

## RECAÍDA 0: MATEMÁTICAS CONTRA LA LEUCEMIA INFANTIL



La leucemia linfoblástica aguda es un tipo de cáncer de la sangre en el que se producen cantidades excesivas de linfocitos inmaduros (linfoblastos). Las células cancerosas se multiplican rápidamente e invaden a las células normales de la médula ósea impidiendo que realicen su función normal. Aunque los resultados de los tratamientos actuales consiguen curar al 80% de los niños afectados, todavía la recaída supone la quinta neoplasia más frecuente en la edad pediátrica y una de las más letales.

### ✓ OBJETIVO

Mínimo: 3.000 €  
Óptimo: 25.000 €

### ✓ UBICACIÓN

Cádiz





## Descripción

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la enfermedad maligna más frecuente en la infancia con un incidencia anual en torno a 4/100.000 niños. El tratamiento quimioterápico de primera línea ha mejorado progresivamente a lo largo de las últimas dos décadas y actualmente se obtienen tasas de supervivencia libre de enfermedad en primera remisión completa de hasta 70-80%. [1, 2]

En torno al 15-20% de pacientes sufren una recaída. Tras la recaída se puede rescatar a un 40% de los pacientes con regímenes de poliquimioterapia intensiva y en la mayoría de casos con alotrasplante hematopoyético (TPH). Un 15% de niños fallecen a consecuencia de la LAL por lo que esta enfermedad sigue siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer en la infancia [3].

[1] Mitchell C, Richards S, Harrison CJ, Eden T. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980- 2001. *Leukemia*. 2010;24:406-418.

[2] Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2009;24:265-284.

[3] Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol*. 2005;131:579-587.



## ¿Qué está ocurriendo?

Inicialmente se usaba la clasificación francesa-americana-británica (FAB) para dividir la leucemia linfoblástica aguda en tres grupos importantes (L1, L2 o L3) con base en la morfología de las células en el microscopio. Sin embargo, el uso de distintos métodos diagnósticos ha propiciado un nuevo enfoque en la clasificación de las neoplasias hematológicas, pasando de las clasificaciones basadas en la morfología o en la respuesta clínica a un intento de clasificación centrado en la etiopatogenia molecular. En las leucemias linfoblástica aguda se realiza un diagnóstico integrado que se compone de cuatro partes: citomorfología, citometría de flujo, biología molecular y citogenética. Entre ellas, destacar la citometría de flujo por la rapidez en la obtención de resultados y su relativa sencillez técnica, revelándose como una herramienta de primer orden para facilitar el diagnóstico y seguimiento de la leucemia linfoblástica aguda. El tratamiento depende del grupo de riesgo del paciente, clasificándose



según la presencia o no de algunos factores biológicos encontrados en el diagnóstico y la respuesta a la terapia, esto es, los niveles de enfermedad mínima residual en momentos concretos del tratamiento. Los pacientes clasificados como grupo de Riesgo Alto son tratados de forma más agresiva, reservando protocolos menos agresivos para los pacientes de Riesgo Estándar o Intermedio. Pero en la actualidad un 15% de los pacientes recaen.



## ¿Por qué?

El 15 % de niños con leucemia linfoblástica aguda recaen, esto nos indica que aún se desconocen factores pronósticos que nos permitan identificar correctamente el grupo de riesgo. Es por ello que se debe mejorar la clasificación de la leucemia linfoblástica encontrando nuevos biomarcadores moleculares que nos permitan dar en la diana terapéutica con las cuáles evitemos las recaídas.

También es evidente que debido a la sensibilidad de la técnica de la citometría de flujo se nos escapan clones leucémicos minoritarios que estarían relacionados directamente con la recaída. Estos clones minoritarios no se detectan en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad, lo cual sería fundamental para perfilar y redefinir la estratificación en grupos de riesgos y como consecuencia influir en la mejora de las decisiones terapéuticas. Además, estos nuevos patrones serían capaces de predecir la existencia de posibles recaídas y con ello llegar a conseguir la remisión completa de la enfermedad.



