Proyecto CRIS de Recaídas de Leucemia Mieloide Aguda: Programa CRIS de Talento Post-Doc 2022

Investigadora: Dra. María Velasco
Centro: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid

Introducción

La Leucemia Mieloide aguda es la leucemia que tiene la mayor tasa de recaídas y que provoca un mayor número de muertes. Se trata de un tumor que se origina en la médula ósea, y trastorna la formación normal de las células de la sangre y del sistema inmunitario.

El lugar donde se origina, la médula ósea es un complejo tejido del interior de numerosos huesos que alberga las células que dan lugar a la mayoría de los componentes de la sangre. Si queremos comprender la aparición de tumores como la Leucemia Mieloide Aguda, debemos estudiar en profundidad los procesos que ocurren en

la médula ósea y cómo se controla y regula la formación y desarrollo de sus células.

Durante los últimos años se ha comprobado que diversos estímulos mecánicos sobre los huesos y los tejidos que contienen, como la presión o la tracción, pueden influir en el comportamiento de las células de la médula ósea. Determinadas células madre de este tejido tienen maneras de percibir estas presiones, a través de unas moléculas receptoras. La Dra. Velasco ha puesto su foco en una de estas moléculas que detectan los estímulos mecánicos (llamados mecanorreceptores): **Piezo** 1. Al jugar un papel crucial en el desarrollo de las células de la médula ósea, podrían estar detrás de la aparición de tumores como la leucemia mieloide aguda.

El proyecto

En este proyecto, la Dra. Velasco estudiará el papel de los mecanorreceptores tanto en el desarrollo normal de las células de la médula ósea y el sistema inmunitario, como en la aparición de tumores como la leucemia mieloide aguda. La comprensión profunda de estos procesos le permitirá elaborar estrategias para bloquear tanto la aparición como la recaída de estos tumores, una necesidad acuciante en un tumor tan peligroso como la leucemia mieloide.

Avances recientes

Como decíamos, el equipo ha puesto el foco en PIEZO1, una proteína que reacciona a fuerzas físicas como la presión o la tracción. Aunque hasta ahora ha estado poco estudiada en este tipo de cáncer, los datos del grupo de Velasco indican que podría ser clave tanto en la formación de las células de la sangre como en la recaída de la LMA.
Utilizando innovadoras técnicas, como la microscopía de fuerza atómica, las investigadoras han sido capaces de medir cómo reaccionan las células a los cambios mecánicos, y han descubierto que PIEZO1 altera estas características, al aumentar su fluidez. Esto podría estar asociado a cambios en la multiplicación, expansión fuera de la médula ósea e incluso tener implicaciones a nivel de los cromosomas, los paquetes de ADN que contienen las instrucciones de funcionamiento de cada célula.

Al trabajar con modelos animales con niveles altos de PIEZO1, el equipo ha observado que no producen correctamente las células de la sangre y padecen leucemias muy inmaduras. Esto sugiere que PIEZO1 no solo está presente durante el cáncer: puede ser parte de su origen.

Uno de los mayores resultados que ha logrado el equipo es que al aumentar los niveles de PIEZO1, las células madre de la leucemia entran en una especie de hibernación. Es decir: dejan de dividirse activamente, se esconden…Este estado puede convertirlas en invisibles a los tratamientos, les permite sobrevivir y reaparecer después (recaída).
Además, estas células muestran en su superficie otras moléculas típicas de células madre leucémicas, asociados a mal pronóstico en pacientes.

Ahora toca comprender el papel y el mecanismo por el cual PIEZO1 favorece los tumores. Hay que tener en cuenta que las células tumorales no viven aisladas, sino que establecen un diálogo activo con su ambiente a través de determinadas señales (algunas proteínas). Este fenómeno podría explicar cómo estas células no solo sobreviven y se expanden más allá de la médula ósea, sino que además se aprovechan del ambiente que las rodea para protegerse, esconderse del sistema inmunitario y resistir a los fármacos.
El problema es que PIEZO1 está presente tanto en las células madre de la sangre como en su entorno, así que no sabemos si el papel de PIEZO1 está en las células madre o en su entorno. Para distinguir esto las investigadoras han generado ratones en los que PIEZO1 solo se activa en las células madre, sin afectar al entorno. Así se puede distinguir si el cáncer se inicia desde dentro de la célula o si lo favorece el entorno. Esta línea de investigación, además, tiene implicaciones más allá del cáncer: podría aplicarse a otras enfermedades de la sangre, como anemias.

Pero, además de en el laboratorio ¿tiene esto un reflejo en los pacientes reales? El grupo ha comprobado que las células madre de la sangre de pacientes con LMA tienen niveles más altos de PIEZO1 que los donantes sanos. El siguiente paso es analizar muestras de pacientes en el momento que son diagnosticados y en el momento en el que recaen, mediante técnicas que determinan los genes que están activos (como la secuenciación de RNA), para verificar si las células resistentes que sobreviven al tratamiento son, efectivamente, las que más PIEZO1 expresan.

Ahora bien, aunque tenemos un mecanismo que verdaderamente parece estar relacionado con las recaídas de la leucemia mieloide aguda, PIEZO1 no es fácil de atacar. Es un tipo de molécula contra la que cuesta mucho diseñar tratamientos. Por eso uno de los hallazgos más prometedores es la identificación de SIGLEC-6 como uno de los genes controlados por PIEZO1 en estas células madre de leucemia. Es decir, cuando PIEZO1 está elevado, SIGLEC-6 aumenta su actividad. Este hallazgo es especialmente relevante porque convierte a dicha molécula en un objetivo potencialmente tratable, y al proyecto en una fuente de pistas para diseñar inmunoterapias de nueva generación.

En definitiva, el proyecto liderado por María Velasco se sitúa en la vanguardia de la investigación en leucemia. Gracias a enfoques que combinan genética, proteómica, mecano-biología e interacción con el ambiente, están empezando a descifrar cómo algunas células madre leucémicas sobreviven a los tratamientos. PIEZO1 podría ser la clave no solo para entender por qué reaparece la leucemia, sino para anticiparla, evitarla y tratarla de manera más precisa.