

Interreg
España - Portugal

Fondo Europeo de Desarrollo Regional



UNIÓN EUROPEA



IDIAL-NET

Red transfronteriza de **I**nnovación en **DI**agnóstico precoz de
Leucemia para un envejecimiento saludable



PREVALENCIA DE LBM EN LA POPULACION GENERAL

Europa/EEUU Japoneses EAU Uganda México
(de Brasil)

LBM^{lo}:	3.5%-14%	7.7%-10%	5.8%	14%	9.4%
LLC-like	85%	100%	48%	3%	
No-LLC	15%	0%	52%	97%	

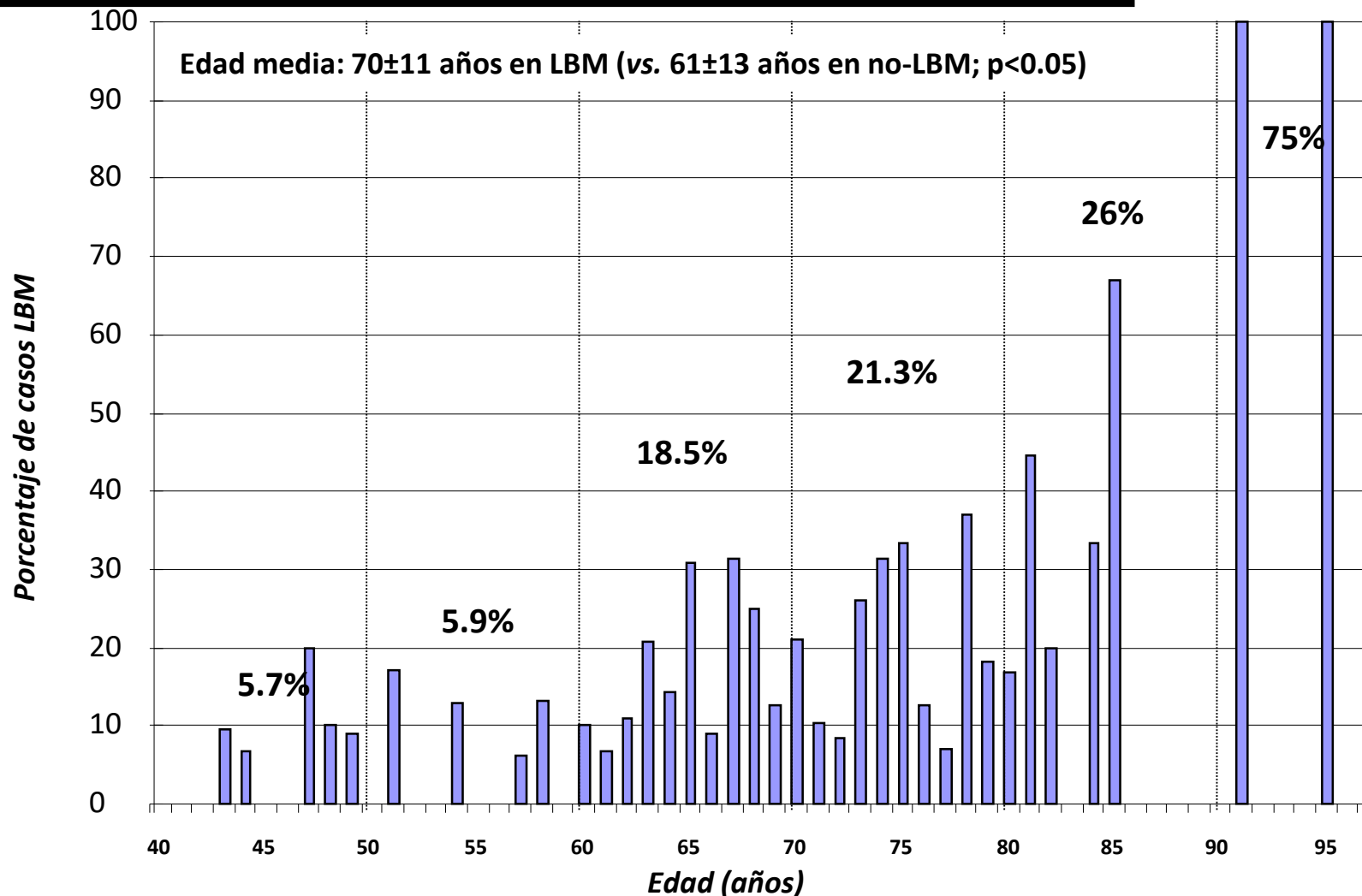
- LBM en familiares de pacientes de **LLC esporádica** : 5%-14%
- LBM en familiares de pacientes de **LLC familiar** : 14%-18%
- LBM en pacientes con **linfocitosis**: 14%