## ¿Y ahora qué podemos hacer?

Podemos identificar nuevos biomarcadores pronósticos, de respuesta y/o resistencia a los tratamientos usando todos los datos obtenidos del diagnóstico integrado, especialmente la citometría de flujo. Esta prueba de rutina permite conocer la expresión molecular en la superficie de cada célula tumoral (de la muestra de hasta  $10^6$  células) y caracterizar el perfil inmunofenotípico de las células leucémicas. De la enorme cantidad de información que proporciona esta prueba sólo se utiliza una pequeña parte para identificar el fenotipo del clon mayoritario, pero se podría usar para buscar patrones de clones minoritarios que puedan estar relacionados con una posible resistencia al tratamiento. También revisaremos los factores que afectan al diagnóstico y a la clasificación de las leucemias agudas y en datos útiles para el seguimiento de la enfermedad mínima residual. Matemáticamente el uso de  $n$  marcadores (que pueden estar en torno a ocho) permite embeber el conjunto de datos de muestra en un espacio  $n$ -dimensional, en el que se podrían caracterizar propiedades



de los datos mediante métodos estadísticos, métodos evolutivos o estrategias de tipo machine-learning y proporcionar nuevos biomarcadores. Esto tiene el potencial de ir mucho más allá de las proyecciones bidimensionales que se utilizan actualmente para interpretar los datos. Además, esta información está disponible longitudinalmente en tiempo con lo cual se dispondrá también de las evoluciones temporales de estos nuevos biomarcadores, incrementando la información disponible con potencial utilidad clínica.



## PRECIPITANDO ¿A qué se dedicará tu aportación?

El dinero de vuestras aportaciones se destinará a un contrato de investigación de una persona Licenciado/Graduado/Máster en Matemáticas o cualquier titulación científico-técnico con contenido matemático sustancial para trabajar a jornada completa junto con el equipo investigador.

La persona a contratar debe tener interés por la medicina y la modelización matemática del mundo real e ilusión por poder desarrollar aplicaciones de las matemáticas en Oncología en un ambiente multidisciplinar en interacción con médicos, biólogos, ingenieros y matemáticos aplicados.

Las tareas a desarrollar consistirán en: estudiar y analizar los datos del diagnóstico integrado de la leucemia linfoblástica aguda; diseñar nuevos biomarcadores basados en datos y modelos evolutivos; desarrollar junto al equipo investigador la herramienta informática para calcular los biomarcadores a partir de los patrones moleculares; y desarrollar nuevos perfiles de riesgo y terapias para evitar las recaídas.

Si conseguimos el objetivo mínimo de 3.000€ podremos realizar tener un contrato a media jornada durante 4 meses que nos permita iniciar el desarrollo de los nuevos biomarcadores. Si alcanzamos el objetivo óptimo de 25.000€ tendremos suficiente para sufragar el coste de un contrato a tiempo completo durante todo un año y así poder avanzar más en el proyecto, además de que este trabajo necesita de una dedicación intensiva. Si superamos nuestro objetivo óptimo, podremos prolongar el contrato de investigación para poder validar los modelos desarrollados con los datos los Hospitales de España que van a colaborar en el estudio, además de poder sufragar los gastos de los desplazamientos para la recogida de datos.



## ¿Quieres saber más?



Página web donde trabajan o colaboran algunos miembros del grupo para tener más información de ellos y conocer su trabajo.

<http://matematicas.uclm.es/imaci/molab/home/>

<http://fqm201.uca.es/>

Páginas y noticias donde puedes sacar más información acerca de la oncología matemática. En ellas podrás leer o ver noticias donde se explica cómo las matemáticas pueden ayudar a la medicina.

