

Updates from the California Childhood Leukemia Study



A MESSAGE FROM THE NEW PRINCIPAL INVESTIGATOR, CATHERINE METAYER,

Almost 3,500 families have joined the California Childhood Leukemia Study since it began in 1995, and I want to thank all of you for taking the time to participate in the study and for providing invaluable

information that has helped us to better understand why children develop leukemia and, most importantly, how we can prevent it.

We were fortunate to work closely with the doctors and medical staff at hospitals throughout California to invite families to participate, and we also relied on the generous participation of other families not affected by the disease for comparison in our work. Some families even opened their doors for additional studies to collect house dust so we could measure chemicals in the child's environment. The tireless team effort from the parents and children, clinicians, researchers, and staff made it possible to build the most comprehensive

study of childhood leukemia in the United States—one child at a time.

In this newsletter, we share key findings of our research. We have learned a lot since 1995! *First of all*, multiple factors are associated with an increased (or decreased) risk of childhood leukemia, and there are ways we can prevent the disease. For example, we can avoid exposure to harmful environmental chemicals. Keeping a healthy lifestyle with positive behaviors can also limit the negative impact of environmental factors. *Secondly*, what happens before conception, during pregnancy, and after a child's birth can have long-lasting effects; prevention during these periods is critical. *Lastly*, we are just beginning to understand how the genetic make-up of a child influences his/her response to external factors. Research on this topic is ongoing.

The California Childhood Leukemia Study (ccls.berkeley.edu) has paved the way for collaborative work, and our research group has expanded to include the Center for Integrative Research on Childhood Leukemia and the Environment (circle.berkeley.edu), one of the Children's Envi-

ronmental Health Centers, funded by the National Institute of Environmental Health Sciences and the US Environmental Protection Agency. We have also established the Childhood Leukemia International Consortium to join forces with researchers in 17 countries to help prevent childhood leukemia.

Although the initial work of collecting information from families has ended, we are still busy analyzing data and communicating our results to increase awareness about childhood leukemia. We are also planning new initiatives to reduce exposure to chemicals at home, and to improve the quality of life among childhood leukemia survivors. Please stay tuned for updates about new studies to help answer these important questions.

Thank you for your support!

Best,

Catherine Metayer



Actualizaciones del Estudio sobre la leucemia infantil en California

UN MENSAJE DE LA INVESTIGADORA PRINCIPAL: CATHERINE METAYER, MD, PHD

Casi 3500 familias se han unido al Estudio sobre la Leucemia Infantil en California desde su inicio en 1995, y quiero dar las gracias a todos ustedes por tomarse el tiempo para participar en el estudio y por proporcionarnos información muy valiosa que nos ha ayudado a entender mejor por qué los niños desarrollan leucemia y, lo más importante, cómo podemos prevenirla.

Nuestro estudio es especial porque hemos trabajado en estrecha colaboración con los médicos y el personal de salud de hospitales en todo California para invitar a participar a familias afectadas por la leucemia, y también hemos contado con la generosa participación de otras familias no afectadas para poder hacer comparaciones entre los dos grupos. Algunas familias incluso abrieron sus puertas para estudios adicionales, permitiendo que obtuviéramos polvo de la casa para medir los productos químicos en el entorno del niño. El incansable trabajo en equipo de parte de nuestros padres y sus niños, los médicos, los investigadores y el personal médico hizo posible la realización del estudio más completo sobre la leucemia infantil en los Estados Unidos, un niño a la vez.

En este boletín, compartimos los hallazgos principales de nuestra investigación. ¡Hemos aprendido mucho desde 1995! *Primero*, que varios factores están asociados con un aumento (o la disminución) del riesgo de leucemia infantil, y hay maneras en que podemos evitar la enfermedad. Mantener un estilo de vida saludable con comportamientos positivos también puede limitar el impacto negativo de los factores ambientales. *Segundo*, que lo que ocurre antes de la concepción, durante el embarazo y después del nacimiento del niño puede tener efectos a largo plazo, y la prevención durante estos periodos es crítica. Por último, apenas estamos empezando a comprender cómo la composición genética de un niño influye en su respuesta a factores externos. La investigación sobre este tema está en curso.

El Estudio sobre la Leucemia Infantil en California (ccls.berkeley.edu) ha allanado el camino para el trabajo colaborativo. Nuestro grupo de investigación se ha ampliado para incluir el Centro de Investigación Integrativa sobre la Leucemia Infantil, uno de los centros nacionales sobre la salud ambiental de los niños, financiado por el

Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental (circle.berkeley.edu) y la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos. También, hemos establecido el Consorcio Internacional sobre la Leucemia Infantil [CLIC] para unir fuerzas con investigadores de más de 17 países para ayudar a evitar la leucemia infantil.

Aunque el trabajo de recopilación de información de las familias ha terminado, seguimos analizando los datos y disseminando los resultados para aumentar la conciencia sobre la leucemia infantil. También estamos planeando nuevas iniciativas para reducir la exposición a los productos químicos en los hogares y para mejorar la calidad de vida de los supervivientes de la leucemia infantil. Por favor, manténgase atento para recibir más actualizaciones sobre nuevos estudios que nos ayudarán a responder a estas preguntas importantes.

¡Gracias por su apoyo!

