Nuevo descubrimiento en la regulación de la Leucemia Linfoblástica Aguda

24/11/2010

Inmunity - 24 de noviembre de 2010

La Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL) es el tipo más común de leucemia en niños y jóvenes menores de 20 años y en adultos mayores de 45 años. Detectada pronto, esta enfermedad se suele curar en la mayoría de los casos, aunque el porcentaje de recaída es muy alto. Por ello, entender los mecanismos moleculares que regulan la ALL puede ser especialmente importante para diseñar nuevas terapias para este tipo de cáncer.

Un nuevo estudio, publicado en la prestigiosa revista Immunity, aporta una visión más completa de los mecanismos moleculares que controlan el desarrollo de la ALL. Este trabajo ha sido realizado por el profesor del Departamento de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid Pablo Gómez del Arco, en los laboratorios de la Dra. Katia Georgopoulos en el Hospital General de Massachussets (Harvard Medical School) en Boston y del Dr. Juan Miguel Redondo en el CNIC. En el trabajo se delinea el desarrollo a nivel molecular de la leucemia linfoblástica aguda de tipo T y la implicación en este proceso de la proteína supresora de tumores Ikaros, que regula negativamente en la cromatina la activación del oncogén Notch1.

Los linfocitos T son las células que median la inmunidad celular, al reconocer la mayoría de los patógenos que atacan nuestro organismo, ayudando a su destrucción. Estos linfocitos, por tanto, cuando reconocen un antígeno especifico proliferan para poder hacer frente a ese patógeno. Esta proliferación linfocitaria está estrictamente regulada, ya que su descontrol puede derivar en ALL. La proteína Ikaros dirige la división ordenada de la célula T tras su activación, por lo que los ratones deficientes en esta proteína desarrollan rápidamente leucemias muy agresivas. Además, se han detectado mutaciones que inactivan Ikaros en gran parte de las ALL humanas. Por otro lado, el oncogén Notch1 tiene una función opuesta a Ikaros o, lo que es lo mismo, es el encargado de promover la proliferación de las células T. Por ello, la activación aberrante de Notch1 conduce a una proliferación incontrolada de la célula T y posterior transformación tumoral. Así, en más del 50% de los casos de ALL en humanos presentan mutaciones activadoras de Notch1.

Partiendo de la hipótesis de que Ikaros podría estar regulando negativamente la expresión de Notch1, estos investigadores analizaron ratones deficientes dobles de Ikaros y Notch1, que les llevó a demostrar que ambas rutas estaban conectadas durante los procesos de maduración, activación y transformación tumoral de los linfocitos T. Mediante el uso de las técnicas más modernas de análisis de la cromatina, los autores han descrito cómo Ikaros controla la expresión de nuevas formas de Notch1, alguna de las cuales son oncogénicas y que, expresadas de forma controlada por Ikaros, regulan la diferenciación normal de una célula T precursora a un linfocito T maduro. Sin embargo, en ausencia de Ikaros, la producción de estas proteinas activadas de Notch1 no se inhiben y son, por tanto, expresadas aberrantemente, lo que explica así el desarrollo de las leucemias en los ratones deficientes de Ikaros.

En resumen, este trabajo representa un avance muy importante en el conocimiento de la fisiología de una célula T normal y su transformación neoplásica, abriendo las puertas para nuevas estrategias terapéuticas a nivel de la transcripción del oncogén Notch1 en células T, que ayuden a tratar la recaída de la Leucemia Linfoblástica Aguda.

Immunity. 2010 Nov 24;33(5):685-98. Alternative promoter usage at the notch1 locus supports ligand-independent signaling in T cell development and leukemogenesis.

Source URL:https://www.cnic.es/en/noticias/nuevo-descubrimiento-regulacion-leucemia-linfoblastica-aguda