[https://www.elconfidencial.com/tecnologia/ciencia/2017-09-10/oncologia-matematicas-contracancer\\_1440783/](https://www.elconfidencial.com/tecnologia/ciencia/2017-09-10/oncologia-matematicas-contracancer_1440783/)

[http://andaluciainformacion.es/m/?a=586311&friendly\\_url=jerez&t=matematicas-contraelcancer](http://andaluciainformacion.es/m/?a=586311&friendly_url=jerez&t=matematicas-contraelcancer)

[http://www.rtve.es/m/alcarta/videos/noticias-de-castilla-la-mancha/clm-20170919135700ok/4233078/?media=tve&utm\\_source=dlvr.it&utm\\_medium=twitter](http://www.rtve.es/m/alcarta/videos/noticias-de-castilla-la-mancha/clm-20170919135700ok/4233078/?media=tve&utm_source=dlvr.it&utm_medium=twitter)

<http://cienciaes.com/entrevistas/2014/09/10/matematicas-y-cancer/>

<http://www.rtve.es/alcarta/videos/telediario/luchar-contracancer-traves-matematicas/4230510/>

Páginas donde puedes obtener más información sobre la leucemia linfoblástica aguda:

<https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos.html>

<http://www.lls.org/lls-espanol>

[www.cancerresearch.org](http://www.cancerresearch.org)

[http://www.fcarreras.org/es/leucemia-linfoblastica-aguda-infantil\\_1190335](http://www.fcarreras.org/es/leucemia-linfoblastica-aguda-infantil_1190335)

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

[www.aahh.es](http://www.aahh.es)

[www.sehh.es](http://www.sehh.es)



[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)



## Repercusiones del proyecto

Con este proyecto pretendemos aportar novedosas herramientas para que estos niños que no llegan a tener remisión completa de la enfermedad lo consigan. Ayudaremos a mejorar el diagnóstico y a dar más pistas a los especialistas para que den con la diana terapéutica. Así lograremos llegar a casi la curación del 100%.

Además, con el inicio del proyecto podremos competir con más fuerza por más fondos a nivel nacional en agencias competitivas de investigación y desarrollo (I+D) para poder ampliar el estudio y avanzar en otros diferentes tipos de cáncer en sangre



## Otros datos

### **[Transfer of drug resistance characteristics between cancer cell subpopulations: A study using simple mathematical models.](#)**

Bulletin of Mathematical Biology 78, 1218-1237 (2016)

*María Rosa Durán, Ana Podolski-Renic, Arturo Álvarez-Arenas, Jelena Dinic, Juan Belmonte-Beitia, Milica Pesic, Víctor M. Pérez-García*

**[Extreme protraction for low grade gliomas: Theoretical proof of concept of a novel therapeutical strategy.](#)** Mathematical Medicine and Biology 33(3) 253-271 (2016). *V. M. Pérez-García, L. A. Pérez-Romasanta*

### **[Drug-induced Immune Hemolytic Anemia associated with Romiplostin](#)**

Journal Haematologica. Abstract Book . Congress of EHA 101, 148 (2016)

*H.J. Campo Palacios, A. Salamaca Cuenca, C. Blazquez Goñi, M.A. Correa Alonso*

### **[Applied mathematics and nonlinear sciences in the war on cancer](#)**

Applied Mathematics and Nonlinear Sciences 1(2) (2016) 423-436

*V. M. Pérez-García, S. Fitzpatrick, L. A. Pérez-Romasanta, M. Pesic, P. Schucht, E. Arana, P. Sánchez-Gómez*







## Ubicación

Facultad de Ciencias, Universidad de Cádiz



## ¿Quién está detrás de este proyecto?

El equipo está formado por un equipo multidisciplinar formados por hematólogos, matemáticos y biólogo.

María Rosa Durán, doctora en Matemáticas y profesora de la Universidad de Cádiz. Ha recibido Premio Extraordinario de Doctorado en Ciencias por su tesis titulada “Análisis de Modelos Matemáticos de Crecimiento Tumoral”. Posee una amplia experiencia en el campo de la Oncología Matemática, es investigadora colaboradora del Grupo de Investigación MôLAB (Mathematical Oncology Laboratory) de la Universidad de Castilla La- Mancha. Pertenece al grupo de investigación FQM-201 de la Universidad de Cádiz.

