Proyecto CRIS de Resistencias en Cánceres 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

En los últimos años, las opciones de terapias para el cáncer de la sangre han aumentado mucho y ha **mejorado el pronóstico** de los pacientes. Sin embargo, la aparición de **resistencias** a terapias sigue siendo uno de los principales **retos** en estas enfermedades**.** De hecho, determinados cánceres de la sangre, como el mieloma múltiple, la leucemia linfocítica crónica (LLC) y la leucemia mieloide aguda (LMA), presentan con frecuencia **resistencias a fármacos** que limitan la eficacia de los tratamientos estándar. Estas resistencias pueden surgir por:

- Alteraciones en el ADN, que modifican la sensibilidad a quimioterapia y a terapias dirigidas.
- Mecanismos del tumor para esconderse del sistema inmunitario.
- Otras modificaciones que favorecen la supervivencia y expansión de las células cancerosas.

Para superar estos obstáculos, es esencial continuar investigando estas enfermedades, identificar nuevos puntos débiles y desarrollar **nuevas terapias**, para aumentar las opciones disponibles cuando surgen estas temidas resistencias. Además, el estudio en profundidad de estos tumores permite identificar **biomarcadores,** es decir, señales que emite el cáncer para predecir la aparición de resistencia antes de que ocurra y monitorizar la evolución de la enfermedad.

El proyecto

El proyecto se centra en tres líneas principales para estudiar las resistencias, cada una basada en una enfermedad concreta

1. **Mecanismos de resistencia en mieloma múltiple**
    - El mieloma es un tipo de cáncer hematológico, en el que hasta el 80 % de los pacientes acaba desarrollando resistencia a fármacos convencionales. Se han descrito ciertas alteraciones en el ADN que podrían estar implicadas en estos procesos.
    - El objetivo del proyecto se basa en determinar los cambios en el ADN y en cómo las células leen el ADN (lo que se conoce como epigenética) asociados a estas resistencias, y validar nuevos biomarcadores predictivos en muestras de pacientes y en modelos preclínicos, para adelantarnos a su aparición.
    - Para ello, se estudiarán muestras de pacientes en diagnóstico y recaída, y se generarán de modelos celulares y animales resistentes a fármacos, para estudiar estos procesos.

2. **Nuevas dianas terapéuticas en LLC**
    - La LLC, evoluciona en un 40 % de los casos hacia resistencias a tratamientos. Se han identificado alteraciones en ciertos genes (BCL2, CD20, CD44 y TGFBR2) que favorecen esta situación y promueven en los pacientes resistencia a tratamientos estándar como venetoclax.
    - Con estos datos, los investigadores, por un lado, realizar un estudio masivo de genes en el contexto de esta enfermedad, para determinar otras posibles alteraciones relacionadas con la aparición de estas resistencias. También analizarán otros aspectos moleculares, como las proteínas, para buscar vías que usa el tumor para escapar del efecto de los fármacos.
    - Igualmente, con las modificaciones ya conocidas, relacionadas con las resistencias, se evaluará en cultivos organoides en 3D y en modelos animales, la eficacia de diferentes terapias dirigidas contra estas alteraciones y se identificarán señales que puedan usarse para predecir la respuesta a terapias en los pacientes.

3. **Biomarcadores y medicina de precisión en LMA**
    - La LMA es una enfermedad que puede presentar combinaciones complejas de alteraciones en el ADN. Esto aumenta la heterogeneidad entre tumores y dificulta los tratamientos, con solo un 30 % de los pacientes de alto riesgo alcanzando un control prolongado de la enfermedad.
    - En este proyecto, se pretende aprovechar la heterogeneidad tumoral para buscar patrones de alteraciones que permitan predecir la resistencia y toxicidad post-tratamiento.
    - Además, se desarrollarán métodos de biopsia líquida para monitorizar en tiempo real la aparición de estas alteraciones de resistencia, con una simple muestra de sangre. Esto permitirá identificar posibles biomarcadores (señales moleculares) en sangre para adelantarnos a la respuesta y guiar las terapias combinadas, mediante pruebas no invasivas.