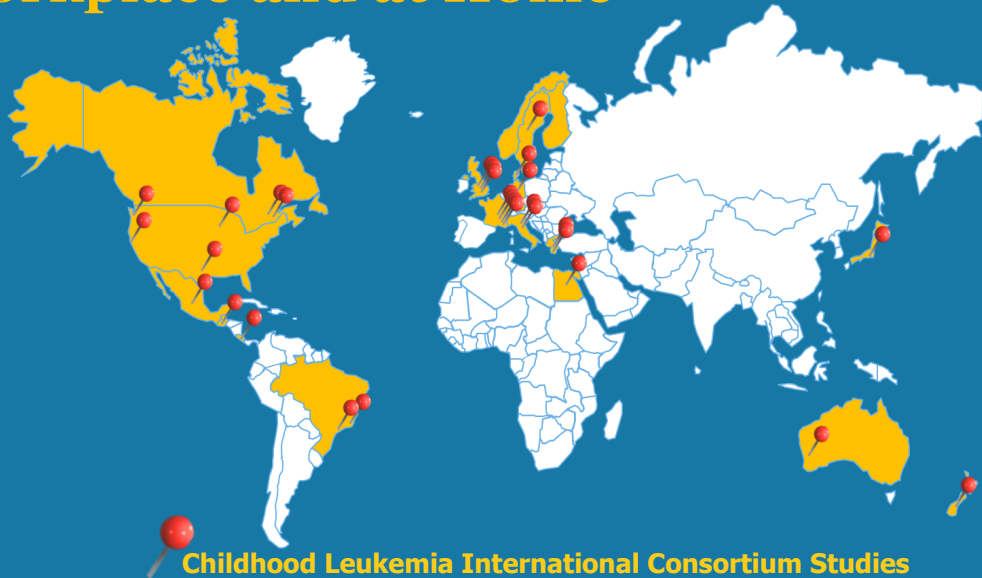
Atentamente,

Catherine Metayer

Chemicals in the Workplace and at Home

The California Childhood Leukemia Study collected detailed information on parents' exposures based on their job tasks, and found that Latino fathers exposed to organic solvents and combustion exhausts were more likely to have a child diagnosed with leukemia. No associations were seen for fathers of other ethnicities, which raised questions about equity in the work environment and intensity of exposure to chemicals. Also, the genetic "make-up" varies by ethnic background and may influence the way the body breaks down and gets rid of these chemicals.

Similarly, the Childhood Leukemia International Consortium combined data for over 8,000 children with leukemia, and 14,000 children without leukemia. This study investigated the impact of parental exposure to pesticides at work, which can be harmful to the parents at the time of conception or during pregnancy. Pesticides can also be tracked into homes, creating additional opportunities of exposure to the child. The risk of acute myeloid leukemia doubled when mothers were exposed to pesticides during pregnancy, and the risk of acute lymphoblastic leukemia slightly increased when fathers were exposed around conception.



Childhood Leukemia International Consortium Studies

The California Childhood Leukemia Study also collaborated with 12 studies from the Childhood Leukemia International Consortium and confirmed that exposure to pesticides at home, both before and after a child's birth, increases the risk of childhood leukemias.

Additionally, we reported an association between painting at home and the risk of childhood leukemias. Oil-based paint was found to pose a greater risk than water-based paint.

Our study provides **general information** that cannot be used to assess the cause of an individual or particular child's illness. However, we recommend that parents—and those about to conceive—should be cautious and try to limit their (and their children's) exposures to chemicals before and after the child's birth.

Sustancias químicas en el trabajo y en el hogar

El Estudio sobre la Leucemia Infantil en California recopiló información detallada sobre la exposición de los padres según sus tareas de trabajo, y encontró que los hombres latinos expuestos a solventes orgánicos y a los gases de escape de motores de combustión eran más propensos a tener un hijo diagnosticado con leucemia. No observamos estas asociaciones en otros padres, lo que provocó preguntas sobre la equidad en el ambiente de trabajo y en los niveles de exposición a productos químicos. Además, la composición genética de las personas varía según su origen étnico y podría influir en la forma en que el cuerpo metaboliza estas sustancias químicas.

Este estudio internacional también combinó los datos de más de 8000 niños con leucemia y otros 14000 niños sin leucemia para investigar el efecto de la exposición de los padres a los pesticidas en el trabajo, lo cual puede ser perjudicial para los padres en el momento de la concepción o durante el embarazo. Los

pesticidas también pueden ser traídos a los hogares por medio de los zapatos contaminados, lo cual aumenta la posibilidad de que los niños sean expuestos. El riesgo de leucemia mieloide aguda se duplicó cuando las madres fueron expuestas a los pesticidas durante el embarazo y el riesgo de leucemia linfoblástica aguda aumentó ligeramente cuando los padres se expusieron alrededor de la concepción.

El Estudio sobre la Leucemia Infantil en California también colaboró con 12 estudios del Consorcio Internacional sobre la Leucemia Infantil y confirmó que la exposición a los pesticidas en el hogar, tanto antes como después del nacimiento de un niño, aumenta el riesgo de leucemias infantiles.

También informamos sobre una asociación entre el acto de pintar en casa y el riesgo de leucemias infantiles. Encontramos que la pintura a base de aceite conlleva mayor riesgo que la pintura a base de agua.

Nuestro estudio proporciona **información general** que no sirve para identificar la causa exacta de la leucemia en casos individuales. Sin embargo, recomendamos que los padres de familia—y las parejas que piensan concebir pronto—tengan cuidado y limiten el contacto que ellos (y sus hijos) tengan con los productos químicos antes y después del nacimiento del niño.

Parental Smoking

Tobacco smoke contains harmful chemicals known to cause several types of cancers in adults, including lung cancer, but also cancers of the blood, such as leukemia. Children can also be exposed to tobacco smoke at different stages of their development, for example when mothers smoke during pregnancy or parents and other people smoke in the presence of the child after birth (also known as second-hand smoke).

We investigated the effect of exposure to tobacco smoke before the child's conception, during pregnancy, and after birth on the risk of acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia in children. Here is what we found:

- When a father smoked *before* the child's birth (including before conception) and the child was also exposed to second-hand smoke *after* birth, there was an increased risk for a specific type of childhood leukemia caused by abnormal chromosomes.
- When a mother smoked during the pregnancy and breastfeeding periods, there was an increased risk for a specific type of childhood leukemia caused by the deletion of genes.
- Children exposed to tobacco smoke *before* and *after* birth also experienced higher risk of acute myeloid leukemia, a finding confirmed by the Childhood Leukemia International Consortium.

Deletion: A mutation or error in which a part of a chromosome or a sequence of DNA is missing. A deletion is essentially the loss of genetic material.

Overall, our data suggest that exposure to tobacco smoking was associated with increased risks of childhood leukemias. The study also supports that the development of leukemia in children is likely to be a multistep process, and that the impact of tobacco smoke is different by leukemia subtype.

