



Proyecto CRIS de Nuevos Mecanismos Moleculares en Enfermedades de la Sangre: Unidad CRIS de Tumores Hematológicos

Investigador: Dr. Miguel Gallardo, Dr. Joaquín Martínez

Centro: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid - Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Introducción

La Unidad CRIS de Tumores Hematológicos del Hospital 12 de Octubre/CNIO trabaja para llevar al paciente los tratamientos más innovadores contra los cánceres de la sangre, como linfomas, leucemias y mielomas. Aunque existen terapias avanzadas (anticuerpos monoclonales, CAR-T, inmunomoduladores...) que han mejorado enormemente la supervivencia, muchos pacientes desarrollan resistencias o recaídas muy difíciles de predecir y que complican en gran medida el pronóstico de la enfermedad.

Además, las células tumorales persistentes (es decir, las que quedan en el organismo tras las terapias) pueden atrincherarse y evadir los tratamientos, limitando a un 50 % de supervivencia media en estos tumores. Por ello, es clave descubrir y atacar nuevos puntos débiles moleculares que permitan restaurar el buen funcionamiento de la médula ósea, acabar completamente con las células tumorales y evitar la aparición de recaídas.

El proyecto

Este proyecto explora una nueva diana terapéutica (un punto débil del cáncer de la sangre), la proteína HNRNPK, un regulador clave del nucléolo (la fábrica de proteínas de nuestras células). Al controlar HNRNPK, los investigadores buscan:

1. **Reactivar la adecuada producción sanguínea** en médulas envejecidas o fallidas.
2. **Sensibilizar** las células tumorales y sus entornos para que respondan mejor a las terapias actuales.
3. **Prevenir recaídas**, al evitar que las células persistentes se protejan y escapen del tratamiento.

Para ello, el equipo del Dr. Gallardo pretende caracterizar los niveles de HNRNPK en muestras de pacientes con mieloma, y otras enfermedades de la sangre, como síndromes mielodisplásicos y anemias aplásicas. A nivel de laboratorio, también desarrollarán modelos celulares y animales para poder inducir (e inhibir) la sobreexpresión de HNRNPK de forma controlada. De esta forma, podrán evaluar **inhibidores** específicos —desde fármacos ya aprobados hasta nuevas moléculas— y mejorar su llegada hasta las células persistentes.



Avances recientes

Este equipo de investigadores de la Unidad CRIS de Tumores Hematológicos avanza de manera muy positiva para dar respuesta a situaciones de recaídas y resistencias en enfermedades de la sangre, y han logrado ya varios de los objetivos propuestos para este trabajo:

1. Validación del modelo animal

Para el adecuado estudio de estas enfermedades hematológicas, es necesario desarrollar un modelo animal en el que sólo las células responsables del mieloma activen las alteraciones en el ADN clásicas de esta patologías (p. ej. en los genes TP53 y KRAS). De esta forma, se consiguen realizar análisis muy realistas de lo que estaría ocurriendo en estas patologías. En este sentido, los investigadores han logrado establecer modelos de una **leucemia mieloide** muy agresiva. Al estudiar el entorno de la médula ósea, han descubierto que las células plasmáticas en estos animales promueven de manera muy activa un estado inflamatorio que, con el tiempo, **suprime la vigilancia inmune** y favorece la aparición del cáncer. Este modelo es enormemente valioso, pues no hay apenas grupos de investigación que cuenten con algo similar y permite un estudio muy realista y profundo de estas enfermedades.

Con ese modelo, los investigadores han llevado a cabo diversos estudios de la médula ósea y han observado un aumento masivo de células inmunitarias que estarían inhibiendo la respuesta contra el tumor, así como una ausencia significativa de otras células, los linfocitos T, que son claves en la lucha contra esta enfermedad.

Esta acumulación de células inhibitoras confirma la hipótesis de los investigadores: animales con estas alteraciones en el ADN estarían generando una **respuesta inflamatoria crónica** que termina **debilitando** el sistema inmune local y propiciando la recaída tumoral.

2. Identificación de HNRNPK como diana para rejuvenecer médula

Además, el equipo del Dr. Gallardo ha observado que cuando hay demasiado HNRNPK, las células envejecen antes de tiempo, se bloquea la producción normal de proteínas, la médula ósea falla y deja de fabricar células sanguíneas de manera correcta.

En experimentos con modelos animales, aquellos que presentaban niveles elevados de esta proteína vivían menos tiempo y sufrían envejecimiento prematuro y fallo severo de la sangre.

Además, han analizado muestras de pacientes con enfermedades como anemia de Fanconi o anemia aplásica, y han observado que la mayoría de ellos también presentaban niveles altos de HNRNPK, lo que refuerza la relevancia clínica de este hallazgo.

3. Hacia el rejuvenecimiento de las células sanguíneas

El siguiente objetivo del equipo investigador, se centró, por tanto, en bloquear este factor, como una posible estrategia terapéutica para estas enfermedades hematológicas. En este sentido, han identificado cuatro moléculas capaces de **inhibir la actividad de HNRNPK** en el laboratorio, sin afectar a las células sanas.

Además, colaborando con la Universidad Complutense de Madrid, han encapsulado el compuesto más prometedor en nanopartículas que facilitan su penetración en la médula ósea.



4. Colaboración traslacional con el Hospital Niño Jesús

Por otro lado, han adaptado, junto con el Hospital Niño Jesús, un protocolo de **biopsia líquida** para medir niveles de HNRNPK en sangre periférica, evitando pruebas más invasivas de médula. Los primeros datos en pacientes muestran una correlación entre HNRNPK elevada y fallos de la médula ósea, lo que apunta a que esta técnica podría **monitorear de forma adecuada el envejecimiento** medular, aunque aún hay que confirmar estos resultados mediante futuros ensayos clínicos.

5. Camino hacia la clínica

Con estos resultados, los investigadores ya están diseñando un ensayo en pacientes con mieloma y síndromes mielodisplásicos resistentes, evaluar la seguridad y eficacia del inhibidor de HNRNPK administrado por nanopartículas.

Estos logros combinan modelos innovadores, descubrimientos moleculares y tecnologías de entrega punteras para presentar la **primera estrategia** diseñada para rejuvenecer la médula ósea y superar la resistencia en tumores hematológicos.