Rawstron et al, Blood 2002; Ghia et al, Blood, 2004; Rachel et al, Br J Hematol, 2007; Nieto et al, Blood, 2009; Shim et al, Blood 2014; Rawstron et al, Lancet Hematol, 2017; Rodriguez-Preciado et al, Int J Immunogen, 2017; Faria-Moss et al Haematologica 2019



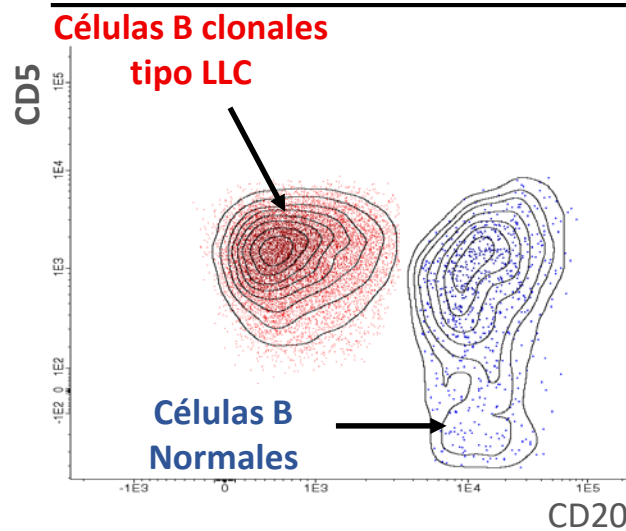
Frecuencia de LBM en SP de adultos sanos