Learn more about **tobacco free living** at
www.surgeongeneral.gov/priorities/tobacco



Padres que fuman

El humo del tabaco contiene sustancias químicas peligrosas que sabemos que causan varios tipos de cáncer en adultos, como el cáncer de pulmón, pero también los cánceres de la sangre como la leucemia. Los niños también pueden estar expuestos al humo del tabaco en diferentes etapas de su desarrollo, por ejemplo, cuando las madres fuman durante el embarazo o los padres y otras personas fuman en presencia del niño después del nacimiento (también conocido como humo de segunda mano).

Investigamos el efecto de la exposición al humo de tabaco antes de la concepción, durante el embarazo y después del nacimiento sobre el riesgo de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda. Encontramos que:

- Cuando el padre había fumado *antes* del nacimiento del niño (incluso antes de la concepción) y el niño también estuvo expuesto al humo de segunda mano *después* de nacer, el riesgo de un tipo específico de leucemia infantil causado por cromosomas anormales aumentó.
- Cuando la madre había fumado durante el embarazo y el amamantamiento, el riesgo de un tipo específico de leucemia infantil causado por la delección de genes aumentó.
- Los niños expuestos al humo de tabaco *antes* y *después* del nacimiento también tenían un riesgo elevado de leucemia mieloide aguda, un hallazgo confirmado por el Consorcio Internacional sobre la Leucemia Infantil.

Delección: Una mutación o error en que falta parte de un cromosoma o de una secuencia de ADN. Una delección es básicamente una pérdida de material genético.

En general, nuestros datos sugieren que la exposición al tabaco está asociada con un mayor riesgo de leucemias infantiles y también que es probable que el desarrollo de la leucemia en los niños sea un proceso de múltiples pasos, y que el impacto del humo de Tabaco varía según el subtipo de leucemia.

Más información sobre **la vida sin tabaco** en
www.surgeongeneral.gov/priorities/tobacco



Chemicals in Household Dust

Americans spend about 90% of their time indoors and children, in particular, spend much of that time at home. There are many potential sources of chemicals inside most homes. For example, a puff of cigarette smoke contains polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), an upholstered couch can contain flame retardants such as polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), and a wood floor finish from the 1960s might contain polychlorinated biphenyls (PCBs).

Certain chemicals found at home may be harmful to children. As such, we have devoted a lot of effort to describing the pollutants that can be found inside a home, for example, we are the first study to measure chemicals in vacuum cleaner bags collected from participating families. Vacuum dust is a useful tool for our research, because chemicals tend to stick on dust that is embedded deep within carpets. Thus, measuring chemicals in dust provides clues about the contaminants that are present in a home.

In addition, chemicals present in settled dust can enter a child's body when a child accidentally eats, breathes, or touches contaminated dust. This is especially likely for young children who spend a lot of time on the floor and have a tendency to put their hands in their mouths. We have measured a variety of chemicals in dust collected from study homes, including PAHs, PBDEs, PCBs, metals such as lead, pesticides, and herbicides. We have found higher levels of some PAHs, PBDEs, and PCBs in dust from homes of children with leukemia than in dust from homes of healthy controls, suggesting that these household contaminants may be risk factors for childhood leukemia.

While our findings based on interview information suggest that pesticides and herbicides are

other indoor contaminants that may increase childhood leukemia risk, we have only found one pesticide/herbicide (chlorthal) at higher levels in dust from homes of children with leukemia than in dust from homes of healthy controls.

We are currently measuring levels of another common herbicide, glyphosate, in dust samples to evaluate whether this chemical is a risk factor for childhood leukemia. In the future, we are also planning to conduct an intervention study designed to identify cleaning practices that may remove dust and chemical contaminants from study homes.

Our research has shown that some chemicals can be very difficult to remove from the home. For example, even though PCBs were banned over 30 years ago, these chemicals were still present in many study homes. One easy strategy to help maintain a clean home is the practice of removing shoes when entering the home. Shoe removal decreases the amount of dust and the amount of chemicals that may enter a home from outdoors. Other useful habits to limit children's contact with chemicals at home include (1) banning tobacco products from your home, (2) repairing furniture with crumbling or exposed foam from your home, (3) limiting pesticide use in and around your home, and (4) having your children wash their hands frequently.

Fact sheets about **household products and chemicals** are available at <http://circle.berkeley.edu/news/factsheets/>

Bills Signed to Label Products with Flame Retardant Chemicals

Two California senate bills were passed and signed by Governor Jerry Brown in September 2014 and February 2015, which require that any furniture or children's products containing flame retardants be labeled as such. These two bills will be instrumental in reducing a child's exposure to flame retardant chemicals which have been shown to increase the risk of health hazards, including childhood leukemia. Our study showed increased risks among households with high levels of flame retardant chemicals in house dust. The labels mandated by the two senate bills vary slightly. For upholstered products, look for an "X" that denotes whether the furniture does or does not contain flame retardant. For children's products, those without flame retardant will have a tag stating that the product is free of flame retardants. Companies that mislabel products are subject to a fine of not less than \$2,500.



Los productos químicos en polvo de casa

En los Estados Unidos, las personas pasan alrededor del 90% de su tiempo en espacios interiores y los niños en particular pasan gran parte de ese tiempo en casa. Hay muchas posibles fuentes de productos químicos dentro de la mayoría de los hogares. Por ejemplo, un soplo de humo de cigarrillo contiene hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs en inglés), un sofá tapizado puede contener retardantes de llama tales como polibromodifeniléteres (PBDEs) y un acabado de piso de madera de la década de 1960 podría contener bifenilos policlorados (PCBs).

Ciertas sustancias químicas encontradas en el hogar pueden ser peligrosas para los niños. Por ello, nos hemos empeñado en describir bien los contaminantes que se puedan encontrar en el hogar. Por ejemplo, somos el primer estudio en medir los productos químicos en las bolsas de aspiradora llenas recogidas de las familias que participan en nuestro estudio. El polvo dentro de las aspiradoras es muy útil para nuestra investigación, porque las sustancias químicas tienden a pegarse al polvo que se incrusta en lo profundo de las alfombras. Por lo tanto, la medición de los productos químicos en este polvo nos da una pista sobre los contaminantes que están presentes en el hogar.

