



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

ESTUDI I IMPLICACIONS TRANSLACIONALS DE L'EVASIÓ DEL SISTEMA IMMUNITARI EN LA LEUCÈMIA LIMFÀTICA CRÒNICA

Dr. Francesc Bosch Albareda

VHIO Vall d'Hebron Institut d'Investigació Oncològica

Dra. Belén Vidriales Vicente

Hospital Universitario de Salamanca

1. Resum

La leucèmia limfocítica crònica (LLC) és la leucèmia més freqüent diagnosticada en adults al nostre país. Els pacients amb LLC es diagnostiquen principalment en etapes asimptomàtiques primerenques, mentre que en aproximadament la meitat dels pacients la malaltia avançarà i caldrà tractament. Els mecanismes subjacents a la progressió no estan completament dilucidats, i identificar els pacients amb més probabilitat de progressió en poc temps encara és un repte. Els estudis longitudinals preliminars realitzats pel nostre grup indiquen que la progressió de l'LLC es caracteritza per una disfunció progressiva del sistema immunitari. La supressió del cromosoma 13q14, l'alteració genètica més freqüent en l'LLC, indueix el desenvolupament de l'LLC en models animals amb una penetrància relativament baixa, que es podria explicar pel control leucèmic per part dels limfòcits T. A partir d'aquestes dades, el nostre objectiu és descodificar els mecanismes immunològics implicats en la progressió de l'LLC i transferir aquesta informació a un millor pronòstic i selecció de tractament.

Els objectius específics d'aquest projecte són, en primer lloc, estudiar longitudinalment la coevolució de l'LLC i el sistema immunitari des de la fase inicial de l'LLC fins a la progressió clínica. El segon objectiu és estudiar l'evasió immune i la immunomodulació en el desenvolupament de l'LLC en un model de ratolí amb LLC amb penetrància incompleta i dilucidar el paper dels fàrmacs immunomoduladors en la reversió d'aquests mecanismes.

Metodologia: estudiarem els canvis d'expressió a tot el genoma, tant en cèl·lules d'LLC com en cèl·lules del sistema immunitari, mitjançant l'anàlisi de l'expressió gènica i la citometria de flux espectral multiparamètrica. També estudiarem les característiques immunològiques en ratolins amb supressió de 13q14 segons el desenvolupament de l'LLC i provarem teràpies immunomoduladores que poden impedir la progressió de l'LLC. Finalment, calcularem l'augment absolut de la disfunció immune i ho combinarem amb altres factors pronòstics, per construir un algorisme per predir el temps de progressió.

2. Resultats

Durant el desenvolupament del projecte hem posat en marxa un sistema per avaluar a fons la immunocompetència del sistema immunitari adaptatiu en pacients amb LLC. Hem quantificat els canvis immunològics dinàmics que precedeixen la progressió clínica. Aquesta immunosupressió progressiva no només afavoreix la progressió clínica de la leucèmia, sinó que també és potencialment útil per predir quins pacients tenen més probabilitats d'experimentar una progressió clínica ràpida i, per tant, necessitar tractament. Aquestes observacions s'estan validant actualment en una cohort independent de pacients. Pel que fa al model de ratolí, hem observat com el deteriorament progressiu del sistema immunitari precedeix el desenvolupament de l'LLC. Actualment estem provant diferents intervencions terapèutiques que poden impedir aquesta immunosupressió i, per tant, impedir el desenvolupament complet de l'LLC, fins i tot en presència de defectes genètics causants en limfòcits B madurs. L'anàlisi final dels resultats ajudarà finalment a definir millor el pronòstic dels pacients alhora que s'estudia a fons els mecanismes de progressió de l'LLC i s'estudia el paper del tractament immunomodulador precoç en l'LLC.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Aquest projecte té una rellevància significativa i una aplicabilitat clínica potencial en el camp de la recerca i el tractament de l'LLC. La identificació precoç de pacients que experimentaran una progressió primerenca mitjançant el desenvolupament de puntuacions pronòstiques avançades és sens dubte d'interès tant per als investigadors com per als metges interessats en l'LLC.

El projecte aquí descrit pretén descodificar els mecanismes immunològics implicats en la progressió de l'LLC. Atès que l'LLC sovint es diagnostica en etapes asimptomàtiques primerenques i progressa de manera diferent en els pacients, és crucial comprendre els mecanismes subjacents de la progressió. Mitjançant l'estudi longitudinal de la coevolució de l'LLC i el sistema immunitari, el projecte aborda un buit en el coneixement actual sobre la dinàmica de la progressió de l'LLC.