**95/639 casos
(14.8%)**



PROGRESION CLINICA DE LBM TIPO LLC A LLC

LBM^{hi}

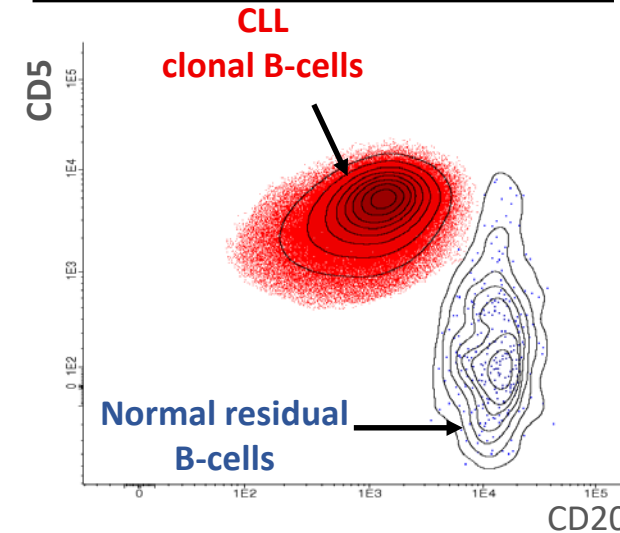


< 5,000 células B clonales

Ausencia de síntomas & signos de enfermedad

1-2%

LLC



≥ 5,000 células B clonales

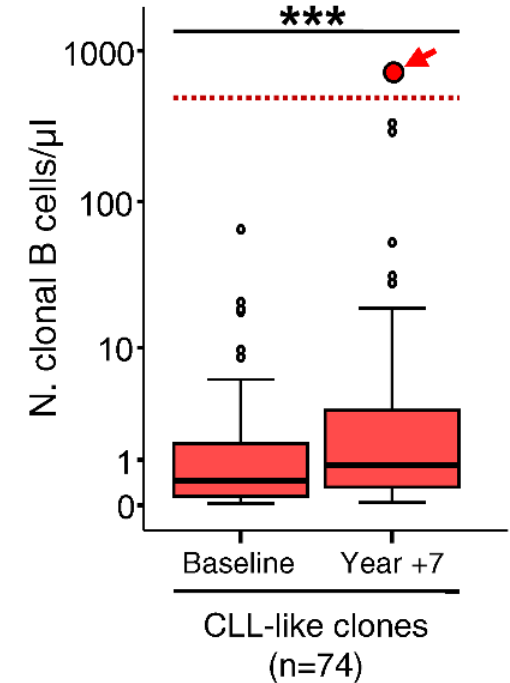
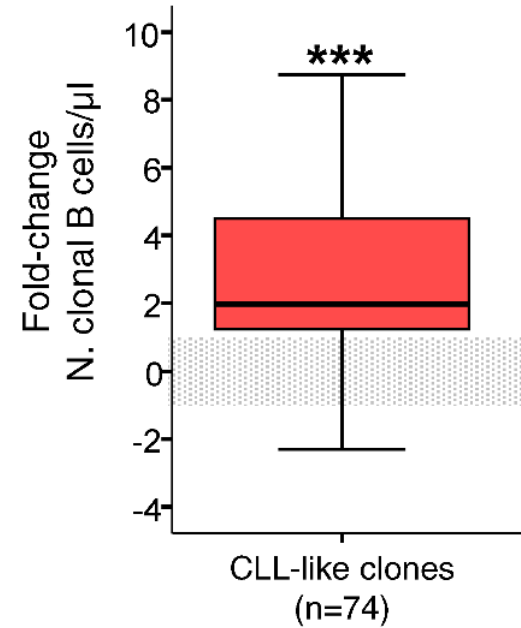
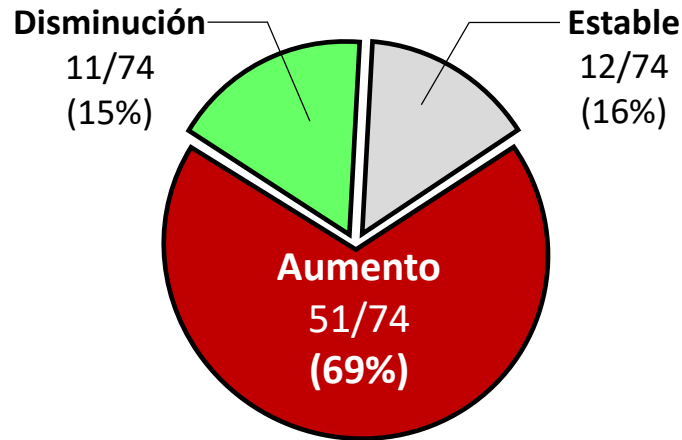
Con o sin síntomas & signos de enfermedad

Todas **LLCs** están precedidas por **MBL**

LBM bajo recuento persiste al 7 año del seguimiento

Evolucion del tamaño del clon de LBM^{lo} Al 7a del seguimiento

74/74 clones del LBM^{lo} tipo LLC persistieron a lo largo del tiempo



En LBM^{lo} tipo LLC los clones persistieron a lo largo del tiempo y **doblaron** su tamaño al 7 año de seguimiento con un **índice muy bajo** (<2% después de 7a) de progresión a LBM^{hi}

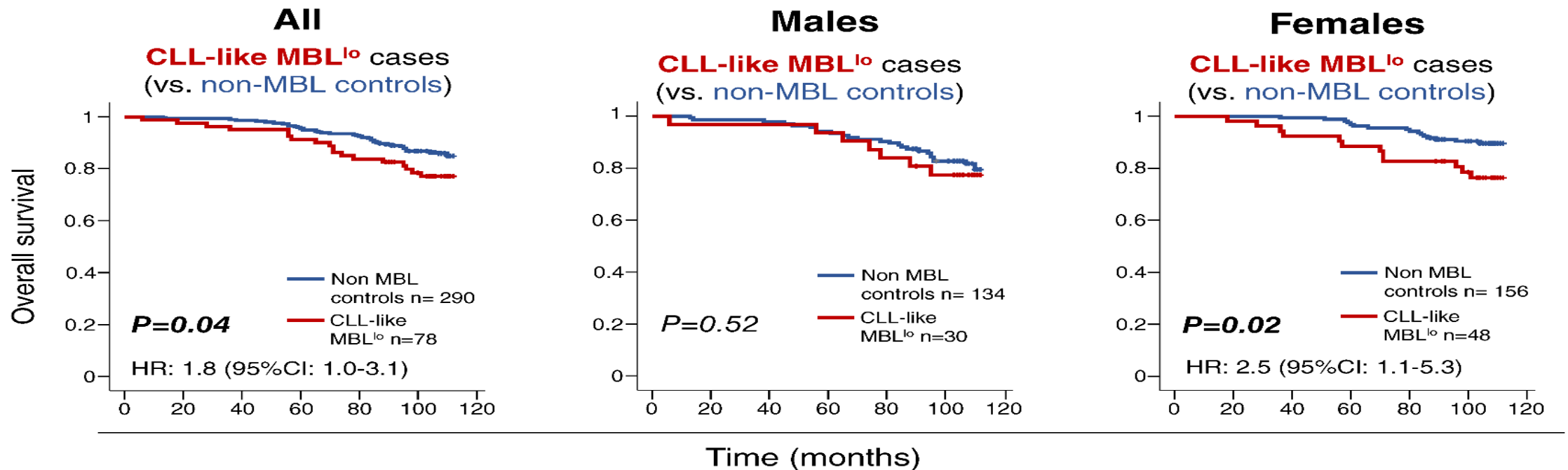


Los clones LBM tipo LLC adquieren alteraciones citogenéticas adicionales al 7 año de seguimiento