Además, los productos químicos en el polvo que se acumula pueden entrar al cuer-

po de un niño cuando él o ella accidentalmente coma, respire o toque el polvo contaminado. Esto es especialmente probable para los niños pequeños que pasan mucho tiempo en el suelo y tienden a meterse las manos a la boca. Hemos medido una variedad de productos químicos en el polvo recogido en los hogares de estudio, incluidos los PAHs, PBDEs, PCBs, metales como el plomo, pesticidas y herbicidas. Encontramos niveles más altos de algunos PAHs, PBDE y PCBs en el polvo de las casas de los niños con leucemia que en el polvo de las casas de los niños sanos, lo que sugiere que estos contaminantes en el hogar pueden ser factores de riesgo para la leucemia infantil.

Aunque la información obtenida de las entrevistas del estudio sugiere que los pesticidas y herbicidas son otros contaminantes de interior que pueden aumentar el riesgo de leucemia infantil, sólo hemos encontrado un pesticida/herbicida (el clortal) a niveles más altos en el polvo de los hogares de los niños con leucemia que en las casas de los niños sanos.

En un estudio futuro, mediremos los niveles de otro herbicida común, el glifosato, en muestras de polvo para evaluar si este producto químico es un factor de riesgo para la leucemia infantil. También planeamos hacer un estudio de intervención para identificar las prácticas de limpieza que puedan

quitar el polvo y los contaminantes químicos en las casas del estudio.

Nuestra investigación ha demostrado que algunos productos químicos pueden ser muy difíciles de eliminar de la casa. Por ejemplo, a pesar de que los PCB se prohibieron hace más de 30 años, estos productos químicos siguen presentes en muchas de las casas que estudiamos. Una estrategia fácil para ayudar a mantener la casa limpia es quitarse los zapatos al entrar en la casa, lo cual reduciría la cantidad de polvo y productos químicos traídos de afuera. Otros hábitos útiles para limitar el contacto de los niños con los productos químicos en el hogar incluyen (1) prohibir los productos de tabaco en su casa, (2) sacar de la casa o reparar los muebles con hule espuma desmoronado o descubierto, (3) limitar el uso de pesticidas dentro y alrededor de la casa y (4) hacer que sus hijos se laven las manos frecuentemente.

Hojas de datos sobre los **productos químicos y otros productos para el hogar** están disponibles en

<http://circle.berkeley.edu/news/factsheets/>

Leyes aprobadas para etiquetar los productos químicos que contienen retardantes de llama

Dos proyectos de ley del Senado de California, aprobados y firmados por el Gobernador Jerry Brown en septiembre del 2014 y febrero del 2015, exigen que cualquier mueble o producto infantil que contenga retardantes de llama sea etiquetado como tal. Estas dos leyes serán fundamentales para reducir la exposición de los niños a los retardantes de llama, que son sustancias químicas que se ha comprobado que aumentan el riesgo de peligros para la salud, incluyendo la leucemia infantil. Nuestro estudio encontró un aumento de los riesgos en los hogares con altos niveles de retardantes de llama en el polvo de la casa. Las etiquetas requeridas por las dos leyes del Senado varían un poco. En los productos tapizados, busque una "X" que denota si los muebles contienen retardantes de llama o no. En los productos para niños, aquellos sin retardante de llama tendrán una etiqueta que indica que el producto está libre de retardantes de llama. Los fabricantes que etiquetan mal sus productos están sujetos a una multa de \$2500 o más.



Immune System

The most common form of childhood leukemia is B-cell acute lymphoblastic leukemia. As part of a healthy immune system, B-cells produce antibodies and protect children from antigens such as viruses. Rarely, immature B-cells can mutate and grow out of control, reproducing quickly and living longer than normal; these out-of-control B-cells that fill the bone marrow are leukemia cells.

*Did you know? An **antibody** is a protein made by white blood cells in response to an antigen. An **antigen** is a substance that causes the body to initiate an immune response.*

Our research has demonstrated that a child's odds of getting leukemia are related to the way that his/her immune system develops and also the way that the immune system interacts with the outside world. For example, exposure to a wide variety of germs in early childhood and subsequent development of normal immune responses to infections, can be a healthy exercise for the immune system, reducing the risk of leukemia and other immune illnesses such as allergies. Indeed, a child's extended enrollment in daycare may reduce the risk of leukemia. Interestingly, children with leukemia tend to have a history of more severe infections during the first year of their life compared to control children.

Such severe infections may cause damage to immune cells, resulting in mutations that may later impact the development of leukemia cells.

Factors which affect very early immune system development, even events that occur before a child is born, may also be important in determining his/her risk of leukemia.

We are working to identify factors that may negatively impact early immune system development. Possibilities include: maternal exposure to chemicals and stress during pregnancy. We will measure the effects of these factors in newborns to test for unusual changes in the development of the immune system.



El sistema inmune

La forma más común de leucemia infantil es la leucemia linfoblástica aguda de células B. Como parte de un sistema inmunológico saludable, las células B producen anticuerpos y protegen a los niños de antígenos como los virus. En raras ocasiones, las células B inmaduras pueden mutar (cambiar) y crecer fuera de control, reproduciéndose rápidamente y viviendo más tiempo de lo normal; estas células B descontroladas son células de leucemia y llenan la médula ósea.

Nuestra investigación ha demostrado que las probabilidades de que un niño contraiga leucemia están relacionadas con la forma en que su sistema inmunológico se desarrolla y también con cómo responde al mundo afuera (su respuesta inmune). Por ejemplo, tener contacto con muchos diferentes tipos de gérmenes en la primera infancia y el consiguiente

desarrollo de una respuesta inmune normal para combatir las infecciones puede fortalecer las defensas del cuerpo y reducir el riesgo de leucemia y otras enfermedades inmunológicas como las alergias. De hecho, el cuidado extendido de un niño en una guardería podría reducir el riesgo de leucemia. Curiosamente, los niños con leucemia suelen tener un historial de infecciones más graves durante el primer año de su vida en comparación con los niños de control (sin leucemia). Estas infecciones graves pueden dañar a las células inmunes, provocando mutaciones (cambios) que pueden afectar posteriormente al desarrollo de células de leucemia.

