

Descubierto mecanismo esencial para mantener el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda de células B

- La investigación recientemente publicada en la revista *Scientific Reports* aborda cómo el perfil inflamatorio cambia el comportamiento de las células preleucémicas.
- La investigación ha permitido desarrollar un modelo que logra retardar el inicio de la leucemia de células B y eliminar, si ya se han desarrollado en el ratón, las células leucemia linfoblástica aguda de células B.
- El grupo dirigido por [Isidro Sánchez-García](#) del Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC) demuestra que la inactivación del gen PAX5 en presencia de infecciones, da como resultado una mayor producción de la proteína denominada interleucina-6 (IL-6) que parece promover el desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda de células B.

El desarrollo hematopoyético forma, desarrolla, y madura las células de la sangre. Este es un proceso estrictamente regulado que requiere un control preciso y cualquier alteración que sufra conduce a resultados desfavorables. En este sentido, las leucemias linfoblásticas agudas de células B son cánceres causados por la pérdida del control apropiado sobre la proliferación y/o la diferenciación a lo largo del desarrollo de las células B.

El grupo dirigido por el investigador principal Isidro Sánchez-García investiga la génesis de las leucemias, busca comprender e identificar cada uno de los procesos que originan la enfermedad. Al investigar qué causas están detrás del desarrollo de determinadas leucemias, se han detectado perfiles anormales de marcadores inflamatorios en muestras de sangre neonatal de niños que más tarde pueden desarrollar **leucemia linfoblástica aguda de células B**. En este sentido, este grupo ha planteado la hipótesis de que la inflamación desempeña un papel esencial en el desarrollo de dicha leucemia, y ha profundizado en cómo estas señales inflamatorias influyen en el proceso de la génesis de la **leucemia linfoblástica aguda de células B con mutación del gen PAX5**.

Este grupo junto con los laboratorios dirigidos por Dr. [César Cobaleda del CBM](#)-Madrid, Dra. [Carolina Vicente Dueñas del IBSAL](#), Prof. [Alberto Orfao](#) del Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC) y Dr. [Gianni Cazzaniga](#) de Milán han demostrado una relación entre el gen PAX5 y la proteína IL-6. PAX5 es posiblemente uno de los factores de transcripción más importantes necesarios para el correcto desarrollo de las células B, y puede estar involucrado en leucemia linfoblástica aguda de células B en diferentes etapas de la enfermedad. Por otra parte, IL-6 es una citoquina con múltiples funciones, que está implicada principalmente en la respuesta inflamatoria. Teniendo en cuenta esta relación entre este gen y esta proteína y su posible implicación con el desarrollo de la

leucemia linfoblástica aguda de células B, el equipo dirigido por el investigador Sánchez-García ha desarrollado un nuevo paradigma de señalización de IL-6 identificado en ratones y comprobado en humanos. En este nuevo modelo desarrollado por los investigadores logra retardar el inicio de la leucemia de células B al regular IL-6 en los ratones de experimentación, además al inhibir la proteína IL-6 en ratones con leucemia linfoblástica aguda de células B con mutación de PAX5, dichas células leucémicas desaparecen.

PAX5 es uno de los genes mutados que aparecen con más frecuencia en la **leucemia linfoblástica aguda de células B**. Además, hay niños que nacen con mutaciones preleucémicas hereditarias de PAX5, estos niños tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Cuando hay pérdida de PAX5, se produce una expresión aberrante de IL6, mediante esta investigación se ha demostrado que esta expresión aberrante es un sello distintivo de la leucemia linfoblástica aguda de células B dependiente de PAX5.

Teniendo en cuenta que las células preleucémicas mutantes de PAX5 dan lugar a leucemia linfoblástica aguda de células B desencadenada por infección tanto en humanos como en ratones, es probable que la relación entre la inflamación y la génesis de leucemia de células B dependa de las células B.

Las alteraciones genéticas en los reguladores del desarrollo linfoide B están presentes en aproximadamente dos tercios de los casos de **leucemia linfoblástica aguda de células B**. PAX5 es posiblemente uno de los factores de transcripción más importantes necesarios para el correcto desarrollo de las células B, y puede estar involucrado en **leucemia linfoblástica aguda de células B** en sus diferentes etapas, de hecho PAX5 está alterado en más de un tercio de los casos de **leucemia linfoblástica aguda de células B**.

