Proyecto CRIS de Resistencias en Leucemia

Programa CRIS de Excelencia 2024

Investigadora Principal: Dra. Biola M. Javierre.
Centro: Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (IJC), Barcelona.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL) es un cáncer agresivo que afecta la sangre y la médula ósea, siendo especialmente grave en adultos. A pesar de los avances en los tratamientos, uno de los mayores retos sigue siendo la recaída de la enfermedad: la mitad de los pacientes adultos con B-ALL sufren una recaída y, en el 90% de los casos, no logran superar la enfermedad. Por ello, es urgente que entendamos mejor los mecanismos que conducen a estas recaídas y desarrollar nuevas estrategias para predecirlas y prevenirlas.

Las investigaciones actuales han identificado ciertas alteraciones en los genes, que podrían contribuir a la aparición de la B-ALL, pero no explican todos los casos. Recientemente, la ciencia ha comenzado a prestar más atención a otro tipo de alteraciones en el ADN que no afectan directamente a los genes, sino a las regiones

reguladoras, que controlan cuándo y cómo se activan o desactivan dichos genes. Estas regiones actúan como interruptores que encienden o apagan la actividad de los genes a distancia. Sin embargo, aunque su actividad está bien descrita a nivel molecular, todavía se sabe poco acerca de su posible papel en la leucemia.

Los estudios iniciales del equipo de la Dra. Biola M. Javierre sugieren que muchas de las recaídas en B-ALL podrían estar relacionadas con alteraciones en estos elementos del ADN, lo que provocaría una desregulación de genes clave para la enfermedad. Si logramos entender estos cambios, podríamos desarrollar herramientas para predecir mejor qué pacientes tienen más riesgo de recaída y, además, encontrar nuevas dianas terapéuticas para diseñar tratamientos más efectivos y personalizados.

El proyecto

El equipo de la Dra. Biola M. Javierre, en el Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, ha diseñado un innovador estudio para investigar cómo estas alteraciones "silenciosas" en el ADN (en elementos reguladores) contribuyen al desarrollo y recaída de la B-ALL. Utilizarán un enfoque multidisciplinario basado en técnicas de vanguardia como el análisis en células individuales, para estudiar dichas regiones reguladoras y entender cómo influyen en la evolución de la leucemia.

De hecho, estos investigadores han desarrollado innovadores métodos experimentales y computacionales para poder estudiar la estructura y elementos 'silenciosos' del ADN.

Haciendo uso de tales herramientas, este proyecto se desarrollará en varias fases:

1. Identificación de los elementos reguladores clave en la leucemia: El equipo estudiará muestras de pacientes con B-ALL, comparando el ADN de las células tumorales en el momento del diagnóstico y en la recaída, para identificar qué regiones reguladoras están alteradas.

2. Análisis de su impacto en la enfermedad: Usarán modelos celulares en laboratorio y herramientas genéticas de última generación para comprobar cómo estas alteraciones afectan a la actividad de los

genes y cómo pueden estar contribuyendo a la progresión del cáncer.

3. Búsqueda de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas: Si logran identificar patrones en estas alteraciones, podrán desarrollar nuevas estrategias para predecir qué pacientes tienen más riesgo de recaída y diseñar terapias más dirigidas y personalizadas.

Este enfoque innovador podría cambiar radicalmente la forma en la que se diagnostica y trata la B-ALL, además de mejorar notablemente el conocimiento actual acerca de esta enfermedad. Descubrir cómo las alteraciones en regiones reguladoras del ADN influyen en la enfermedad no solo ayudará a mejorar la detección temprana de recaídas, sino que también abrirá nuevas oportunidades para desarrollar tratamientos más efectivos y específicos. En última instancia, este proyecto busca mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B.

Avances Recientes

El equipo de la Dra. Biola M. Javierre ha dedicado estos primeros meses a poner en marcha el proyecto, apoyándose en cosas muy recientes que ha observado su propio laboratorio sobre cómo funciona realmente la regulación de la lectura ADN. Son ideas que están cambiando su forma de entender la cómo se desarrolla el cáncer.

Hasta hace poco se pensaba que cada interruptor del ADN controlaba un solo gen, cercano o lejano. El equipo ha visto que la realidad es mucho más compleja. Estos interruptores también pueden regularse entre sí, formando auténticas redes. Muchos interruptores distintos pueden actuar sobre un mismo gen, variando el grado en el que se enciende y apaga de manera muy compleja. Algunos actúan como refuerzo: si uno falla, otro lo sustituye. Otros simplemente suman su efecto. Y otros se potencian mutuamente, multiplicando el resultado. Entender estas redes es clave, porque una misma mutación puede tener consecuencias muy distintas según cómo esté conectada dentro de estas redes.

Otra cosa llamativa que han observado es que muchos interruptores están situados dentro de un gen, pero no regulan ese gen, sino otro que puede estar muy lejos. Esto rompe la concepción relativamente bien arraigada de que el gen más cercano era siempre el afectado. Gracias a su tecnología para estudiar la forma en que el ADN se pliega dentro de la célula, el equipo puede identificar ahora el gen realmente implicado, esté donde esté.

El equipo también ha visto que hay un mecanismo que no se había descrito hasta el momento: algunas alteraciones genéticas no solo afectan al gen donde se producen, sino que además desordenan la regulación de otros genes vecinos, como un efecto dominó. Es un mecanismo que hasta ahora no se conocía y que podría explicar parte de la agresividad de estos tumores.

Con todo este conocimiento y las herramientas ya puestas a punto, el equipo ha empezado a analizar muestras reales de pacientes con leucemia, comparando lo que ocurre en el momento del diagnóstico con lo que pasa en la recaída. Así puede identificar, en cada paciente, qué interruptores y qué mutaciones concretas están alterados. Además, ya ha empezado a hacer este análisis célula a célula, para ver con más detalle la diversidad que existe dentro de cada tumor.

El equipo también ha terminado de poner a punto una nueva técnica, más rápida y económica, para detectar este tipo de alteraciones silenciosas del ADN. Ya cuenta, además, con el grupo de pacientes necesario para aplicarla en los próximos meses.

En conjunto, el proyecto lleva poco tiempo en marcha, pero los primeros resultados sientan una base sólida para seguir avanzando.