

21 DE DICIEMBRE DE 04

Investigadores descubren un interruptor de células troncales de leucemias

Unos investigadores descubrieron que genes cancerígenos específicos asociados a leucemias pueden transformar las células sanguíneas blancas maduras en células leucémicas que tienen todas las propiedades de las células troncales. Los resultados son significativos porque demuestran que ciertos oncogenes de leucemias pueden conquistar y activar programas genéticos que gobiernan la autorrenovación, que es una de las características únicas de las células troncales.

Los resultados también podrían ayudar a explicar la razón por la que la droga contra el cáncer llamada Gleevec, que ataca la enzima BCR-ABL, no cura la enfermedad, sino que sólo provoca su remisión. Los investigadores proponen que se necesitará atacar la otra vía de crecimiento aberrante -resumido en sus nuevos estudios- para curar la leucemia mieloide crónica.

Los investigadores, conducidos por Gary Gilliland, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Hospital Brigham and Women's y en la Facultad de Medicina de Harvard, publicaron sus resultados en el número de diciembre de 2004 de la revista *Cancer Cell*. Otros coautores fueron del Centro para el Cáncer Dana-Farber y de la Universidad Emory.

"Los resultados de nuestro estudio son bastante sorprendentes, porque se pensaba que una vez que una célula iniciaba la diferenciación, perdía para siempre la capacidad de autorrenovación."

- D. Gary Gilliland

Las células sanguíneas blancas maduras siguen un programa de desarrollo que lleva a un estado terminal diferenciado. En ese estadio del desarrollo, las células sanguíneas blancas maduras han perdido irrevocablemente una de las propiedades claves de las células troncales -la habilidad de autorrenovarse indefinidamente-. "Los resultados de nuestro estudio son bastante

sorprendentes, porque se pensaba que una vez que una célula iniciaba la diferenciación, perdía para siempre la capacidad de autorrenovación-”, dijo Gilliland. “Nuestros datos muestran que ciertos oncogenes de leucemias pueden conquistar los programas que gobiernan la autorrenovación y activar nuevamente el interruptor”.

Una de las implicaciones del estudio es que proporciona de nueva información para que los investigadores ataquen terapéuticamente la célula troncal cancerígena. “La célula troncal cancerígena probablemente sea el blanco de ataque más importante de la terapia”, dijo Gilliland. “Se piensa que debido a la célula troncal los pacientes con cáncer sufren una recaída después de una respuesta inicial a la terapia”.

Los investigadores creen que la leucemia está abastecida por una población pequeña de células sanguíneas que se dividen continuamente, o se autorrenuevan, cuando contienen ciertas anormalidades genéticas. La autorrenovación continua evita que estas células se desarrollen en células sanguíneas especializadas que el cuerpo necesita para funcionar normalmente. Según Gilliland, una investigación anterior había establecido que la leucemia y algunos otros cánceres no estaban compuestos por una población homogénea de células.

“En cambio”, dijo, “eran similares a las células hematopoyéticas normales involucradas en el desarrollo -situación en la que existe una población muy rara de células troncales leucémicas que sostienen el tumor, de la misma forma que una población muy rara de células troncales normales mantiene el crecimiento normal de la sangre”.

“Éstas células de mantenimiento son como una abeja reina en una colonia -son el tipo de células requeridas para propagar el tumor entero y probablemente el blanco de ataque más importante para las medidas terapéuticas-”, dijo Gilliland. “Es una teoría atractiva, porque encaja muy bien con lo que se sabe sobre las leucemias -que podemos tratar a pacientes que llegan a tener una remisión completa, y que sin embargo sufren recaídas en la mayoría de los casos. Y eso tiene que provenir de alguna población pequeña de células que tenga esta capacidad autorrenovación”.

