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 inhibidoras 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.

Los análisis más recientes han permitido identificar con más detalle qué células son las responsables de frenar la respuesta inmunitaria: sobre todo, un tipo de célula inmunitaria supresora (conocida como MDSC) y un tipo especial de macrófagos, que también dificultan la respuesta contra el tumor. Además, se ha detectado en estos animales un desequilibrio de sustancias inflamatorias que agrava este ambiente hostil para el sistema inmunitario. Este entorno inflamatorio crónico no solo facilita la recaída, sino que también provoca más muertes por infecciones en los animales y, en uno de cada diez casos, favorece la aparición de otros tumores, como leucemia mieloide aguda o cáncer de páncreas, probablemente por la falta de vigilancia del sistema inmunitario. Estos datos confirman que, para entender y tratar estos tumores de la sangre, conviene fijarse no solo en las células tumorales, sino también en el entorno que las rodea, ya que este también influye en la respuesta a los tratamientos, sobre todo a la inmunoterapia.

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 esta observación.
Sin embargo, el equipo ha descubierto que esta proteína funciona como un interruptor de doble sentido. Si se elimina completamente HNRNPK, en lugar de un exceso, ocurre justo lo contrario: las células madre de la sangre ganan la capacidad de multiplicarse sin control, lo que da lugar a un cuadro parecido a la leucemia mielomonocítica crónica, una enfermedad de la sangre relacionada con la leucemia. Esto sucede porque, sin

HNRNPK, un gen llamado NF1 (que actúa como un freno de una vía de comunicación celular llamada RAS) deja de leerse de forma correcta y produce una proteína defectuosa. Al fallar este freno, la vía RAS se activa en exceso y empuja a las células hacia el cáncer. Este doble comportamiento (**el exceso de HNRNPK envejece la médula, mientras que su ausencia puede derivar en leucemia**) confirma que esta proteína regula el equilibrio entre el envejecimiento y el cáncer en la sangre, lo que ayuda a entender mejor cómo controlarla de forma segura.
Además, en modelos animales, el equipo ha confirmado esta alteración del gen NF1 y la activación de la vía RAS en la leucemia mielomonocítica crónica, y ha comprobado que favorece su progresión hacia una leucemia mieloide aguda, mucho más grave. El equipo ha logrado revertir parcialmente este proceso en el laboratorio utilizando trametinib, un fármaco ya empleado en otros tipos de leucemia aguda. El siguiente paso es comprobar si esta misma alteración del gen NF1 aparece también en pacientes con esta enfermedad, para valorar si se trata de una vía real de tratamiento en la clínica.

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 varios compuestos capaces de inhibir la actividad de HNRNPK en el laboratorio, sin afectar a las células sanas, entre ellos la cefixima, un antibiótico ya aprobado que ha resultado ser el más prometedor frente al mieloma múltiple. Sin embargo, este fármaco tiene dificultades para entrar en las células (fue diseñado en su origen para actuar sobre bacterias, no sobre nuestro organismo).
Para resolver este problema, en colaboración con la Universidad de Parma (Italia), el equipo ha encapsulado la cefixima en nanopartículas recubiertas de una sustancia (ácido hialurónico) que facilita su reconocimiento y entrada en las células tumorales. Los primeros experimentos muestran que **estas nanopartículas consiguen introducir el fármaco dentro de las células tumorales y eliminarlas de forma eficaz**, y el equipo trabaja ahora en confirmar su seguridad y reducir al mínimo la toxicidad de la nanopartícula.

Por otro lado, el equipo explora una vía complementaria, centrada en eliminar de forma selectiva las células dañadas en lugar de bloquear directamente HNRNPK. El equipo ha descubierto que eliminar de forma genética el gen Myc (implicado en el crecimiento celular) revierte el envejecimiento prematuro de la médula provocado por el exceso de HNRNPK. Por ello, proponen el uso de JQ1, un fármaco capaz de eliminar de forma selectiva las células envejecidas o dañadas sin afectar a las sanas (lo que se conoce como efecto senolítico). Esta estrategia ya se está probando en modelos de laboratorio de anemia aplásica y anemia de Diamond-Blackfan, dos enfermedades de fallo medular similares a las que aborda este proyecto.

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, para 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.