



# Proyecto CRIS de Leucemia Mieloide Aguda: Programa de Excelencia 2020

**Investigador Principal:** Dr. Alejo Rodríguez-Fraticelli  
**Centro:** Institut de Recerca Biològica IRB, Barcelona

## Introducción

Una de cada 50-100 personas desarrollará leucemia en algún punto de su vida. Aunque para muchas leucemias las tasas de curación son altas, la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) todavía no tiene terapias adecuadas. A pesar de las décadas de investigación, todos los tratamientos acaban siendo inefectivos.

Una de las causas de esto es que estos tumores recaen una y otra vez porque se vuelven resistentes a los tratamientos. La clave de esta recaída es que estas leucemias están formadas por células muy heterogéneas, y algunas de ellas (llamadas Células Madre de Leucemia), son muy resistentes a los tratamientos. Cuando aplicamos un tratamiento, conseguimos eliminar a la mayoría de las células, pero no a estas.

## El proyecto

En este proyecto se pone en marcha varias estrategias rompedoras para poder estudiar célula a célula el comportamiento y mecanismos de las células madre de leucemia. Utilizando estas tecnologías punteras podremos entender cómo se las arreglan estas células para resistir cada vez más los tratamientos. Gracias a estos estudios, seremos capaces de encontrar maneras de modificar estas células tan resistentes, poder tratarlas de manera efectiva y transformar el panorama de los pacientes de Leucemia Mieloide Aguda en los próximos años.

## Avances recientes

- **Potencial diana terapéutica en leucemia mieloide aguda**

Durante su estancia en Estados Unidos el Dr. Fraticelli observó que una molécula específica podría tener un papel muy importante en el desarrollo de las leucemias. Forma parte de un grupo de proteínas, llamadas factores de transcripción, que definen la identidad de cada una de las células; es decir, si van a ser un tipo de célula u otra y cómo se van a comportar. Estas proteínas pueden tener un papel muy determinante en cáncer, ya que pueden estar relacionadas con el tipo de celular tumoral que se forma y lo agresiva que es. Curiosamente, pese a su papel esencial, tradicionalmente los estudios para desarrollar terapias se han centrado más en otros componentes celulares, y no tanto en los factores de transcripción. Y, sin embargo, uno de estos factores podría suponer una diana muy atractiva para desarrollar tratamientos efectivos contra esta leucemia tan letal.

Para estudiar el papel de esta potencial diana en leucemia mieloide aguda, se están desarrollando diversas estrategias. En primer lugar, han estado analizando datos de pacientes con diferentes tipos de Leucemia Mieloide Aguda, para determinar los niveles de este factor de transcripción. En algunas de las formas con peor pronóstico se



han observado altos niveles de dicho factor. Pero lo curioso es que pacientes con ciertos tipos de LMA que a priori deberían ser más benignos, si tienen niveles altos del factor de transcripción de interés, tuvieron una enfermedad muy agresiva. Esto parece indicar que efectivamente esta proteína tiene un papel muy importante en el desarrollo de esta enfermedad y en el pronóstico de los pacientes. En estos momentos el equipo del Dr. Fraticelli está estudiando en profundidad qué mecanismos modifica este factor en la célula cuando se encuentra en altos niveles. Determinar esto es totalmente necesario si queremos desarrollar terapias que ataquen la acción de esta potencial diana.

Por otro lado, han dedicado un gran esfuerzo a establecer modelos animales que desarrollen leucemia mieloide aguda, para comprobar lo que ocurre cuando se elimina este factor. Para realizar esto y que los resultados sean lo más extrapolables posible a los tratamientos reales, el equipo ha desarrollado ingeniosas estrategias de ingeniería genética en las que el tumor se inicia igual que ocurre en un paciente, y la proteína de interés se elimina durante la fase del tratamiento, que es lo que ocurriría en un ensayo clínico.

- **Plataformas para la simulación de tratamientos en pacientes:**

No obstante, es importante hacer estudios con células humanas, especialmente de pacientes reales. Para ello han establecido una colaboración con el Vall d'Hebrón Institute of Oncology (VHIO) de Barcelona, y han obtenido células de 6 pacientes de LMA. El objetivo es recrear la enfermedad de estos pacientes en ratones de laboratorio, y tener una plataforma en el laboratorio para poder estudiar la enfermedad real humana célula a célula. Estos modelos son extremadamente complicados de conseguir, pero tienen un inmenso valor por su parecido con la realidad: en estos modelos podrán probar todo tipo de tratamientos, y los resultados serán mucho más extrapolables que los realizados en cualquier otro tipo de plataforma.

Antes de iniciar los experimentos finales, el equipo ha dedicado un gran esfuerzo a estudiar en profundidad las características de las muestras de estos pacientes, utilizando técnicas de última generación. Una vez hecho esto, crearán variantes con altos y bajos niveles del factor de transcripción de interés y simularán tratamientos reales eliminándolo.

- **Seguir la evolución de la leucemia mieloide aguda: La máquina del tiempo molecular**

Finalmente, una de las preguntas más importantes que este equipo está intentando responder es una cuestión que ha traído de cabeza a los investigadores durante décadas: ¿De dónde viene la resistencia a los tratamientos por parte de las células tumorales? ¿La tienen ya las células madre de la sangre que dan lugar a los tumores? ¿Las causan ciertas mutaciones en el ADN de algunas células que luego generan todo un linaje de células resistentes? ¿Puede ser que los tratamientos hagan que ciertas células modifiquen su identidad y función y se comporten diferente?

El equipo del Dr. Fraticelli es experto en un tipo de tecnología con potencial para responder a estas preguntas. El single cell tracing, o el seguimiento del destino de una sola célula. Consiste en marcar a cada una de las células tumorales con una especie de código de barras molecular. Gracias a la tecnología actual es posible seguir a cada una de estas células a lo largo del desarrollo del tumor, y ver cómo cambia, cómo se adapta y cómo se comporta. Como podemos ver el desarrollo de una célula tumoral a lo largo de toda su existencia, es como si tuviésemos una verdadera máquina del tiempo molecular. Esta tecnología era ciencia ficción hace pocos años, pero ahora puede servir para responder a preguntas clave sobre el desarrollo de la leucemia mieloide aguda y comprobar cuándo es más vulnerable y cómo es mejor atacarla.

Realizar experimentos tan ambiciosos requiere una exhaustiva preparación y puesta a punto, por lo que el equipo del Dr. Fraticelli ha dedicado este último año a preparar las condiciones óptimas para lanzar los experimentos. En una primera ronda de experimentos han conseguido seguir la evolución de más de 60.000 células, desde el inicio de la enfermedad hasta el desarrollo de resistencias a una de las terapias más utilizadas contra la LMA, el venetoclax.

Los resultados preliminares son muy interesantes, ya que parece que existen ciertos grupos de células, con unas características particulares. Cuando estas células se exponen a la agresión que suponen las terapias, se reprograman completamente, activan toda una serie de mecanismos que les permiten adaptarse y resistir el tratamiento.



Hazte socio



Aunque estos datos deben confirmarse, si conocemos los mecanismos que se ponen en marcha para resistir a estas terapias, podremos diseñar estrategias para frenarlos. Precisamente esto es uno de los siguientes pasos que se llevarán a cabo en este proyecto: Definir las piezas de estos mecanismos y eliminarlas una por una para ver cuál es la más prometedora para una futura terapia.