Los factores que afectan al desarrollo muy temprano del sistema inmunológico, incluso lo que sucede antes de que nazca un niño, también pueden ser importantes en

determinar su riesgo de leucemia.

Estamos trabajando para identificar los factores que puedan perjudicar al desarrollo temprano del sistema inmune: las posibilidades incluyen la exposición materna a los productos químicos y el estrés durante el embarazo. Mediremos los efectos de estos factores en los recién nacidos para buscar cambios inusuales en el desarrollo del sistema inmune.

*¿Sabía usted? Un **anticuerpo** es una proteína producida por los glóbulos blancos de la sangre en respuesta a un antígeno. Un **antígeno** es una sustancia que hace que el cuerpo inicie una respuesta inmune.*

Medical Radiation

Since the discovery of x-rays in the late 19th century, we have seen incredible progress in the development of medical technologies such as computed tomography (CT scan). In the past 40 years, CT scan use in the United States has greatly increased from approximately 3 million in 1980 to 70 million scans in 2007. The CT is considered one of the most important inventions in medical history and has improved and saved many lives. However, ionizing radiation such as that from x-rays or CT scans, is also a known cause of cancer, depending on the dose and targeted organ. Studies back in the 1950s have shown that ionizing radiation can significantly increase the risk of leukemia in children whose mothers received x-rays during their pregnancy. Nowadays, mothers no longer receive x-rays during pregnancy, unless the benefit greatly outweighs the risks. However, even then, medical staff used pro-

TECTIVE equipment to limit the radiation to the mother and her child. The California Childhood Leukemia Study collected child's x-ray history from the mother and found that the risk of acute lymphoblastic leukemia, the most common type of leukemia in children, was modestly elevated among children who received three or more x-rays after birth. Our results require careful interpretation because the information provided by the parents was not confirmed with medical records, which would show the exact number and type of x-rays the child had throughout his/her life. In order to be more precise in our measurements, we are currently expanding this research project with the Childhood Leukemia International Consortium, to validate the interview data and to include CT scans, which deliver higher doses of radiation than a plain x-ray, and therefore, may be potentially more harmful. We hope our

future research projects will clarify the role of radiation exposure in the development of leukemia in our children.

Check **guidelines for health care providers to minimize CT scan in children** at <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/radiation/pediatric-ct-scans>



La radiación médica

Desde el descubrimiento de los rayos X (las radiografías) en el siglo 19, hemos visto avances increíbles en las tecnologías médicas, como la tomografía computarizada o TC (CT en inglés). En los últimos 40 años, el uso de la TC en los Estados Unidos ha aumentado enormemente, de unos 3 millones de tomografías en 1980 a 70 millones en 2007. La TC se considera uno de los inventos más importantes de la medicina y ha mejorado y salvado muchas vidas. Sin embargo, la radiación ionizante emitida por las radiografías y tomografías computarizadas también es una causa conocida de cáncer dependiendo de la dosis y del órgano tratado. Estudios realizados en los años 1950 han demostrado que la radiación ionizante puede aumentar significativamente el riesgo de leucemia en los niños cuyas madres recibieron radiografías durante el embarazo. Hoy en día, las madres embarazadas ya no son sometidas a radiografías, a menos que el

beneficio sea mucho mayor que el riesgo. Sin embargo, incluso entonces, el personal médico usaba equipos y prendas de protección para limitar la radiación aplicada a la madre y a su hijo. El Estudio sobre la Leucemia Infantil en California obtuvo de las madres el historial de rayos X de sus hijos y encontramos que el riesgo de leucemia linfoblástica aguda, el tipo de leucemia más común en niños, era ligeramente más alto entre los niños que recibieron tres o más radiografías después del nacimiento. Estos resultados requieren una interpretación cuidadosa, porque la información que obtuvimos de las madres no se confirmó comparándola con los expedientes médicos de los niños, los cuales indicarían el número exacto y el tipo de radiografías que el niño había recibido a lo largo de su vida. Para obtener resultados más precisos, estamos ampliando nuestro estudio para validar los datos de las entrevistas e incluir las tomografías, que

emiten dosis más altas de radiación que una radiografía simple y por lo tanto, podrían ser más dañinas. Esperamos realizar otros estudios en el futuro que aclaren el efecto de la exposición a la radiación sobre el desarrollo de la leucemia en nuestros hijos.

Lea los **lineamientos para proveedores de servicios médicos para reducir el uso de tomografía en niños** en www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/radiation/pediatric-ct-scans

Diet and Vitamins

Folate (or folic acid) is a vitamin that is important to the healthy growth and development of a baby, and intake of folate or folic acid through food or vitamins is recommended before and during pregnancy. Our research from the California Childhood Leukemia Study and the Childhood Leukemia International Consortium found that children of mothers who eat foods or take vitamin supplements with a lot of folate and other B vitamins before and during pregnancy have a lower risk of developing leukemia.

However, when we compared the levels of folate in children's blood at birth between children with and without leukemia, we did not see any differences. This suggests that the critical time when these nutrients influence a child's risk of leukemia may come at

the beginning of pregnancy. It is also believed that nutrition during pregnancy can affect DNA and the way DNA is translated into proteins, which are the building blocks for the development of healthy cells. Genes can also be involved in determining how many nutrients are available to be used by the body. Our research found that there is a relationship between genes that affect levels of folate in the child's body and risk of leukemia.

Poor nutrition during pregnancy can damage critical functions for healthy growth and development of a baby, such as production and repair of DNA and the formation of the immune system, and it may also contribute to an increased risk of childhood leukemia. The good news is that a healthy diet

during pregnancy and vitamin supplementation can help prevent the disease.

KEY VITAMINS & FOOD SOURCES

- ◆ **Folate:** fortified breakfast cereals, rice, vegetables (spinach, asparagus, brussels sprouts, broccoli), nuts, fruits
- ◆ **B12:** fish, meat, poultry, eggs, milk, fortified breakfast cereals
- ◆ **B6:** fish, meat, fortified breakfast cereals, potatoes, bananas
- ◆ **B2:** milk and dairy products, meats, fish, dark green vegetables
- ◆ **Methionine:** eggs, fish, meat, soy, cereals (proteins)



Expecting mothers should have a **healthy diet** and consult their physician regarding **prenatal folate and vitamin supplementation**.