En sus estudios, Brian Huntly, el primer autor del informe, Gilliland, y sus colegas exploraron la diferencia entre dos reordenamientos cromosómicos anormales que pensaban podrían conferir la capacidad autorrenovación. Estos genes cancerígenos causan leucemia en células sanguíneas blancas progenitoras que ya han iniciado el proceso de diferenciación en un tipo particular de célula sanguínea, y que por lo tanto ya no son células troncales capaces de autorrenovarse. El equipo estudió a *BCR-ABL*, que es la mezcla genética más común de la leucemia mieloide crónica, y a *MOZ-TIF2*, que resulta de un reordenamiento genético anormal que causa leucemia mieloide aguda (LMA). La LMA es el tipo más común de leucemia, y se diagnostican unos 12.000 casos nuevos por año en los Estados Unidos. En sus experimentos, el equipo de Gilliland introdujo estos genes anormales en

células normales progenitoras y evaluó la capacidad de las células resultantes de autorrenovarse.

Los investigadores encontraron que sólo *Moz-tif2* podía hacer que las células progenitoras normales asumieran propiedades de “células troncales leucémicas” -lo que es más importante, la capacidad de autorrenovación-. *Moz-tif2* pudo causar LMA en cualquier tipo de la célula progenitora, en células de cultivo y en ratones. En cambio, *Bcr-abl* por sí mismo no pudo activar tal proliferación.

“En el caso de *Moz-tif2* y de *Bcr-abl*, se sabía que los dos oncogenes estaban asociados a un fenotipo de autorrenovación en seres humanos, en quienes la enfermedad se propaga continuamente”, dijo Gilliland. “Pero encontramos que solamente *Moz-tif2* podía conferir la propiedad de autorrenovación a cualquier tipo de célula progenitora. *Bcr-abl* no podía activar esos programas de autorrenovación por sí mismo”.

“Este descubrimiento se contrapone al dogma que dice que una vez que estas células toman la decisión de diferenciarse, no hay vuelta atrás, y la célula en última instancia está destinada a morir. En cambio, encontramos que *Moz-tif2* podía activar el programa de autorrenovación y modificar una célula que no tiene ninguna capacidad de autorrenovación para que vuelva a ser una célula troncal”, dijo Gilliland. Irving Weissman y colegas en la Universidad de Stanford también han demostrado que otros genes asociados a la leucemia tienen la misma propiedad, dijo.

Según Gilliland, el descubrimiento tiene implicaciones para la comprensión y el tratamiento del cáncer. “Estamos entusiasmados porque pensamos que con este conocimiento ahora tenemos las herramientas que necesitamos para entender cómo un cambio leucémico convierte una célula normal en una célula que se parece a una célula troncal. Tales estudios generarán dos beneficios: Primero, podremos atacar terapéuticamente estos programas genéticos que permiten que un gen leucémico confiera autorrenovación. Y deberíamos poder aprender a activar estos mismos programas en células normales para iniciar la regeneración de tejidos -y, aunque es un poco un sueño, quizás incluso la regeneración de órganos-”.

Específicamente, dijo Gilliland, el descubrimiento de que *Bcr-abl* no puede conferir autorrenovación por sí mismo indica que otras drogas serán necesarias para atacar las células troncales cancerígenas de la LMC. La mayoría de los casos de LMC se observan en adultos, y aproximadamente 4.600 casos nuevos de LMC se diagnostican por año en los Estados Unidos. “El tratamiento con terapias específicas tales como el uso de Gleevec representan un gran adelanto en el tratamiento de la LMC”, dijo. “Pero la experiencia con ese tratamiento ha demostrado que simplemente pone a la enfermedad en suspenso, y no parece erradicar la célula troncal crítica. Sugiere que se debería tratar otra vía con drogas, o que quizás se deba tratar tanto a *Bcr-abl* como a la vía de autorrenovación”.

En estudios adicionales, Gilliland y sus colegas analizarán los genes que son activados por *Moz-tif2* y otros genes cancerígenos. Comparando la actividad génica con la de *Bcr-abl*, los investigadores esperan identificar blancos de ataque para drogas que puedan eliminar específicamente la capacidad de autorrenovación de tales cánceres.