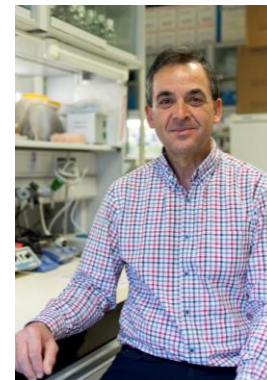


SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Los estímulos infecciosos promueven la leucemia linfoblástica aguda de células B

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2020.02.1



Isidro Sánchez García

Experimental Therapeutics and Translational Oncology Program, Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, CSIC/Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain; Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

Biografía Resúmen

Isidro Sánchez es investigador de la Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) que trabaja en el Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer de Salamanca. Médico de formación, Isidro cuenta con un Ph.D. en la Universidad de Salamanca y obtuvo una beca postdoctoral en el Laboratorio de Biología Molecular en Cambridge (Reino Unido) para estudiar la leucemia infantil durante cinco años, antes de ser nombrado para su puesto actual en 1997. Su investigación siempre ha estado centrada en lograr una mejor comprensión del inicio, mantenimiento y progresión de la leucemia infantil. Sus estudios han permitido cambiar la forma en que se aborda la leucemia infantil, desde el diagnóstico y el tratamiento hasta la prevención. Esto ha permitido establecer una relación pionera entre las células madre y la leucemia, y una relación causal entre la infección y el desarrollo de la leucemia infantil. Sus logros e ideas científicas no solo han dado lugar a publicaciones de alta calidad durante su carrera, sino que también han cristalizado en la primera patente europea otorgada en el campo de las células madre de leucemia (EP1449920). Este trabajo recibió el premio Eurosystem en 2010.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más común en la infancia. Para poder desarrollar mejores estrategias terapéuticas y preventivas debemos entender los mecanismos responsables de la transformación celular en este tipo de patología. Nuestro grupo de investigación ha descubierto que la exposición a infecciones comunes desencadena el desarrollo de la enfermedad.

Summary

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common type of cancer in childhood. In order to develop better therapeutic and preventive strategies we must understand the mechanisms responsible for cell transformation in this type of pathology. Our research group has discovered that exposure to common infections triggers the development of the disease.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

La leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (LLA) es el cáncer más común en la infancia con excelentes posibilidades de curación [1, 2]. El hallazgo de alteraciones cromosómicas específicas y las contribuciones de las técnicas de biología molecular han permitido descubrir que un mecanismo fundamental de la leucemogénesis es la alteración de los protooncogenes [3, 4]. La hipótesis actual de desarrollo de la leucemia se basa en la expresión de un oncogén (*evento primario*) en una población de células susceptibles, que permite la aparición de un clon preleucémico. Estas células preleucémicas pueden persistir durante años, sin daño para el niño, siendo la exposición a un ambiente oncogénico, el que proporciona la presión de selección necesaria para la adquisición de alteraciones genómicas secundarias (*evento secundario*) y la aparición de la leucemia. Sin embargo, se desconoce cuáles son dichos ambientes oncogénicos. Hoy en día no hay duda de que ciertos factores ambientales influyen en la génesis de las leucemias agudas como son las radiaciones ionizantes [5, 6]. Las infecciones siempre han estado en el punto mira en su implicación en el desarrollo de las leucemias infantiles [7, 8], pero no se había comprobado experimentalmente hasta que nuestro grupo demostró recientemente la evidencia genética que mecanísticamente conecta la exposición a la infección con el desarrollo de LLA mediante dos aproximaciones experimentales diferentes [9-11].

En la primera aproximación experimental mimetizamos la susceptibilidad genética de niños con LLA que a menudo tienen mutaciones en el gen *PAX5* [12, 13], que participa en el desarrollo de células B del sistema inmune, pero en los que las mutaciones por sí solas no causan la enfermedad. Sin embargo, los ratones *Pax5*^{+/-} desarrollaron LLA al ser expuestos a infecciones comunes, pero ratones genéticamente idénticos mantenidos en un ambiente estéril no lo hicieron [9,11]. El análisis genómico de las células leucémicas reveló que las células tumorales habían adquirido mutaciones en el gen *Jak3* siendo éste el evento secundario de la transformación celular. Por otro lado, los ratones *Pax5*^{+/-} presentaban una inmunodeficiencia debida a un descenso de linfocitos B en sangre periférica. La penetrancia/incidencia de la enfermedad en los ratones *Pax5*^{+/-} es de un 22% a pesar de que todos los ratones son genéticamente idénticos y todos ellos se exponen a los mismos

agentes infecciosos por lo que debe existir un factor que esté modulando el desarrollo de la enfermedad de manera individual. Cada vez hay más estudios que resaltan el papel del microbioma intestinal en el correcto funcionamiento del sistema inmunitario ya que existe una regulación directa y recíproca entre ambos sistemas [14]. Por otro lado, individuos con un microbioma intestinal determinado pueden ser más susceptibles de sufrir unas patologías que otros individuos con un microbioma diferente [15-19]. De este modo, el siguiente paso que nos hemos planteado es entender cuál es el papel que juega el microbioma en el desarrollo de la enfermedad utilizando el modelo experimental anteriormente mencionado.