Además de estas mutaciones de PAX5 adquiridas en el desarrollo de la leucemia, se ha demostrado que las variantes heredadas del gen predisponen a los portadores al desarrollo de **leucemia linfoblástica aguda de células B** familiar. Estudios tanto en humanos como en animales afectados portadores de una mutación de PAX5 tienden a acumular una población expandida, aberrante y vulnerable de progenitores de células B propensos a malignidad, transformación a través de la acumulación de mutaciones secundarias. Estas células acumuladas se definen comúnmente como células preleucémicas, y la selección y expansión de dichas células preceden al desarrollo de **leucemia linfoblástica aguda de células B**, tanto en el caso de portadores de mutaciones congénitas de PAX5, como en casi todas las demás **leucemias linfoblásticas agudas de células B**. El hecho es que las células preleucémicas permanecen latentes hasta que progresan hacia el desarrollo de **leucemia linfoblástica aguda de células B** mediante la adquisición de mutaciones somáticas adicionales a lo largo del tiempo.

Recientemente el grupo dirigido por Isidro Sánchez García ha demostrado que la exposición natural a patógenos infecciosos contribuye al "cambio" de un estado preleucémico a un estado leucémico en células que portan estas mutaciones PAX5. También ha demostrado que los ratones mutantes PAX5 desarrollan **leucemia**

linfoblástica aguda de células B cuando se exponen a infecciones naturales, generalmente asociadas con la inactivación de la otra copia de PAX5.

Las poblaciones humanas con diferentes ascendencias se han seleccionado de forma natural para presentar muchas diferencias alélicas en los genes implicados en el desarrollo del sistema inmunológico y la respuesta inmunitaria. Todas estas variantes permiten respuestas específicas (más fuertes o más débiles) frente a ciertos tipos de infecciones, pero también pueden aumentar las posibilidades de desarrollar ciertas enfermedades; en el caso de leucemia linfoblástica aguda de células B, esto puede deberse a un desequilibrio en el sistema inmunológico que ayuda a la progresión de la enfermedad.

Dada la variación genética limitada presente en ratones experimentales, los resultados de estos modelos sugieren que la contribución del resto de las variaciones genéticas individuales, más allá de la preleucemia iniciadora, no parece jugar un papel importante en la transición de la fase preleucémica a leucemia. Como las células B precursoras preleucémicas residen en la médula ósea, un microambiente inflamatorio puede influir en el crecimiento de estas células en parte al producir proteínas proinflamatorias. Estos resultados de la investigación analizan si las señales inflamatorias contribuyen al desarrollo de **leucemia linfoblástica aguda de células B** desencadenado por la exposición a infecciones ambientales como resultado de la susceptibilidad heredada a PAX5.

Los datos muestran que Pax5 regula efectivamente la expresión de IL6, y no se puede descartar que el microambiente, después de infecciones o leucemia, también pueda contribuir al aumento de IL6 observado.

La **leucemia linfoblástica aguda de células B** dependiente de Pax5 se ve profundamente afectada por el ambiente inflamatorio proleucémico en el que residen las células progenitoras leucémicas. Este trabajo también apoya la hipótesis de que el aumento de los niveles de la citoquina proinflamatoria IL-6 es un desencadenante esencial de la enfermedad leucemia linfoblástica aguda de células B observada en ratones (Pax5 +/-) desarrollado.

En este estudio se identifica, en definitiva, a la IL-6 como un actor principal en la patogénesis de leucemia linfoblástica aguda de células B dependiente de Pax5, y se demuestra que la actividad de Pax5 dicta el nivel de IL-6 producido por las células B leucémicas humanas y de ratón, que regulan la IL-6.

Todos estos resultados muestran que la vía de señalización de IL-6 representa una vulnerabilidad terapéutica en leucemia linfoblástica aguda de células B dependiente de Pax5, y que su focalización podría ser una terapia prometedora para esta enfermedad, que también podría extenderse a otras enfermedades hematológicas, teniendo en cuenta la alta frecuencia de pérdidas de función somáticas de PAX5 en diferentes tipos de leucemias de células B.



Centro de Investigación del Cáncer
IBMCC - FICUS
(Universidad de Salamanca-CSIC)
Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca (España)
Tel.: 923 294720
www.cicancer.org

Este trabajo ha sido posible gracias fundamentalmente a la financiación del MCIU (grant RTI2018-093314-B-I00/MCIU/AEI/FEDER, UE) y de la Fundación Unoentrecienmil (proyecto CUNINA)

Isidro-Hernández M, Mayado A, Casado-García A, Martínez-Cano J, Palmi C, Fazio G, Orfao A, Ribera J, Ribera JM, Zamora L, Raboso-Gallego J, Blanco O, Alonso-López D, De Las Rivas J, Jiménez R, García Criado FJ, García Cenador MB, Ramírez-Orellana M, Cazzaniga G, Cobaleda C, Vicente-Dueñas C, **Sánchez-García I**. Inhibition of inflammatory signaling in Pax5 mutant cells mitigates B-cell leukemogenesis. *Sci Rep.* 2020 Nov 5;10(1):19189. doi: 10.1038/s41598-020-76206-y. PMID: 33154497