Las mujeres embarazadas deben llevar **una dieta saludable** y hablar con su médico **sobre el folato y la vitamina prenatal**.

La dieta y las vitaminas

El folato (o su forma sintética llamada ácido fólico) es una vitamina que es importante para el crecimiento y desarrollo saludable de un bebé, y su ingesta a través de alimentos o vitaminas se recomienda antes y durante el embarazo. Nuestra investigación del Estudio sobre la Leucemia Infantil en California y del Consorcio Internacional sobre la Leucemia Infantil encontró que los niños de madres que comen alimentos o toman suplementos vitamínicos con ricos en ácido fólico y otras vitaminas B antes y durante el embarazo tienen menos riesgo de desarrollar leucemia.

Sin embargo, también comparamos los niveles de folato al nacer en la sangre de niños con leucemia y de otros sin leucemia, y no vimos ninguna diferencia. Esto sugiere que el final del embarazo puede no ser un tiempo

crítico cuando estos nutrientes influyen el riesgo de la leucemia de un niño. También se cree que la nutrición durante el embarazo puede afectar al ADN y la forma en que el ADN se expresa en forma de proteínas, que son la base del desarrollo de células sanas. Los genes también pueden afectar a la cantidad de nutrientes que el cuerpo puede aprovechar. Nuestra investigación encontró que existe una relación entre los genes que afectan a los niveles de ácido fólico en el cuerpo y el riesgo de la leucemia del niño.

La mala nutrición durante el embarazo puede dañar las funciones críticas durante el desarrollo fetal, tales como la producción y la reparación del ADN y la formación del sistema inmune, y también puede contribuir a un mayor riesgo de leucemia infantil. La buena

noticia es que una dieta saludable durante el embarazo y la suplementación con vitaminas puede ayudar a evitar la enfermedad.

VITAMINAS Y ALIMENTOS CLAVE

- ◆ **Folato:** cereales para el desayuno fortificados, arroz, verduras (espinacas, espárragos, coles de Bruselas, brócoli), nueces y otros frutos secos, frutas
- ◆ **B12:** pescado, carne, aves de corral, huevos, leche, cereales para el desayuno fortificados
- ◆ **B6:** pescado, carne, cereales para el desayuno fortificados, papas, plátano
- ◆ **B2:** leche y productos lácteos, carnes, pescado, verduras verde oscuro
- ◆ **Metionina:** huevos, pescado, carne, soya, cereales (proteínas)

Biology “Corner”

DNA is the molecule inside cells that carry genetic information and pass it from one generation to the next. **Chromosomes** are long strands of DNA.

Are childhood leukemias identical?

Using the latest technologies, we are cataloging different DNA mutations and deletions that arise in childhood leukemias. Understanding tumor characteristics and their possible associations with environmental risk factors, such as parental smoking or infections, may shed light on the causes of specific subtypes.

Do genes matter?

A few genes have been linked to small increases in risk for childhood leukemia. One of them called *CEBPE* is usually “turned off” during the development of B-cells, but the genetic

change in *CEBPE* allows it to remain on, leading to “errors” in B-cell development and increasing risk of B-cell leukemia.

What is epigenetics?

Our cells all contain the same DNA, but they come in many different patterns and varieties. For instance, a skin cell looks and functions nothing like a muscle cell. The reason for this is that different genes are turned on and off in different cell types. This process is called “epigenetics.” It is a tightly controlled process, but it may occasionally go awry resulting in diseases. During early development of the human embryo, there are vast changes in epigenetics as all of our tissues need to be formed from only one original fertilized egg. As such, pregnancy is a sensitive time when epigenetics may be influenced by our early environment. We are working to understand how the environment can shape the epigenetics of a developing fetus and what effect these changes might have on childhood leukemia.

In the past year we found alterations to DNA methylation, an epigenetic feature, in response to the amount of folic acid in the mother’s diet during pregnancy, and prenatal exposure to smoking. Our results suggest that DNA methylation changes, which affect whether and when genes are turned on and off, may be the mediator between these exposures and childhood leukemia.

Genetic factors by themselves are not responsible for a large portion of childhood leukemia, but the **interaction of genetic, epigenetic and environmental factors** may have a greater impact.



“Rincón” de biología

El ADN es la molécula dentro de las células que llevan la información genética y la transmiten de una generación a la siguiente. **Los cromosomas** son largas cadenas de ADN.

¿Son las leucemias infantiles idénticas?

Utilizando las últimas tecnologías, estamos catalogando diferentes cambios y deleciones en el ADN que se presentan en las leucemias infantiles. Aprender más sobre las características del tumor y sus posibles asociaciones con factores de riesgo ambientales, como el fumar o infecciones de los padres, podría ayudarnos a identificar las causas de ciertos subtipos de leucemia.

¿Son importantes los genes?

Unos pocos genes se han relacionado con un pequeño aumento en el riesgo de leucemia infantil. Uno de estos genes se llama *CEBPE* y por lo general está “desactivado” durante el desarrollo de las células B, pero el cambio genético en el *CEBPE* le permite permanecer “activado”, lo que lleva a “errores” en el desarrollo de las células B y al aumento del riesgo de leucemia de células B.

¿Qué es la epigenética?

Todas las células del cuerpo contienen el mismo ADN, pero vienen en muchas variedades y patrones diferentes. Por ejemplo, una célula de la piel no se ve ni funciona nada como una célula muscular. La razón de esto es que los diferentes genes se activan y desactivan en diferentes tipos de células. Este proceso se llama “epigenética”. Es un proceso muy controlado, pero en ocasiones puede salir mal y producir enfermedades. Durante el desarrollo temprano del embrión humano, hay cambios enormes en la epigenética porque todos nuestros tejidos necesitan ser formados a partir del mismo y único óvulo fertilizado. Por esto, el embarazo es un momento delicado cuando la epigenética del bebé puede estar influenciada tempranamente por su entorno. Estamos trabajando para entender cómo el ambiente puede afectar a la epigenética y cuáles son los efectos de estos cambios sobre el desarrollo de la leucemia infantil.