TODOS CASOS LBM ^{lo} tipo LLC	BASE	SEGUIMIENTO 7a	Valor P
Alterado/total (%)	7/24 (29%)	31/50 (62%)	0.01
del13q14(D13S25)	6/20 (30%)	27/48 (56%)	0.06
Trisomy 12	1/19 (5.3%)	1/49 (2%)	NS
del11q(ATM)	0/10 (0%)	0/48 (0%)	NA
del17p(TP53)	0/8 (0%)	1/48 (2.1%)	NS
del/t14q32	NA	5/23 (22%)	NA

MUESTRAS PAREADAS LBM ^{lo} tipo LLC	BASE	SEGUIMIENTO 7a	Valor P
del13q14(D13S25)	4/14 (29%)	8/14 (57%)	0.04
Trisomy 12	1/13 (7.7%)	1/13 (7.7%)	NS
del11q(ATM)	0/8 (0%)	0/8 (0%)	NA
del17p(TP53)	0/7 (0%)	0/7 (0%)	NS

LBM^{lo} en sujetos sanos está asociada en general con supervivencia más corta.



	Enfermedades cardiovasculares	Cáncer [#]	Infecciones	Otros [#]
LBM^{lo} tipo LLC	29%	36%	21%	14%
Población en general*	33%	26%	1.4%	39.6%

*Información obtenida de la base de datos de INE.

[#]Infección era la causa directa de la muerte en un caso en estos grupos.



Impacto de LBM^{lo} en la supervivencia general: análisis multivariante

Variables	HR (95%CI)	P-value
Whole cohort (men plus women)		
Cardiovascular disease	2.65 (1.30 - 5.41)	0.007
Age (<65y vs. ≥65y)	5.08 (1.48 - 17.49)	0.01
Solid tumor	2.86 (1.26 - 6.46)	0.01
MBL ^{lo} clones	2.14 (0.97 - 4.72)	0.06
Men		
Cardiovascular disease	4.43 (1.41 - 13.91)	0.01
Women		
Hypertension	6.84 (1.51 - 30.93)	0.01
Cardiovascular disease	5.95 (1.35 - 26.19)	0.02
MBL ^{lo} clones	6.50 (1.34 - 31.49)	0.02
Solid tumor	10.82 (1.44 - 81.42)	0.02
N. of PB monocytes (/μL)	1.01 (1.00 - 1.01)	0.04
Diabetes	5.17 (0.89 - 29.92)	0.07
Severe infections	3.79 (0.88 - 16.27)	0.07

