



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

EXPLORANDO Y EXPLOTANDO LAS VARIANTES DE HISTONAS COMO DIANAS TERAPÉUTICAS EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Dr. Marcus Buschbek

Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras

Dr. Florian Heidel

Greifswal University, Alemanya

1. Resumen

La leucemia mieloide aguda (AML, del inglés *acute myeloid leukemia*) es uno de los cánceres más devastadores a escala mundial, con menos de un 30% de supervivencia a 5 años. Existe una necesidad urgente de investigar nuevas aproximaciones dirigidas al desarrollo de nuevas terapias que puedan mejorar las posibilidades de curación de los pacientes que sufren esta enfermedad.

La regulación epigenética es un mecanismo relevante en la AML, pero aún no se ha explotado ampliamente para el desarrollo de nuevas terapias. Las variantes de histona son reguladores epigenéticos importantes, pero su papel y potencial como dianas terapéuticas en la AML no se ha evaluado. La variante de histona macro-H2A1 en particular se encuentra sobreexpresada en la AML, lo que nos ha llevado a formular la hipótesis de que las células de la leucemia pueden depender más de macro-H2A1 en comparación con las células madre hematopoyéticas normales y, por lo tanto, podría ser una diana terapéutica.

El objetivo principal de este proyecto ha sido, entonces, el de evaluar el potencial de las variantes de histona macro-H2A1 como dianas terapéuticas en la AML, testar la dependencia de la AML de macro-H2A1 y determinar los mecanismos moleculares de su función para identificar e implementar estrategias de interferencia.

2. Resultados

Usando un modelo de ratón de AML con la mutación de fusión oncogénica del gen *MLL*, hemos determinado que macro-H2A1 es esencial para el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad. Mientras que la delección del gen codificante para macro-H2A1 provoca una reducción en el número de células madre leucémicas (LSC, del inglés *leukemia stem cells*), no dificulta la función de las células madre hematopoyéticas normales. Esto indica que macro-H2A1 podría ser una nueva diana terapéutica para interferir con las LSC, que contribuyen a la enfermedad y son a menudo resistentes al tratamiento con quimioterapia, sin afectar a la hematopoyesis normal como efecto secundario. Hemos observado un efecto similar en un modelo de leucemia con

mutación de fusión AML-ETO9a, hecho que evidencia que macro-H2A1 puede promover la función oncogénica de las LSC en diferentes subtipos de AML.

Mediante el estudio de modelos de ratón y líneas celulares de AML, hemos identificado que la delección de macro-H2A1 promueve un estado más maduro y diferenciado y reduce la capacidad regeneradora de las LSC. A través de un análisis transcriptómico, hemos detectado cambios significativos en la expresión génica tras eliminar macro-H2A1, incluyendo un aumento de la expresión de programas génicos de diferenciación mieloide y una reducción en la expresión de genes relacionados con la función maligna de las LSC. Además, el perfil de accesibilidad de la cromatina en las LSC se encuentra significativamente alterado en ausencia de macro-H2A1.

Para entender el mecanismo molecular de la función de macro-H2A1 en AML, hemos llevado a cabo experimentos de rescate con diferentes formas mutantes truncadas de la proteína. Esto nos ha permitido determinar qué partes de la proteína son necesarias para desempeñar su función proleucémica.

En contraste con otras histonas, las histonas de la familia macro-H2A contienen dominios que se encuentran en una posición accesible fuera del núcleo compacto del octámero de histonas en el contexto de un nucleosoma. Dadas estas características estructurales, hemos seleccionado estos dominios como dianas principales para iniciar el desarrollo de un ensayo compatible con un cribado de compuestos que puedan unirse a macro-H2A1 y promover su degradación. Específicamente, este ensayo se basa en una estrategia de ganancia de señal donde se relacionan inversamente los niveles de la proteína macro-H2A1 con la expresión de una proteína fluorescente.

En conjunto, en este proyecto hemos identificado macro-H2A1 como un factor epigenético que mantiene la función de las LSC en la AML mediante la regulación de la cromatina y la expresión génica, lo que sugiere que podría ser una nueva diana para la intervención terapéutica. Además, hemos identificado el dominio relevante para esta función en el contexto de la AML y hemos iniciado el desarrollo de ensayos que nos permitirán realizar un cribado de compuestos que puedan inducir la degradación de macro-H2A1.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

La leucemia mieloide aguda es un cáncer hematopoyético con una ratio de supervivencia baja y un alto porcentaje de pacientes que recaen tras una respuesta inicial a la quimioterapia. En particular, incluso fracciones muy pequeñas de células madre leucémicas residuales tras el tratamiento son capaces de regenerar la leucemia y, en última instancia, llevar a la muerte del paciente. La identificación de nuevas opciones de tratamiento es una necesidad urgente para esta enfermedad.

Este proyecto de investigación ha identificado la histona macro-H2A1 como un nuevo factor que contribuye a la malignidad de la AML a través del mantenimiento de la función de las LSC, pero que es dispensable para la hematopoyesis normal. Este hecho posiciona macro-H2A1 como una nueva diana terapéutica potencial. Notablemente, hemos iniciado el desarrollo de un ensayo de cribado para avanzar en la identificación de compuestos que puedan interferir en macro-H2A1 como primer paso hacia un posible proceso de desarrollo de nuevos fármacos.

4. Bibliografía científica generada

Hsu CJ, Meers O, Buschbeck M, Heidel FH.

The Role of MacroH2A Histone Variants in Cancer.

Cancers (Basel). 2021 Jun 15;13(12):3003. doi: 10.3390/cancers13123003. PMID: 34203934; PMCID: PMC8232725.

Los resultados de este proyecto se han comunicado en las siguientes conferencias científicas internacionales:

Evento: American Society of Hematology Annual Meeting

Año: 2022

Entidad organizadora: American Society of Hematology

Lugar: Nueva Orleans (EE. UU.)

Tipo de presentación: presentación oral

Autor de la presentación: Chen-Jen Hsu

Evento: European Hematology Association 2024 Research Conference

Año: 2024

Entidad organizadora: European Hematology Association

Lugar: Borovets (Bulgaria)

Tipo de presentación: presentación de póster

Autor de la presentación: David Corujo