

Proyecto CRIS de Leucemia Mieloide Aguda: Programa CRIS de Excelencia 2020

Investigador Principal: Dr. Alejo Rodríguez-Fraticelli
Centro: Institut de Recerca Biològica (IRB), Barcelona



Introducción

Una de cada 50-100 personas desarrollará leucemia en algún punto de su vida. Aunque para muchas leucemias las tasas de curación son altas, la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) todavía no tiene terapias adecuadas. A pesar de las décadas de investigación, todos los tratamientos acaban siendo inefectivos.

Una de las causas de esto es que estos tumores recaen una y otra vez porque se vuelven resistentes a los tratamientos. La clave de esta recaída es que estas leucemias están formadas por células muy heterogéneas, y algunas de ellas (llamadas Células Madre de Leucemia), son muy resistentes a los tratamientos. Cuando aplicamos un tratamiento, conseguimos eliminar a la mayoría de las células, pero no a estas.

El proyecto

En este proyecto se pone en marcha varias estrategias rompedoras para poder estudiar célula a célula el comportamiento y mecanismos de las células madre de leucemia. Utilizando estas tecnologías punteras podremos entender cómo se las arreglan estas células para resistir cada vez más los tratamientos. Gracias a estos estudios, seremos capaces de encontrar maneras de modificar estas células tan resistentes, poder



tratarlas de manera efectiva y transformar el panorama de los pacientes de Leucemia Mieloide Aguda en los próximos años.

Avances recientes

Una Potencial diana terapéutica en leucemia mieloide aguda

Durante su estancia en Estados Unidos el Dr. Fraticelli observó que una molécula específica podría tener un papel muy importante en el desarrollo de las leucemias. Forma parte de un grupo de proteínas, llamadas factores de transcripción, que definen la identidad de cada una de las células; es decir, si van a ser un tipo de célula u otra y cómo se van a comportar. Estas proteínas pueden tener un papel muy determinante en cáncer, ya que pueden estar relacionadas con el tipo de célula tumoral que se forma y lo agresiva que es. Curiosamente, pese a su papel esencial, tradicionalmente los estudios para desarrollar terapias se han centrado más en otros componentes celulares, y no tanto en los factores de transcripción. Y, sin embargo, el factor que encontró el Dr. Fraticelli podría suponer una diana muy atractiva para desarrollar tratamientos efectivos contra esta leucemia tan letal.

Para estudiar el papel de esta potencial diana en leucemia mieloide aguda, se están desarrollando diversas estrategias. En primer lugar, han estado analizando datos de pacientes con diferentes tipos de Leucemia Mieloide Aguda, para determinar los niveles de este factor de transcripción. En algunas de las formas con peor pronóstico se han observado altos niveles de dicho factor. Pero lo curioso es que pacientes con ciertos tipos de LMA que a priori deberían ser más benignos, si tienen niveles altos del factor de transcripción de interés, tuvieron una enfermedad muy agresiva. Esto parece indicar que efectivamente esta proteína tiene un papel muy importante en el desarrollo de esta enfermedad y en el pronóstico de los pacientes.

Pero cuál es su papel en el desarrollo de las leucemias?

En los estudios de laboratorio, el equipo de investigadores ha establecido cultivos celulares, que simulan los tejidos reales, en los que se fuerza la síntesis en altos niveles de este factor. Estas células se vuelven más resistentes a tratamientos, y además, aunque comienzan a crecer más lento, son capaces de sobrevivir mucho más. Igualmente, cuando se reduce o se elimina este factor de los cultivos celulares, se recupera la sensibilidad a fármacos, lo que demuestra su implicación en el desarrollo y pronóstico de la LMA.

Por otro lado, han dedicado un gran esfuerzo a establecer modelos animales que desarrollen leucemia mieloide aguda, para comprobar lo que ocurre cuando se elimina este factor. Para realizar esto y que los resultados sean lo más extrapolables posible a los tratamientos reales, el equipo ha desarrollado ingeniosas estrategias de ingeniería genética en las que el tumor se inicia igual que ocurre en un paciente, y la proteína de interés se elimina durante la fase del tratamiento, que es lo que ocurriría en un ensayo clínico.

Gracias a estos modelos, los investigadores están estudiando la eficacia de distintos compuestos dirigidos a este factor de transcripción, para poder desarrollar nuevas terapias más efectivas.

Plataformas para la simulación de tratamientos en pacientes:

No obstante, es importante hacer estudios con células humanas, especialmente de pacientes reales. Para ello han establecido una colaboración con el Vall d'Hebrón Institute of Oncology (VHIO) de Barcelona, y han obtenido células de varios pacientes de LMA. Gracias a estas células están recreando la enfermedad de los pacientes en ratones de laboratorio, y tienen una plataforma en el laboratorio para poder estudiar la enfermedad real humana célula a célula. Estos modelos son extremadamente complicados de conseguir, pero tienen un inmenso valor por su parecido con la realidad: en estos modelos podrán probar todo tipo de tratamientos, y los resultados serán mucho más extrapolables que los realizados en cualquier otro tipo de plataforma.

