

Estudio de la Inmunoterapia Celular en Pacientes Pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda mediante Tecnología de Célula Única.

Dr Manel Esteller

Director, Instituto de Investigación contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC)

Email: mesteller@carrerasresearch.org

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer pediátrico más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer antes de los 20 años. Aproximadamente, cada año se diagnostican 3.100 niños y adolescentes menores de 20 años con LLA en los Estados Unidos. La LLA pediátrica de linaje B (LLA-B) es una enfermedad maligna que afecta al linfocito B y provoca una acumulación de células leucémicas en la médula ósea, los ganglios linfáticos y la sangre. Aunque algunos factores hereditarios se han relacionado con el desarrollo de la LLA-B pediátrica, aún se desconoce la causa principal de la enfermedad.

El tratamiento de la LLA-B consta de tres fases y tiene una duración de 2 a 2.5 años. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos convencionales se desarrollaron antes de 1970. Las dosis y esquemas óptimos para la quimioterapia combinada se desarrollaron con ajustes de dosis basados en la tolerabilidad, la evaluación de la respuesta y los estudios farmacodinámicos, pero con un uso limitado de las características biológicas de las células leucémicas obtenidas a través del análisis genómico. En la última década, han surgido nuevas estrategias terapéuticas como los medicamentos dirigidos a las alteraciones moleculares y la inmunoterapia. Aunque ha habido avances significativos en el tratamiento de la LLA-B pediátrica, la resistencia a la quimioterapia y la recaída aún son la principal causa de muerte en el 13-18% de los niños con LLA-B, lo que representa la pérdida de 400-550 niños al año solo en los Estados Unidos. Aunque muchos niños logran superar la enfermedad, se pueden observar efectos a largo plazo predominantemente músculo-esqueléticos debido al tratamiento. Estos efectos tardíos podrían gestionarse mediante la prevención o intervención, así como la reducción racional de la quimioterapia convencional combinada con otras terapias más específicas para las células tumorales.

Es necesario identificar nuevas estrategias terapéuticas en la búsqueda de la cura para todos los pacientes. El sistema inmunológico es responsable de luchar contra agentes externos, pero también de identificar las células internas que presentan alteraciones y se vuelven tumorigénicas. En la última década, se ha acumulado evidencia de que mejorando la respuesta inmune o bloqueando los mecanismos supresores del tumor, se pueden erradicar eficazmente varios tipos de cáncer. Uno de estos avances fue la introducción de una molécula llamada "receptor de antígeno quimérico" (CAR en inglés) para reconocer la célula tumoral en una célula inmune llamada célula T (CAR-T). Aunque se han obtenido resultados impresionantes, esta estrategia necesita mejoras adicionales. En los últimos años, hemos ampliado nuestro conocimiento y mejorado esta tecnología significativamente mediante el uso de modelos celulares y animales, y más recientemente su

manejo clínico. No obstante, aún no tenemos una comprensión global del mecanismo biológico que rige estas células dentro del paciente, principalmente debido al desafío técnico de analizar una pequeña cantidad de células accesibles en pacientes vivos. En este proyecto, pretendemos abordar este desafío utilizando tecnologías avanzadas para obtener información molecular con resolución de célula única.

Hipótesis y objetivos:

El campo de los biomarcadores para la terapia CAR-T aún está poco explorado, y las bases moleculares y los desencadenantes de estos procesos aún están por definir. En este sentido, recientemente hemos descrito la relación entre una firma epigenética y el resultado en la fabricación de células CAR-T en el momento de la infusión. Pero aún falta comprender los cambios de las células CAR-T en los pacientes y su implicación clínica. Además, hay que tener en cuenta que las células CAR-T no son homogéneas y para descifrar su heterogeneidad podríamos aprovechar las nuevas tecnologías de célula única. Así, postulamos que el análisis de célula única de las células CAR-T y las células que las rodean, en el contexto de la evolución del paciente, nos permitirá mejorar nuestra comprensión de la biología de las células CAR-T, guiarnos para identificar mejores biomarcadores y llevarnos a posibles mejoras de las células CAR-T actuales. A partir de esta hipótesis, hemos planificado los siguientes objetivos para evaluar en un año:

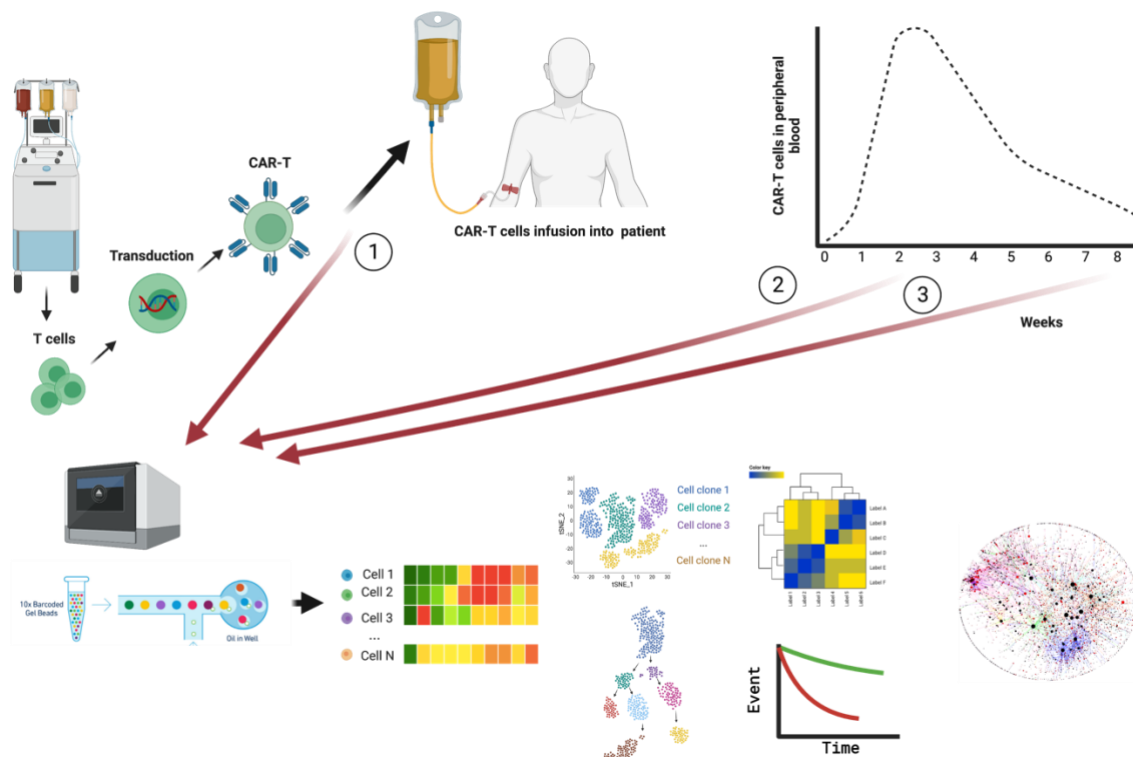
Objetivo 1: Identificar los cambios en la heterogeneidad celular de las células CAR-T a lo largo del tiempo.

Objetivo 2: Definir los cambios en el tumor y en otros tipos celulares sanos inducidos por las células CAR-T y viceversa.

Objetivo 3: Determinar biomarcadores en las células CAR-T asociados con la respuesta al tratamiento de pacientes pediátricos con LLA-B.

Objetivo 4: Definir posibles actores moleculares que podrían modificarse para mejorar la función de las células CAR-T.

Diagrama de trabajo propuesto para 1 año:



Impacto

Las enfermedades hematológicas, como la LLA-B, tienen un impacto significativo en la vida de un grupo vulnerable de nuestra sociedad, como son los niños y adolescentes. A pesar de los avances en los tratamientos, esta enfermedad sigue siendo una de las causas más comunes de muerte por cáncer en esta población. Sin embargo, hay una nueva terapia prometedora llamada terapia con células CAR-T que puede mejorar los resultados de los pacientes. Nuestro proyecto tiene como objetivo comprender mejor esta terapia y cómo funciona en el cuerpo. Queremos estudiar los mecanismos involucrados para tener una visión completa de cómo estas células especiales pueden combatir la enfermedad. Este conocimiento nos permitirá desarrollar tratamientos más personalizados y mejorar la salud y el bienestar de los pacientes. Es emocionante pensar que los resultados de nuestra investigación podrían cambiar la forma en que se tratan estos pacientes en el futuro. Estamos trabajando para encontrar soluciones innovadoras y llevar esperanza a los pacientes que necesitan un tratamiento efectivo y personalizado. Los buenos resultados de esta tecnología en el tratamiento de enfermedades hematológicas están llevando a su adaptación para otros tipos de cáncer, de modo que nuestros hallazgos podrían tener un impacto no solo en el paciente de LLA-B sino también en otros pacientes con diferentes tipos de cáncer en el futuro.

Presupuesto para la Duración del Proyecto (1 Año)

Material común de laboratorio: Reactivos para análisis moleculares comunes y preparación de las muestras, que incluyen plásticos desechables, kits de purificación, reactivos, enzimas, tampones y otros kits. **Subtotal: 10.000€**

Kits de secuenciación de ARN de célula única, consumibles y reactivos: kits de 10x Genomics Chromium, plástico específico y reactivo para la preparación de las librerías. **Subtotal: 15.000€**

Presupuesto Total para Realizar el Proyecto: 25.000€