Avances Recientes:

En el mieloma múltiple, el equipo ha identificado **un nuevo mecanismo de resistencia relacionado con cambios químicos que se producen sobre el ADN sin alterar su secuencia** (un proceso conocido como epigenética). Estos cambios apagan los genes a los que se dirigen algunas inmunoterapias, y se han observado en pacientes que dejaron de responder a tratamientos dirigidos contra las proteínas BCMA y FCRL5. Los investigadores también han detectado marcas similares heredadas de tratamientos anteriores (como los inhibidores del proteasoma o los medicamentos llamados IMiDs). Esto indica que las células tumorales conservan una especie de memoria de los fármacos recibidos, y esa memoria favorece la resistencia a nuevas terapias.
Durante este año, el equipo ha ampliado el estudio a más pacientes y muestras de recaída, con la ayuda de una nueva tecnología de secuenciación que permite analizar varios tipos de alteraciones en una sola prueba, incluso con muy poca cantidad de muestra tumoral. También se han iniciado los primeros experimentos para modificar directamente esas marcas químicas del ADN, con el fin de comprobar si son la causa real de la resistencia. Por otro lado, el estudio de la proteína BCMA ha revelado que algunas alteraciones genéticas no producen mieloma de forma directa, sino que generan un estado de inflamación crónica en el organismo. Esto sugiere que el entorno que rodea al tumor también puede favorecer la resistencia a las inmunoterapias.
En la LLC, los investigadores han realizado un rastreo genético a gran escala, mediante una técnica que permite desactivar genes uno a uno (CRISPR), en células de síndrome de Richter (una transformación agresiva de la LLC). Este trabajo ha permitido seleccionar 342 genes especialmente importantes para la supervivencia de estas células, de los cuales 109 están además más activos en los pacientes. Entre ellos, **42 ya cuentan con fármacos capaces de bloquearlos**, varios relacionados con la producción de energía de la célula y con un tipo de muerte celular llamado ferroptosis. El equipo está comprobando ahora en el laboratorio si bloquear estos genes reduce realmente la supervivencia de las células resistentes. En paralelo, otro estudio en colaboración ha mostrado que niveles altos de la proteína Piezo 1 (un sensor que detecta la presión y la rigidez del entorno celular) se asocian a un peor pronóstico en la LLC. Actualmente se investiga su papel en la transformación hacia

el síndrome de Richter y en la resistencia a los tratamientos habituales.

En la LMA, el equipo ha comparado la actividad de los genes en pacientes que no responden al tratamiento desde el principio con la de aquellos que responden y recaen después. Esta comparación ha permitido seleccionar un grupo de genes que podrían servir como marcadores para predecir, ya desde el diagnóstico, qué pacientes tienen más riesgo de no responder. Los datos sugieren que la resistencia inicial se relaciona con una menor actividad del sistema inmunitario y con cambios en los vasos sanguíneos de la médula ósea, que podrían crear un entorno protector para las células tumorales. Los investigadores **han validado además, en la práctica clínica, una prueba de laboratorio (citometría de flujo)** que detecta una modificación en unas proteínas implicadas en el procesamiento de la información genética (las proteínas SR), relacionada con la resistencia al tratamiento con citarabina, uno de los fármacos más usados en esta enfermedad. También han comprobado que un gen relacionado con esa modificación está más activo, ya desde el diagnóstico, en los pacientes que después resultan resistentes, lo que indica que parte de la resistencia podría estar presente antes incluso de iniciar la terapia. Por último, en línea con el desarrollo de la biopsia líquida, otros trabajos del equipo han mostrado que la proteína Piezo 1 favorece que las células madre leucémicas se mantengan en un estado de reposo, más difícil de eliminar con los tratamientos habituales. Ya se estudia el uso de fármacos que actúen sobre ella para que estas células vuelvan a ser sensibles a la quimioterapia.