El equipo ha dedicado un gran esfuerzo a estudiar en profundidad las características de las muestras de estos pacientes, utilizando técnicas de última generación. Una vez hecho esto, crearán variantes con altos y bajos niveles del factor de transcripción de interés y simularán tratamientos reales eliminándolo. Actualmente, ya han



conseguido establecer exitosamente 2 modelos que simulan muy bien la enfermedad de los pacientes donde probar de manera realista y eficaz las terapias antes de su llegada a los pacientes.

Seguir la evolución de la leucemia mieloide aguda: La máquina del tiempo molecular

Una de las preguntas más importantes que este equipo está intentando responder es una serie de cuestiones que han traído de cabeza a los investigadores durante décadas:

¿De dónde viene la resistencia a los tratamientos por parte de las células tumorales?

¿La tienen ya las células madre de la sangre que dan lugar a los tumores?

¿Las causan ciertas mutaciones en el ADN de algunas células que luego generan todo un linaje de células resistentes?

¿Puede ser que los tratamientos hagan que ciertas células modifiquen su identidad y función y se comporten diferente?

El equipo del Dr. Fraticelli es experto en un tipo de tecnología con potencial para responder a estas preguntas. El single cell tracing, o el seguimiento del destino de una sola célula.

Consiste en marcar a cada una de las células tumorales con una especie de código de barras molecular.

Gracias a la tecnología actual es posible seguir a cada una de estas células a lo largo del desarrollo del tumor, y ver cómo cambia, cómo se adapta y cómo se comporta. Si podemos ver el desarrollo de una célula tumoral a lo largo de toda su existencia, es como si tuviésemos una verdadera máquina del tiempo molecular.

Esta tecnología era ciencia ficción hace pocos años, pero ahora puede servir para responder a preguntas clave sobre el desarrollo de la leucemia mieloide aguda y comprobar cuándo es más vulnerable y cómo es mejor atacarla.

Realizar experimentos tan ambiciosos requiere una exhaustiva preparación y puesta a punto, por lo que el equipo del Dr. Fraticelli ha dedicado mucho esfuerzo a preparar las condiciones óptimas para lanzar los experimentos.

En una primera ronda de experimentos consiguieron seguir la evolución de más de 60.000 células, desde el inicio de la enfermedad hasta el desarrollo de resistencias a terapias.

Los primeros resultados obtenidos con esta innovadora tecnología son muy interesantes, ya que han demostrado que las células madre con diferentes características preexistentes reaccionan de manera distinta cuando adquieren mutaciones cancerosas. Es decir, la progresión del tumor no solo depende de la mutación adquirida, sino también del estado previo de la célula que la recibe. Esto puede ayudar a explicar por qué dos personas con la misma mutación podrían tener evoluciones muy distintas de la enfermedad.

Este estudio, publicado en la revista [*Cell Stem Cell*](#) ayuda a entender por qué algunos tipos de cáncer son más agresivos y difíciles de tratar, y abre la puerta a nuevas estrategias para personalizar los tratamientos según el tipo de célula que originó el tumor. Además, la técnica desarrollada podría aplicarse a otros tipos de cáncer, mejorando el diagnóstico y las terapias en el futuro.



Asimismo, en colaboración el Dr. Lars Velten, del Centro de Regulación Genómica de Barcelona, han publicado unos potentes resultados en la prestigiosa revista [Nature](#), sobre el descubrimiento de un determinado código de barras molecular en las células sanguíneas, que comienza a manifestarse a partir de los 50 años y se vuelve prácticamente inevitable a los 60 años.

Este código se lee gracias a una técnica llamada EPI-Clone, que ha permitido observar que las células madres de la sangre con la edad se van volviendo menos: de decenas de miles de células jóvenes diferentes se pasa a apenas unas decenas en la madurez. Ese descenso brutal en la variedad podría contribuir a explicar por qué sufrimos más enfermedades cardiovasculares, cáncer o déficits inmunitarios al envejecer.

Más aún, esos grupos o clones de células envejecidos tienden a producir muchas células que normalmente son necesarias para la defensa, pero descontroladas pueden provocar inflamación crónica. En modelos animales, eliminar de forma específica esos grupos celulares ha logrado rejuvenecer el sistema inmunitario, abriendo la puerta a futuros tratamientos contra dolencias ligadas a la edad. Esta nueva forma de medir el envejecimiento celular, aunque aún en desarrollo hasta su uso en pacientes, promete transformar la investigación biomédica y allanar el camino a terapias dirigidas contra las células más envejecidas de nuestra sangre.

En resumen, el equipo del Dr. Fraticelli está revolucionando cómo se enfoca la leucemia mieloide aguda y otros tumores de la sangre, y está abriendo la vía a tratamientos cada vez más precisos y personalizados.