **Por eso decidimos tomar esa alteración ya reportada y ver si se reflejaba en nuestra población**”, comentó la Dra. Granados.



© 2007 Terese Winslow
 U.S. Govt. has certain rights

Toda persona sana genera células madres y una es de la línea linfoides. La célula madre da vida a un linfoblasto. Este luego dará origen a tres diferentes linfocitos, entre ellos el B. Con la ayuda del Ikaros esa línea madura pero, si el Ikaros está alterado, la maduración del linfocito B es anormal y un cáncer se está desarrollando. Imagen del [Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos](#).

Ayudar a los más pequeños

Conocer la existencia de la anomalía permite que el IKZF1 sea usado como un factor pronóstico de posible recaída. En otras palabras, si un médico observa que su paciente presenta la alteración, puede clasificarlo de mejor manera y efectuar abordajes terapéuticos más agresivos.

“A los pacientes con LLA se les clasifica en riesgo bajo, estándar o alto y esto define qué tipo de tratamiento va a llevar. En ocasiones habían pacientes que se les clasificaba con riesgo bajo, respondían muy bien al tratamiento asignado, pero luego recaían. **Cuando un paciente recae el panorama se les complica.** En niños con esta mutación se ha visto que, a quienes se les aplicó un tratamiento más fuerte, las probabilidades de recaer bajaban de manera considerable”, ahondó la Dra. Granados.

Otros expertos internacionales también respaldan el retador panorama que enfrenta un niño recurrente por LLA. Uno de ellos es el especialista mexicano, el Dr. José Carlos Jaime Pérez, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. En su

artículo [publicado en la Revista "Hematología"](#), él explica que la "probabilidad de curación en niños con recaída de leucemia linfoblástica aguda es alrededor del 25 %".

Según la Dra. Granados, parte de las razones es porque **los pequeños traen más alteraciones genéticas y tienen la médula ósea más afectada**, por lo que no suelen ser candidatos para trasplante. Solo algunos pocos logran salir adelante y por eso es importante evitar, del todo, que recaigan.

La científica estudió si los pacientes mostraban lesiones del gen intragénicas (pérdida de solo un fragmento) o extragénicas (pérdida de todo el gen). El 50 % tenía la pérdida completa del gen.

Verdadero triunfo

La contribución de esta joven científica actualmente es utilizada por el sistema de seguridad social costarricense. De acuerdo con el Dr. Carlos Santamaría, gracias a esta investigación el HNN aplica de manera formal la prueba molecular para mejorar el factor pronóstico.

"El impacto en los pacientes es evidente. Ya sabemos que cuando viene un paciente cuyas condiciones clínicas es una leucemia estándar, que será tratado con quimioterapia estándar y sale este marcador, uno le dice al médico: esto puede ir mal; el niño puede necesitar una quimioterapia más intensiva", indicó el Dr. Santamaría.

Si bien el HNN tiene cinco u ocho años de aplicar la MLPA para otras patologías, para tumores hematológicos es muy reciente y se incursiona, justamente, con el trabajo de Melissa. **Desde el 2019, ya la prueba es parte de la rutina de diagnóstico del IKZFI en los pacientes**, adicional a los otros 5 marcadores que actualmente lleva a cabo el Hospital.

Pero no solo los más pequeños se han beneficiado, **sino también pacientes adultos.** "A nivel internacional la recaída en adultos está reportado en un porcentaje mucho mayor. Los hematólogos, al enterarse de la disponibilidad del examen, empezaron también a solicitarla", dijo la Dra. Granados.

Además, los logros se extendieron más allá e incluso proporcionó evidencia relevante sobre un método de detección más barato y con una sensibilidad casi igual a la utilizada a nivel internacional para detectar los resultados de la PCR multiplex para diagnosticar la presencia del gen.

"Para la PCR Multiplex usamos dos métodos de detección. A nivel internacional se usa la forma más cara, que es el análisis de fragmentos. En cambio, en Costa Rica a lo que más tenemos acceso es a la electroforesis en gel que es algo mucho más sencillo. Entonces, analizamos ambas técnicas y nos dimos cuenta de que las dos eran muy comparables. **Obtuvimos los mismos resultados y eso también hizo que la revista internacional se interesara mucho en el estudio**", relató la microbióloga.

