

“PAPEL DE LA PODOCALICINA EN LA PROGRESION DE LEUCEMIAS Y LINFOMAS”

Proyecto presentado por: Estibaliz Tamayo Orbegozo (especialidad Farmacia)

Grupo de Investigación: Regulación del Sistema Inmunitario

Jefa de grupo y tutora: Susana Larrucea

La leucemia es una enfermedad maligna caracterizada por la proliferación anormal de células hematopoiéticas que invaden la mayor parte o la totalidad de la médula ósea y dan lugar a una deficiente producción de células sanguíneas normales. En el linfoma, la proliferación de las células malignas tiene lugar en el sistema linfático. Posteriormente, las células tumorales invaden la circulación sanguínea y se infiltran en otros órganos.

En la infancia, la leucemia aguda es el tumor más frecuente, constituyendo aproximadamente el 25% de todos los casos de cáncer en niños menores de 15 años y la principal causa de muerte por enfermedad en menores de países desarrollados.

Durante las últimas décadas, la supervivencia a los 5 años de los pacientes con leucemia/linfoma ha aumentado gracias al tratamiento con múltiples agentes quimioterapéuticos, siendo del 59% para las leucemias y del 88% para los linfomas. Sin embargo, algunos pacientes sufren recaídas y un pronóstico desfavorable. Las causas de las recaídas en las leucemias/linfomas son complejas y los mecanismos subyacentes aún no se han determinado. Varios estudios han propuesto que las recaídas son debidas a la supervivencia de las células leucémicas residuales al tratamiento. Otros grupos han sugerido que las recaídas son el resultado de la adquisición del fenotipo resistente en respuesta a la terapia y su posterior selección. La recaída de la leucemia tras tratamiento quimioterapéutico se caracteriza por la presencia de células leucémicas en médula ósea y en lugares extramedulares tales como el sistema nervioso central, donde los niveles de los fármacos son subóptimos, favoreciendo la supervivencia de las células tumorales. La recurrencia de la enfermedad en el sistema nervioso central se asocia con un pronóstico desfavorable.

Recientemente se ha demostrado que el microambiente de la médula ósea y de los órganos extramedulares, como el sistema nervioso central, tiene una gran influencia en el mantenimiento y progresión de las enfermedades malignas, así como en la supervivencia al tratamiento de las células leucémicas y en la recaída de la enfermedad.

La resistencia a la quimioterapia es un factor crítico en la recaída del paciente y en la recurrencia de la enfermedad. La resistencia a fármacos se clasifica en dos categorías: resistencia innata y resistencia adquirida. Los pacientes que presentan resistencia innata no responden a la quimioterapia desde el inicio de la enfermedad. En cambio, en la resistencia adquirida, las células tumorales responden inicialmente al agente quimioterapéutico, pero finalmente adquieren resistencia. Las células pueden, además, presentar resistencia cruzada a otros fármacos no relacionados estructural ni mecanísticamente, un fenómeno conocido como resistencia a múltiples drogas. Debido a la adquisición de resistencia a múltiples drogas, los protocolos de tratamiento que combinan varios fármacos contra diferentes dianas resultan inefectivos.

Uno de los mecanismos a través de los cuales las células tumorales adquieren quimioresistencia es la sobreexpresión de la familia de transportadores ABC (ATP-binding cassette). Los transportadores ABC contribuyen a la resistencia múltiple a drogas aumentando el flujo hacia el exterior de los fármacos quimioterapéuticos, reduciendo de ese modo su acumulación en el interior de las células tumorales.

La glicoproteína P, MRP1-9 y BCRP son algunos de los transportadores ABC cuya sobreexpresión se considera el principal determinante de la resistencia a fármacos. La expresión de glicoproteína P y MRP1 en pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda se asocia con un pronóstico desfavorable, lo que sugiere que el sistema de transportadores ABC juega un papel importante en la eficacia de agentes quimioterapéuticos administrados a pacientes con recaída de la leucemia aguda.

La podocalicina (PCLP1) es una sialomucina expresada en la membrana celular y perteneciente a la familia del CD34. El aumento de la expresión de PCLP1 se ha asociado con una gran variedad de tipos de cáncer como leucemias, carcinoma hepatocelular y un subtipo de cáncer testicular. Además, se ha observado un aumento de la expresión de PCLP1 en los tipos de cáncer altamente agresivos de mama, próstata y páncreas. Por ello, se ha propuesto que PCLP1 podría jugar un papel crítico en el desarrollo y agresividad del cáncer, aunque los mecanismos moleculares que subyacen a estas observaciones no se conocen completamente. Se ha detectado expresión de PCLP1 en los blastos de la mayoría de las leucemias mieloides agudas y de las leucemias linfoblásticas agudas. Asimismo, PCLP1 se expresa en el 87% de los sarcomas mieloides, con una elevada expresión en el 53%, lo que apunta a un papel de PCLP1 en la infiltración de las células leucémicas en localizaciones extramedulares. La relevancia funcional de la expresión de PCLP1 en la leucemia aún no se ha determinado, aunque se ha s

sugerido incluirla como marcador para aumentar la sensibilidad de los ensayos de detección de leucemias.

Actualmente se están desarrollando nuevos medicamentos para el tratamiento de la leucemia/leucemia. Un prometedor avance en el tratamiento de neoplasias hematológicas ha sido el uso de anticuerpos monoclonales que reconocen antígenos expresados en las células malignas. Los anticuerpos dirigidos a antígenos de membrana expresados por las células leucémicas se encuentran entre los más prometedores. El entusiasmo inicial por la incorporación de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda con menores probabilidades de éxito tras tratamiento quimioterapéutico se debe a los notables resultados de la inmunoterapia con rituximab (anticuerpo anti-CD20) en pacientes con linfoma no Hodgkin. Las ventajas del uso de anticuerpos monoclonales incluyen una mayor especificidad hacia las células tumorales, unos mecanismos de acción diferentes a los de la quimioterapia convencional y una mayor seguridad. Estas ventajas son especialmente importantes, ya que los protocolos de tratamiento convencional intensivo y de alto riesgo en leucemias alcanzan a menudo su límite de tolerabilidad.

La finalidad del proyecto es determinar el papel de PCLP1 en el desarrollo de leucemia/linfoma. El conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares responsables de la invasión del sistema nervioso central, la proliferación de las células leucémicas y la resistencia a fármacos antineoplásicos permitirá la identificación de nuevas dianas terapéuticas que eviten las recaídas.

OBJETIVOS

El objetivo general del proyecto es determinar el papel de la podocalicina expresada en células leucémicas/linfomas en el desarrollo de la enfermedad y en la resistencia a fármacos.

Los objetivos concretos del proyecto son:

1. Estudiar el efecto de PCLP1 en la proliferación de células leucémicas/linfomas y en la adhesión y migración a proteínas de la matriz extracelular, a células endoteliales vasculares del cerebro y a células del estroma de la médula ósea.
2. Determinar el papel de PCLP1 en la resistencia de células leucémicas/linfomas a agentes quimioterapéuticos y los mecanismos de resistencia.