*Criado et al,
Haematologica, 2018*



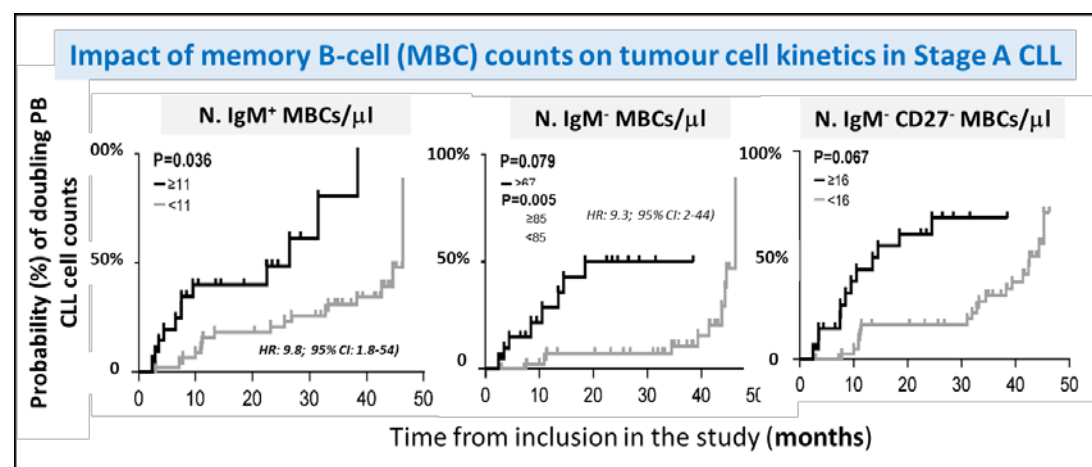
Conclusiones

- En 2005 se ha formulado la **definición inequívoca de LBM**, que ha sido incorporada posteriormente a la **clasificación vigente de la OMS** de neoplasias linfáticas.
- Actualmente, la clasificación inmunofenotípica por **citometría de flujo** es el método preferente para el **diagnóstico de LBM**.
- La LBM puede estar subdividida en **múltiples subtipos**, dependiendo del número y características inmunofenotípicas de las células B clonales.
- La LBM es una **condición predominante** en la población general, aunque la distribución relativa de sus subtipos **varía entre distintas poblaciones genéticas** en todo el mundo, y depende también de la **edad** y la **sensibilidad del método de citometría de flujo** utilizado.
- La **progresión de LBM^{hi} a LLC** es de casi un **1% de casos por año**; prácticamente todos los pacientes LLC son precedidos por LBM.
- Después de 7a **los clones LBM^{lo} persisten** y doblan su tamaño en SP con un **índice de evolución en LBM^{hi} bajo**, pero con una **supervivencia general** considerablemente más corta, especialmente entre las mujeres.

¿Cómo se desarrollan los clones LBM^{lo}?

¿Por qué hay que centrarse en diagnóstico precoz de leucemia basado en LBM en la actualidad?

- Pruebas de **disfunciones inmunitarias** como potencial motor de la progresión en LBM y LLC en la fase A.
- Inmunodeficiencia asociada con **muerte (prematura) en LBM** (1.2% adultos >40/año).
- Elevada (1.8x) frecuencia de **cancer (secundario)** ya desde (muy) tempranos estadios del cáncer LBM
- Oportunidad de implementar **nuevas técnicas de evaluación** con la sensibilidad y eficiencia mejoradas.



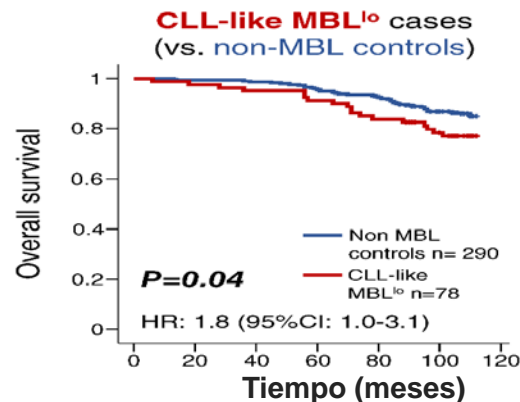


¿Por qué hay que centrarse en diagnóstico precoz de leucemia basado en LBM en la actualidad?

- Pruebas de **disfunciones inmunitarias** como potencial motor de la progresión en LBM y LLC en la fase A.
- Inmunodeficiencia asociada con **muerte (prematura) en LBM** (1.2% adultos >40/año).
- Elevada (1.8x) frecuencia de **cancer (secundario)** ya desde (muy) tempranos estadios del cáncer LBM
- Oportunidad de implementar **nuevas técnicas de evaluación** con la sensibilidad y eficiencia mejoradas.

Impacto de LBM en supervivencia general

(Criado et al, Haematologica 2018)





¿Por qué hay que centrarse en diagnóstico precoz de leucemia basado en LBM en la actualidad?

- Pruebas de **disfunciones inmunitarias** como potencial motor de la progresión en LBM y LLC en la fase A.
- Inmunodeficiencia asociada con **muerte (prematura) en LBM** (1.2% adultos >40/año).
- Elevada (1.8x) frecuencia de **cancer (secundario)** ya desde (muy) tempranos estadios del cáncer LBM
- Oportunidad de implementar **nuevas técnicas de evaluación** con la sensibilidad y eficiencia mejoradas.

Alto potencial innovador

(conceptual y tecnológico)

**Mejora el campo biosanitario
significativamente**



Datos generales del proyecto POCTEP IDIAL-NET

Título: Red Transfronteriza de Innovación en Diagnóstico Precoz de Leucemia para un envejecimiento saludable (IDIAL-NET)
(Referencia 0639_IDIAL_NET-3_E)

Entidad coordinadora: Fundación de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca (FICUS)

Beneficiarios:

- Fundación CARTIF
- JCyL, Consejería de Sanidad, Dirección General de Salud Pública
- Immunostep SL
- Infogene Lda.
- Cytognos SL
- Universidad de Coimbra
- Administración Regional de Salud de Centro IP

Fecha de inicio: 01/07/2019

Fecha de finalización: 05/04/2022