El segundo modelo experimental que utilizamos para identificar los mecanismos responsables de la conversión del clon preleucémico en LLA, tiene como principio mimetizar el subtipo más común de leucemia infantil que son las leucemias LLA con la translocación ETV6-RUNX1 [10-11]. No todos los niños portadores de la fusión ETV6-RUNX1 desarrollan la leucemia por lo que tiene que existir un evento genético secundario que complete el proceso leucemogénico. En este trabajo hemos visto cómo las infecciones también juegan un papel clave en el proceso de transformación de clones preleucémicos ETV6-RUNX1 [10, 11]. El evento oncogénico en este caso también es la infección, que es capaz de facilitar la acumulación de eventos genéticos secundarios necesarios para la transformación tumoral. En el trabajo citado, hemos identificado mutaciones en el gen *Kdm5c* en leucemias murinas y humanas ETV6-RUNX1 positivas (**Figura 1**). Estas mutaciones tienen como consecuencia la pérdida de función del gen, explicando la actividad descontrolada de las proteínas RAG que se ha observado en dichas leucemias [20, 21]. Estos resultados explican la base genética de la evolución clonal de un clon preleucémico ETV6-RUNX1 a LLA después de la exposición a la infección. Pero en este segundo modelo experimental, aunque también la leucemogénesis está desencadenada por la exposición a la infección, la base molecular es diferente que en el modelo murino Pax5+/- . En el modelo que mimetiza las leucemias mediadas por el oncogén ETV6-RUNX1, son las alteraciones de un regulador epigenético de la familia KDM el mecanismo de conducción de la enfermedad. Por lo tanto, el evento secundario parece ser dependiente del evento primario, aunque el factor ambiental desencadenante sea el mismo. Estos notables logros científicos han colocado a nuestro equipo de investigación en una situación privilegiada y única, y de ellos se han hecho eco revistas científicas singulares [6, 22]. El reto es ahora encontrar una manera de establecer medidas preventivas para evitar el

desarrollo de dicha LLA.

Referencias:

1. Pui, C.H., et al, Acute lymphoblastic leukemia. *NEJM*, 2004. 350(15): p. 1535-48.
2. Pui, C.H., et al., Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*, 2004. 104(9): p. 2690-6.
3. Mullighan, C.G., et al., Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*, 2007. 446(7137): p. 758-64.
4. Kuiper, R.P., et al., High-resolution genomic profiling of childhood ALL reveals novel recurrent genetic lesions affecting pathways involved in lymphocyte differentiation and cell cycle progression. *Leukemia*, 2007. 21(6): p. 1258-66.
5. Schuz, J. and F. Erdmann, Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res*, 2016. 47(8): p. 607-614.
6. Shipman, L., The part played by pathogens in pB-ALL. *Nature Reviews Cancer*, 2015. 15(637).
7. Greaves, M., Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nature Reviews Cancer*, 2006. 6(3): p. 193-203.
8. Ward, G., The infective theory of acute leukaemia. *Br J Child Dis*, 1917. 14: p. 11.
9. Martin-Lorenzo, A., et al., Infection Exposure Is a Causal Factor in B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia as a Result of Pax5-Inherited Susceptibility. *Cancer discovery*, 2015. 5(12): p. 1328-43.
10. Rodríguez-Hernández, G., et al., Infection exposure promotes ETV6-RUNX1 precursor B cell leukemia via impaired H3K4 demethylases. *Cancer Research*, 2017. Aug 15; 77(16):4365-4377.
11. Rodríguez-Hernández G, et al. Infectious stimuli promote malignant B-cell acute lymphoblastic leukemia in the absence of AID. *Nat Commun*. 2019 Dec 5;10(1):5563.
12. Shah, S., et al., A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nature genetics*, 2013. 45(10): p. 1226-31.
13. Auer, F., et al., Inherited susceptibility to pre B-ALL caused by germline transmission of PAX5 c.547G>A. *Leukemia*, 2014. 28(5): p. 1136-8.
14. Belkaid, Y. et al. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 2014. 157(1): p. 121-41.
15. Villarino, N.F., et al., Composition of the gut microbiota modulates the severity of malaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016. 113(8): p. 2235-40.
16. Laukens, D., et al., Heterogeneity of the gut microbiome in mice: guidelines for optimizing experimental design. *FEMS Microbiol Rev*, 2016. 40(1): p. 117-32.
17. Marchesi, J.R., et al., The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*, 2016.65(2):330-9.
18. Vetzou, M., et al., Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, 2015. 350(6264): p. 1079-84.
19. Sivan, A., et al., Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 2015. 350(6264): p. 1084-9.
20. Papaemmanuil, E., et al., RAG-mediated recombination is the predominant driver of oncogenic rearrangement in ETV6-RUNX1 acute lymphoblastic leukemia. *Nature Genetics*, 2014. 46(2): p. 116-25.
21. Swaminathan, S., et al., Mechanisms of clonal evolution in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Immunol*, 2015. 16(7): p. 766-74.
22. How infection can cause leukaemia. *Nature*, (08-Oct-2015). 526(167): p. Nature | Research Highlights.

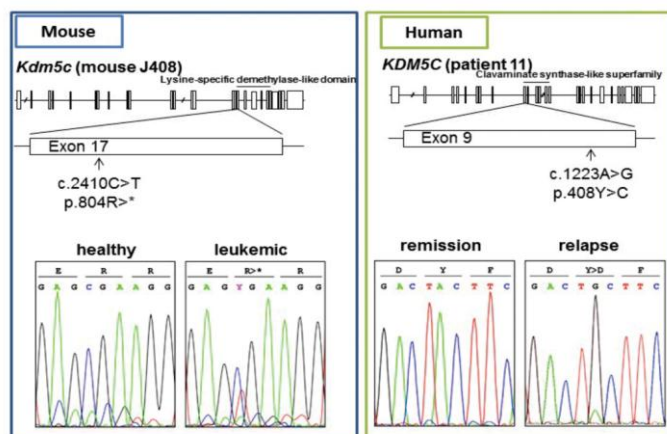


Figura. Identificación mediante secuenciación masiva de mutaciones en el gen KDM5C en leucemias ETV6-RUNX1 positivas humanas y murinas. En ambos casos la mutación se confirmó mediante secuenciación por el método de Sanger y conlleva a la pérdida de función del gen.