Víctor Manuel Pérez García, Catedrático de Universidad. Lidera el Laboratorio de Oncología Matemática (Mathematical Oncology Laboratory o MôLAB) del Instituto de Matemática Aplicada a la Ciencia y la Ingeniería de la UCLM, donde une matemáticas y ciencia médica para investigar en problemas biomédicos. Tiene una amplia experiencia en la descripción de procesos biológicos, especialmente en las aplicaciones de las matemáticas en oncología.

Dra. Cristina Blázquez Goñi, licenciada en medicina y cirugía (Especialidad de Hematología y Hemoterapia). Ha realizado un curso intensivo sobre Leucemias agudas en MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas). Lleva más de 10 años a cargo de Hematología



Pediátrica en el Hospital de Jerez. Es miembro de la Sociedad Española de Oncología y Hematología Pediátricas (SEHOP).

Juan Francisco Rodríguez Gutiérrez, biólogo especialista en inmunología, ha realizado estudios sobre marcadores inmunológicos por citometría de flujo en pacientes sépticos y hematológicos. Cuenta con una dilatada experiencia en el manejo y procesamiento de muestras biológicas, así como en la identificación de las diferentes poblaciones de leucocitos por citometría de flujo. Forma parte de la comisión del SAS para codificación del GNC (grupo de nomenclatura y clasificación) de las pruebas de citometría de flujo.

Victoria Verdugo Cabeza De Vaca, Diplomada en Enfermería y Licenciada en Medicina y Cirugía, (Especialidad de Hematología y Hemoterapia). Ha realizado una estancia en el Hospital Gregorio Marañón en el Departamento de Biología Molecular y Citogénética, realizando estudios de Diagnósticos, Enfermedad Mínima Residual y participando en diversos proyectos de nuevos marcadores moleculares en Leucemias Agudas.

María de los Santos Bruzón Gallego, Catedrática de Universidad en el área de conocimiento de Matemática Aplicada de la Universidad de Cádiz. Es investigadora responsable de un proyecto de investigación del Programa de Fomento e impulso de la Investigación y de la Trasferencia de la Universidad de Cádiz, titulado “La modelización matemática como herramienta para el tratamiento del cáncer”. Tiene una amplia experiencia en el estudio de algunos modelos de carácter biológico y pertenece al grupo de investigación FQM-201.

María Luz Gandarias Núñez, Catedrática de Universidad en el área de conocimiento de Matemática Aplicada de la Universidad de Cádiz. Es investigadora colaboradora del proyecto titulado “La modelización matemática como herramienta para el tratamiento del cáncer”. Recientemente se ha centrado en el estudio de modelos matemáticos de evolución tumoral. Es la investigadora principal del grupo de investigación FQM-201.

Araceli Salamanca, Licenciada en Medicina y Cirugía (Especialidad de Hematología y Hemoterapia). Ha realizado un Máster en oncología molecular y otro en Experto en Bases del Diagnóstico en Hematología. Ha recibido un premio de investigación por la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia por el trabajo “Leucemia mieloide aguda en pacientes mayores: ¿Cómo los tratamos?”.

Rafael de la Rosa Silva, profesor de la Universidad de Cádiz en el departamento de matemáticas, actualmente terminando el doctorado en el estudio de modelos matemáticos descritos por ecuaciones en derivadas parciales. Ha sido Premio Extraordinario Fin de Carrera y Fin de Máster. Ha participado en un curso de formación titulado





“Mathematical Oncology” impartido por la Universidad de Castilla La-Mancha. Pertenece al grupo de investigación FQM-201.

Elena Recio Rodríguez, profesora de la Universidad de Cádiz en el departamento de matemáticas y Doctora en Matemáticas. Tiene una amplia investigación en el área de matemática aplicada y en la obtención de soluciones de modelos matemáticos. Pertenece al grupo de investigación FQM-201.

