



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

EXPLORANT I EXPLOTANT LES VARIANTS D'HISTONES COM A DIANES TERAPÈUTIQUES EN LA LEUCÈMIA MIELOIDE AGUDA

Dr. Marcus Buschbek

Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras

Dr. Florian Heidel

Greifswal University, Alemanya

1. Resum

La leucèmia mieloide aguda (AML, la sigla d'*acute myeloid leukemia*) és un dels càncers més devastadors a escala mundial, amb menys d'un 30% de supervivència a 5 anys. Hi ha una necessitat urgent d'investigar noves aproximacions dirigides a desenvolupar noves teràpies que puguin millorar les possibilitats de cura dels pacients que pateixen aquesta malaltia.

La regulació epigenètica és un mecanisme rellevant en l'AML però encara no s'ha explotat àmpliament per al desenvolupament de noves teràpies. Les variants d'histones són reguladors epigenètics importants, però el seu paper i potencial com a dianes terapèutiques en l'AML no s'han avaluat. La variant d'histona macro-H2A1 en particular es troba sobreexpressada en l'AML, fet que ens ha portat a formular la hipòtesi que les cèl·lules de la leucèmia poden dependre més de macro-H2A1 en comparació amb les cèl·lules mare hematopoètiques normals i, per tant, podria ser una diana terapèutica.

L'objectiu principal d'aquest projecte ha estat, doncs, avaluar el potencial de les variants d'histona macro-H2A1 com a dianes terapèutiques en l'AML, testar la dependència de l'AML de macro-H2A1 i determinar els mecanismes moleculars de la seva funció per identificar i implementar estratègies per interferir-hi.

2. Resultats

Fent servir un model de ratolí d'AML amb mutació de fusió oncogènica del gen *MLL*, hem determinat que macro-H2A1 és essencial per al desenvolupament i manteniment de la malaltia. Mentre que la deleció del gen codificant per macro-H2A1 provoca una reducció del nombre de cèl·lules mare leucèmiques (LSC, la sigla de *leukemia stem cells*), no dificulta la funció de les cèl·lules mare hematopoètiques normals. Això indica que macro-H2A1 podria ser una nova diana terapèutica per interferir en les LSC, que contribueixen a la malaltia i són sovint resistents al tractament amb quimioteràpia, sense afectar l'hematopoesi normal com a efecte secundari. Hem observat un efecte similar en un model de leucèmia amb mutació de fusió AML1-ETO9a, fet que evidencia

que macro-H2A1 pot promoure la funció oncogènica de les LSC en diferents subtipus d'AML.

Mitjançant models de ratolí i línies cel·lulars humanes d'AML, hem identificat que la deleció de macro-H2A1 promou un estat més madur i diferenciat i redueix la capacitat regeneradora de les LSC. A través de l'anàlisi transcriptòmica, hem detectat canvis significatius en l'expressió gènica després d'eliminar macro-H2A1, incloent-hi un augment de l'expressió de programes gènics de diferenciació mieloide i una reducció de l'expressió de gens relacionats amb la funció maligna de les LSC. A més, el perfil d'accessibilitat de la cromatina en les LSC es troba significativament alterat en absència de macro-H2A1.

Per tal d'entendre el mecanisme molecular de la funció de macro-H2A1 en AML, hem dut a terme experiments de rescat amb diferents formes mutants truncades de la proteïna. Això ens ha permès determinar quines parts de la proteïna són necessàries per a la seva funció proleucèmica.

En contrast amb altres histones, les histones de la família macro-H2A contenen dominis que es troben en una posició accessible fora del nucli compacte de l'octàmer d'histones en el context d'un nucleosoma. Ateses aquestes característiques estructurals, hem seleccionat aquests dominis com a dianes principals per iniciar el desenvolupament d'un assaig compatible amb un cribratge de compostos que puguin unir-se a macro-H2A1 i promoure la seva degradació. Específicament, aquest assaig es basa en una estratègia de guany on es relacionen inversament els nivells de la proteïna macro-H2A1 amb l'expressió d'una proteïna fluorescent.

En conjunt, en aquest projecte hem identificat macro-H2A1 com un factor epigenètic que manté la funció de les LSC en l'AML mitjançant la regulació de la cromatina i l'expressió gènica, cosa que suggereix que podria ser una nova diana per a la intervenció terapèutica. A més, hem identificat el domini rellevant per a aquesta funció en el context de l'AML i hem iniciat el desenvolupament d'assajos que ens permetran fer un cribratge de compostos que puguin induir la degradació de macro-H2A1.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

La leucèmia mieloide aguda és un càncer hematopoètic amb una ràtio de supervivència baixa i un alt percentatge de pacients que recauen després d'una resposta inicial a la quimioteràpia. En particular, fins i tot fraccions molt petites de cèl·lules mare leucèmiques residuals després del tractament són capaces de regenerar la leucèmia i en última instància portar a la mort del pacient. La identificació de noves opcions de tractament és una necessitat urgent per a aquesta malaltia.

Aquest projecte de recerca ha identificat la histona macro-H2A1 com a un nou factor que contribueix a la malignitat de l'AML a través del manteniment de la funció de les LSC, però que és dispensable per a l'hematopoesi normal. Aquest fet posiciona macro-H2A1 com una nova diana terapèutica potencial. Notablement, hem iniciat el desenvolupament d'un assaig de cribratge per tal d'avançar en la identificació de compostos que puguin interferir en macro-H2A1 com un primer pas cap a un possible procés de desenvolupament de nous fàrmacs.

4. Bibliografia 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.

Els resultats d'aquest projecte s'han comunicat en les conferències científiques internacionals següents:

Esdeveniment: American Society of Hematology Annual Meeting

Any: 2022

Entitat organitzadora: American Society of Hematology

Lloc: Nova Orleans (EUA)

Tipus de presentació: presentació oral

Autor de la presentació: Chen-Jen Hsu

Esdeveniment: European Hematology Association 2024 Research Conference

Any: 2024

Entitat organitzadora: European Hematology Association

Lloc: Borovets (Bulgària)

Tipus de presentació: presentació de pòster

Autor de la presentació: David Corujo