Durante el último año hemos encontrado cambios en la metilación del ADN (un proceso epigenético) en respuesta a los niveles de ácido fólico en la dieta de la madre durante el embarazo y la exposición prenatal al tabaco. Nuestros resultados sugieren que los cambios de metilación del ADN podrían ser el vínculo entre estas exposiciones y la leucemia infantil.

Los factores genéticos por sí solos no son responsables de una gran parte de la leucemia infantil, pero **la combinación de factores genéticos, epigenéticos y ambientales** podría tener un mayor impacto.

Additional Resources

A Story of Health



Have you ever wondered how the health of a community can be interconnected? A new e-book titled ***A Story of Health*** follows the lives of fictional people, their families, and communities to enable readers to explore the risk factors for disease as well as how to prevent disease and promote health. Using the setting of a family reunion as a backdrop, the book explores how multiple environments influence our health across our lifespans. A central character of the book is a boy named Stephen who is diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. The reader follows Stephen's story from his diagnosis to his treatment and, ultimately, his recovery. Findings from current childhood leukemia research studies are presented in an easy-to-read format, with options for further reading. Each section is carefully crafted to allow readers to understand the factors we now believe contribute to the development of childhood leukemia, based on the best available research. Written for physicians and patients alike, this e-book is available for free from <http://wspehsu.ucsf.edu/for-clinical-professionals/training/a-story-of-health-a-multi-media-ebook/>. Our group has created two related products focused on promoting environmental health in young adults that are now available for free online—a shadow-puppet play "Love in the Time of Toxicants," and a graphic novel, "Rosa and Carlos get Married." Both are available in English and Spanish. Each includes creative messaging about the role of preconception and prenatal environmental exposures on health, and positive actions young people can take to live healthier lives. These materials are available online at <https://wspehsu.ucsf.edu/projects/improving-environmental-health-literacy-young-adults/>.

Rosa and Carlos get Married

is a comic book that tells the story of a couple who are preparing to get married. Through a comic book format, awareness is raised about environmental toxicants. Strategies for preventing diseases caused by exposure to these toxicants are woven into the story. The comic book is geared towards young prospective parents within the Latino community, for whom childhood leukemia is more common. Being conscious of possible toxicants in our home is of great importance for the community as a whole. Follow Rosa and Carlos as they get engaged and plan for their big day, while learning about the environmental toxicants in your environment that can increase the risk of your child developing leukemia, and how to avoid them, at <http://wspehsu.ucsf.edu/projects/improving-environmental-health-literacy-young-adults/>.

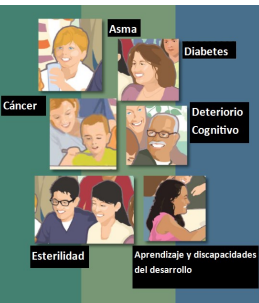
Love in the Time of Toxicants

is a shadow puppet play designed to create awareness of the role of preconception and prenatal environmental exposures on a range of health conditions from childhood leukemia to asthma to reproductive health. The 10 minute video is an entertaining way to teach young people and prospective parents about how avoiding environmental chemicals, having good nutrition and positive social relationships can help create the conditions for a healthy life for their children. It is available in both English and Spanish at <http://wspehsu.ucsf.edu/projects/improving-environmental-health-literacy-young-adults/>.



Recursos adicionales

¿Alguna vez se ha preguntado usted cómo la salud de una comunidad puede estar interconectada? Un nuevo e-libro en inglés titulado ***A Story of Health*** (Una historia sobre la salud) sigue las vidas de personas ficticias, sus familias y sus comunidades para que los lectores aprendan sobre los factores de riesgo de las enfermedades y cómo evitarlas y promover la buena salud. En el contexto de una reunión familiar, el libro demuestra cómo diferentes entornos influyen en la salud durante el transcurso de nuestras vidas. Uno de los personajes principales es un niño ficticio llamado Stephen, que tiene leucemia linfoblástica aguda. El libro cuenta la historia de su diagnóstico, tratamiento y recuperación. Los resultados de estudios actuales sobre la leucemia infantil se presentan en un formato fácil de leer, con opciones para la lectura adicional. Cada sección está cuidadosamente diseñada para permitir que los lectores entiendan sobre los factores que ahora creemos que contribuyen al desarrollo de la leucemia infantil, según las mejores investigaciones disponibles. Escrito tanto para médicos como para pacientes, este libro electrónico está disponible de forma gratuita en <http://wspehsu.ucsf.edu/for-clinical-professionals/training/a-story-of-health-a-multi-media-ebook/>. Nuestro grupo ha creado dos productos para promover la salud ambiental de los adultos jóvenes. Estos productos están disponibles gratis en línea: un video de títere de sombra (Amor en el tiempo de los tóxicos) y una novela gráfica (Rosa y Carlos se casan). Ambos están disponibles en español e inglés y ofrecen mensajes creativos sobre el efecto de la exposición a sustancias tóxicas sobre la salud antes de la concepción y durante el embarazo. También sugieren acciones positivas que los jóvenes pueden tomar para vivir una vida más saludable. Estos materiales están disponibles en internet aquí: <https://wspehsu.ucsf.edu/projects/improving-environmental-health-literacy-young-adults/>.



títere de sombra (Amor en el tiempo de los tóxicos) y una novela gráfica (Rosa y Carlos se casan). Ambos están disponibles en español e inglés y ofrecen mensajes creativos sobre el efecto de la exposición a sustancias tóxicas sobre la salud antes de la concepción y durante el embarazo. También sugieren acciones positivas que los jóvenes pueden tomar para vivir una vida más saludable. Estos materiales están disponibles en internet aquí: <https://wspehsu.ucsf.edu/projects/improving-environmental-health-literacy-young-adults/>.