Lo anterior abre una puerta importante para los países en vías de desarrollo. Las naciones que deseen hacer la PCR Multiplex como tamizaje no deben contar con un equipo tan caro, pues se puede hacer la electroforesis por gel, cuya sensibilidad (detección de la anomalía) es bastante similar para las deleciones de este gen



En la fotografía se encuentran la Dra. Karla Chaves, la Dra. Estela Morera, la Dra. Kathia Valverde y el Dr. Carlos Santamaría, todos investigadores del Hospital Nacional de Niños y parte del logro. Fotografía facilitada por el HNN.

Más estudios

Un aspecto relevante de la investigación fue que la incidencia de **la alteración rondó cerca del 13 % de los pacientes**. El porcentaje podría parecer poco, pero no lo es. En la LLA, la alteración genética más reportada es la translocación $t(12;21)$, que abarca el 25 % de los pacientes.

Por lo tanto, en el ámbito científico ese 13 % se considera una cifra relevante y ese el motivo por el cual ahora **la Dra. Granados se prepara para efectuar investigaciones adicionales**.

“Es un segundo estudio para mi doctorado haremos un nuevo perfil IKZF1 plus. La idea es analizar subgrupos de pacientes y perfeccionar su clasificación con seis genes más. **Ahorita estamos solicitando los permisos de bioética y ya están en una segunda revisión**”, resaltó.

La investigadora enfatizó que los resultados en pacientes se harán visibles varios años después para ver cuánto bajó el porcentaje de recaídas. Si bien solo el tiempo revelará el verdadero impacto, para el Dr. Santamaría el efectuar esta investigación es fundamental a fin de avanzar en mejores abordajes.

Actualmente, **cerca de 78 069 personas menores a 19 años padecen de LLA en el mundo**, según el [Observatorio Global de Cáncer de la Organización Mundial de la Salud](#) (GCO por

sus siglas en inglés). La [Clínica Mayo](#) lo cataloga como el tipo de cáncer más común en niños y Costa Rica no es la excepción.

La [Asociación Lucha contra el Cáncer Infantil](#) (ALCCI), que este 2020 cumple 40 años de brindar esperanza a los niños con la enfermedad, indica que en promedio **170 casos anuales** de todo tipo de cáncer son diagnosticados en el país, con un 75 % de sobrevivida y un 0 % recisión.

En el caso del LLA, el GCO refleja que en el **2018 cerca de 87 314 menores** fueron diagnosticados, lo que hace al LLA ocupar el primer lugar como el tipo de cáncer más común.

Cuadro metodológico

Esta investigación fue de carácter retrospectivo. El diagnóstico de LLA en pacientes pediátricos costarricenses se realizó exclusivamente en el Hospital Nacional de Niños.

En total, 165 pacientes fueron inscritos en el estudio, pues representan la población pediátrica total diagnosticada con LLA-B durante el período que abarca desde enero de 2011 hasta julio de 2014 en Costa Rica. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico secundario de LLA o LLA-T.

Los resultados de la PCR multiplex fueron válidos para las 165 muestras de pacientes, mientras que 155 fueron válidos para MLPA.

La edad al diagnóstico fue entre 0 y 13 años. El diagnóstico se basó en las características morfológicas, cariotipo, análisis de hibridación de fluorescencia in situ, citometría de flujo y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para translocaciones comunes.

Investigadoras

MSc. Melissa Granados-Zamora, Departamento Clínico de Análisis, Facultad de Microbiología de la UCR.

MD. Karla Chaves-Herrera, Departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños.

MD. Estela Morera-Araya, Departamento de Hematología y del Laboratorio de Diagnóstico Molecular del HNN.

MD. Paola Granados-Alfaro, Departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños.

MD. Kathia Valverde-Muñoz, Departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños.

MD. Gabriela Soto-Herrera, Departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños.

Tutor: PhD. Carlos Santamaría-Quesada, Departamento de Hematología y del Laboratorio de Diagnóstico Molecular del HNN.





[Jennifer Jiménez Córdoba](#)

Periodista, Oficina de Divulgación e Información

Área de cobertura: ciencias de la salud

jennifer.jimenezcordoba@ucr.ac.cr

Etiquetas: [ikzfl](#), [alteracion](#), [gen](#), [recaida](#), [leucemia](#), [leucemia linfocitica aguda](#), [hospital nacional de ninos](#).