El desenvolupament d'un *immunoscore*, que combina aquests marcadors amb altres factors pronòstics, podria conduir a una predicció més precisa del temps fins a la progressió dels pacients individuals. Aquesta eina de pronòstic podria ajudar els metges a estratificar els pacients en funció del risc de progressió i adaptar els plans de tractament en conseqüència.

La investigació de teràpies immunomoduladores en un model de ratolí amb LLC amb penetrància incompleta proporciona informació sobre possibles intervencions per impedir la progressió de l'LLC. Entendre com aquestes teràpies afecten l'evasió immune i la immunomodulació en el desenvolupament de l'LLC podria obrir el camí per desenvolupar nous enfocaments de tractament dirigits a la desregulació immune característica de la progressió de l'LLC.

Finalment, l'enfocament en dues fases del projecte, que implica el descobriment i la validació de l'*immunoscore* en cohorts independents, millora la robustesa i la generalització de les troballes. Si té èxit, l'*immunoscore* podria servir com una eina clínicament rellevant per al pronòstic i la selecció del tractament en pacients amb LLC, cosa que permetria millorar finalment els resultats clínics observats en els pacients. En resum, aquest projecte aborda les llacunes clau en la nostra comprensió dels mecanismes de progressió de l'LLC, promet el desenvolupament d'eines de pronòstic i ofereix informació sobre possibles estratègies de tractament immunomodulador. Si tenen èxit, les troballes podrien tenir implicacions clíniques significatives per a la gestió dels pacients amb LLC, cosa que permetria finalment millorar els resultats i la seva qualitat de vida.

4. Bibliografia científica generada

Treballs de recerca

1. Jiménez I *et al.*

Immunological and genetic kinetics from diagnosis to clinical progression in chronic lymphocytic leukemia.

Biomarkers Research, 2021 May 20;9(1):37. Doi: 10.1186/s40364-021-00290-z.

2. Abrisqueta P *et al.*

A gene expression assay based on chronic lymphocytic leukemia activation in the microenvironment to predict progression.

Blood Adv. 2022 Aug 16;bloodadvances.2022007508

3. Medina D *et al.*

Multi-omics exploration of microenvironmental changes during BTK covalent inhibition in chronic lymphocytic leukemia.

En revisió.

Comunicacions en congressos

1. Daniel Medina, Laura Palomo, Víctor Navarro, Oriol Castells, Belén Sánchez, Pau Marc Muñoz Torres, Carlota Pagès Geli, Cristina Hernández, Gemma Pujadas, Christelle Ferrà, Miguel Alcoceba, María José Terol, Rafael Andreu, Francesc Bosch, Pau Abrisqueta, Marta Crespo.

Immune-profiling of ibrutinib-treated CLL patients revealed TMBIM6 as a potential target for CLL and its high expression as an independent variable associated with poor prognosis.

XX International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, 2023.

2. Daniel Medina, Laura Palomo, Víctor Navarro, Oriol Castells, Belén Sánchez, Pau Marc Muñoz Torres, Carlota Pagès, Cristina Hernández, Gemma Pujadas, Christelle Ferrà, Miguel Alcoceba, María José Terol, Rafael Andreu, Francesc Bosch, Pau Abrisqueta, Marta Crespo.

Multi-omics exploration of adaptive mechanism to BTK inhibition identified TMBIM6/BI-1 as a poor prognosis variable and potential target for CLL.

The American Society of Hematology - 65th Annual Meeting and Exposition

3. Daniel Medina, Laura Palomo, Víctor Navarro, Beatriz Martín-Mur, Oriol Castells, Belén Sánchez, Pau Marc Muñoz Torres, Carlota Pagès, Cristina Hernández, Gemma Pujadas, Anna Esteve-Codina, Alba Cabirta, Christelle Ferrà, Miguel Alcoceba, María José Terol, Rafael Andreu, Pau Abrisqueta, Francesc Bosch, Marta Crespo.

Exploración multiómica de los cambios en el microambiente tumoral durante la inhibición covalente de BTK en la leucemia linfocítica crónica.

14.ª Reunión GELLC.