Rosa y Carlos se casan

es un cómic que cuenta la historia de una pareja que se está preparando para casarse. La historieta explica sobre los tóxicos que se encuentran en el ambiente y sugiere maneras de evitar las enfermedades que causan. El cómic está dirigido a los adultos jóvenes y futuros padres de la comunidad latina, donde la leucemia infantil es más común que en otras comunidades. Ser consciente de posibles tóxicos en nuestra casa es de gran importancia para la comunidad entera. Disfrute de la historia de la boda de Rosa y Carlos al tiempo que aprende sobre los tóxicos en el entorno que pueden aumentar el riesgo de que su hijo desarrolle leucemia, y maneras de evitarlo en <http://wspehsu.ucsf.edu/projects/improving-environmental-health-literacy-young-adults/>.



Amor en el tiempo de los tóxicos

es un juego de títeres de sombras que explica los efectos sobre varios problemas de salud, desde la leucemia infantil hasta la salud reproductiva, que pueden ser causados por el contacto con sustancias tóxicas en el ambiente. El video de 10 minutos es una manera divertida de enseñar a los jóvenes y a las personas que quieren tener hijos que evitar los tóxicos en el ambiente, llevar una buena nutrición y mantener relaciones sociales positivas puede ayudarles a crear las condiciones necesarias para una vida saludable para ellos y sus hijos. Está disponible en español e inglés en <http://wspehsu.ucsf.edu/projects/improving-environmental-health-literacy-young-adults/>.

Acknowledgements

We would like to thank all the families who participated in the California Childhood Leukemia Study, as well as the clinicians and hospital staff from Benioff Children's Hospital, UCSF; California Pacific Medical Center; Cedars-Sinai Medical Center; Children's Hospital Central California; Children's Hospital of Los Angeles; Children's Hospital Oakland; Children's Hospital of Orange County; Kaiser Fontana; Kaiser Los Angeles; Kaiser Oakland; Kaiser Roseville; Kaiser Santa Clara; Kaiser San Francisco; Mattel Children's Hospital-UCLA; Miller Children's Hospital; Packard Children's Hospital-Stanford; Rady Children's Hospital-UCSD and UC Davis Medical Center. We also thank our colleagues and families that contributed to the Childhood Leukemia International Consortium. We dedicate this newsletter to the late Professor Patricia Buffler, our friend and colleague who initiated and led the California Childhood Leukemia Study with passion for many years. The National Institute of Environmental Health Sciences, the National Cancer Institute, the Environmental Protection Agency, and the Children with Cancer Foundation (UK) provided support to the California Childhood Leukemia Study, Childhood Leukemia International Consortium, and Center for Integrative Research on Childhood Leukemia and the Environment.



Agradecimientos

Queremos dar las gracias a todas las familias que participaron en el Estudio sobre la Leucemia Infantil en California, así como a los médicos y al personal del Hospital de Niños UCSF Benioff; California Pacific Medical Center; Centro Médico Cedars-Sinai; Hospital de Niños de Los Ángeles; Hospital de Niños del Condado de Orange; Kaiser Fontana; Kaiser Los Angeles; Kaiser Oakland; Kaiser Roseville; Kaiser Santa Clara; Kaiser San Francisco; El Hospital de Niños Lucille Packard, la Universidad de Stanford; Hospital Infantil Mattel de UCLA; Hospital de Niños de Miller; Hospital de Niños Rady, UCSD y el Centro Médico de la Universidad de California en Davis. También agradecemos a nuestros colegas y familias que han contribuido al Consorcio Internacional sobre la Leucemia Infantil. Dedicamos este boletín a la difunta Profesora Patricia Buffler, nuestra amiga y colega que inició y dirigió el Estudio sobre la Leucemia Infantil en California con gran pasión durante muchos años. El Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental, el Instituto Nacional del Cáncer, la Agencia de Protección Ambiental y la Fundación para Niños con Cáncer (Reino Unido) proporcionaron apoyo al Estudio sobre la Leucemia Infantil en California, al Consorcio Internacional sobre la Leucemia Infantil y al Centro de Investigación Integrativa sobre la Leucemia Infantil y el Entorno.

Contact us:

Look for news about our continuing research at the Center for Integrative Research on Childhood Leukemia and the Environment at circle.berkeley.edu.

Please sign up for future news by subscribing online at www.circle.berkeley.edu/newsletter.com.

Contáctenos:

Busque noticias sobre nuestra continua investigación en el Centro de Investigación Integrativa sobre la Leucemia Infantil y el Entorno en circle.berkeley.edu.

Por favor suscríbase en línea en www.circle.berkeley.edu/newsletter.com.



The California Childhood Leukemia Study is headquartered at the University of California, Berkeley. Research reported in this publication was supported by the National Institutes of Health (R01ES009137, P50ES018172, P42ES004705, R01ES015899) the US Environmental Protection Agency (RD83451101, RD83615901) and the CHILDREN with CANCER UK Foundation. The printing of this newsletter was made possible with generous support from the estate of Ginger Moreno. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the Funding Sponsors. A portion of the biospecimens and/or data reported in this publication were obtained from the California Biobank Program, 26" Section 6555(b), 17 CCR. The California Department of Public Health is not responsible for the results or conclusions drawn by the authors of this publication.

El Estudio sobre la leucemia infantil en California tiene su sede en la Universidad de California, Berkeley. La investigación médica descrita en este boletín fue financiada por los Institutos Nacionales de Salud (R01ES009137, P50ES018172, P42ES004705, R01ES015899) la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (RD83451101, RD83615901) y la Fundación de LOS NIÑOS con CANCER de el Reino Unido. La impresión de este boletín se hizo posible gracias al apoyo generoso del patrimonio de Ginger Moreno. Los autores son los únicos responsables de su contenido, el cual no necesariamente refleja las opiniones oficiales de los patrocinadores financieros. Las muestras biológicas y/o los datos reportados en este boletín se obtuvieron del programa California Biobank, 26" Sección 6555(b), 17 CCR. El Departamento de Salud Pública no se hace responsable de los resultados o conclusiones expresadas por los autores de esta publicación.

NEWSLETTER:
Updates from the



From: **California Childhood Leukemia Study**
University of California, Berkeley
School of Public Health—ICARE
Golden Bear Center (GBC)
1995 University Avenue, Suite 460
Berkeley, CA 94720—7360

Non-Profit Organization
US Postage
PAID
University of California

To:

