

**SIMPOSIO 19: CUESTIONES POR RESOLVER EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA, DESDE EL LABORATORIO A LA CLÍNICA**

**COORDINADORES** Valentín García Gutiérrez Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid  
Guillermo Ortí Pascual Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**REGULACIÓN HEMATOPOYÉTICA DE LA CÉLULA STEM Y LOS PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS POR EL MICROAMBIENTE MEDULAR EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.**

**Fermín Sánchez-Guijo Martín** Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Departamento de Medicina. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Red Temática de Investigación Cooperativa (RETIC) Red de Terapia Celular (TerCel). Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología (CIBERONC). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

**LA CÉLULA STEM LEUCÉMICA EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

Supone una obviedad afirmar que el desarrollo de la leucemia mieloide crónica (LMC) Filadelfia positiva está íntimamente relacionado con la presencia de la oncoproteína de fusión BCRABL1 y su actividad cinasa(1). BCR-ABL1 interactúa con diversas vías de señalización relacionadas con la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular, incluidas las vías de PI3K, MAPK o JAK-STAT, que son importantes en el desarrollo, el mantenimiento y la progresión de la enfermedad(2). Dentro del compartimento de células tumorales, hay que considerar de forma diferenciada a las células stem leucémicas (leukemic stem cells –LSC–). Estas LSC serían las responsables del mantenimiento de la hematopoyesis leucémica en la LMC. Nuestro grupo y otros han situado el origen de la LMC en una célula stem hematopoyética CD34+ en un estadio inmaduro, cuya progenie (que obviamente presenta el gen de fusión) puede dar lugar en algunos casos a células determinadas a línea eritroide, megacariocítica, granulomonocítica e incluso en un porcentaje no desdeñable de los casos a línea linfóide B, T y/o NK(3). La LSC de la LMC comparte muchas de las propiedades de las células stem hematopoyéticas normales, como son su capacidad de autorrenovación, su capacidad de proliferación y de diferenciación multilineal, y la expresión de marcadores de célula hematopoyética inmadura (CD34 positiva, CD38 negativa, expresión negativa de antígenos de línea)(4). Sin embargo, se han descrito algunas moléculas de membrana que se pueden expresar diferencialmente en las LSC BCR-ABL+. Entre ellas destacan la proteína accesoria del receptor de interleucina 1 (IL-1RAP), que está sobreexpresada en la LSC(5) (y que fue la primera en describirse) y la dipeptilpeptidasa 4 (DPP4 = CD26), que está igualmente sobreexpresada en la membrana de las LSC e interviene en la disrupción del eje CXCR4-CXCL12(6). Algunas de las propiedades de estas LSC justifican bien su conocida resistencia al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa (ITC), que eliminan fundamentalmente progenitores ya en proceso de diferenciación, pero no a las LSC(7). Algunos de estos mecanismos de resistencia tienen que ver con las vías de señalización BCRABL, pero otros son BCR-ABL independientes (8). Entre estos últimos puede citarse una menor expresión del transportador OCT-1, clave en la internalización celular de los ITC y una

mayor expresión de los transportadores ABC, que transportan los ITC al exterior(9), o la acción del microambiente medular, que desarrollaremos muy brevemente a continuación.

### **EL NICHOS MEDULAR EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

Las células hematopoyéticas residen en un ambiente medular propicio para su mantenimiento y desarrollo denominado nicho hematopoyético, que regula de forma estrecha mediante contactos célula-célula y mediante factores solubles y vesículas extracelulares la función hematopoyética, incluyendo la quiescencia, la autorrenovación y la diferenciación de las células stem(10). Dentro del nicho medular, diversos tipos celulares juegan un papel esencial en el control de la hematopoyesis, entre los que se encuentran las células estromales mesenquimales (mesenchymal stromal cells –MSC–), los osteoblastos, las células endoteliales, los macrófagos, los adipocitos y los megacariocitos(11). En la LMC, como también se ha observado en otras neoplasias mieloides, las LSC modifican el microambiente medular para favorecer su propio mantenimiento y resistencia al tratamiento, obteniendo con estas modificaciones una ventaja competitiva frente a las células stem hematopoyéticas normales, a las que desplazan(12). Uno de los cambios principales que se han demostrado en el microambiente medular en la LMC es la liberación al mismo de citocinas como IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$  y G-CSF por parte de las LSC como consecuencia de las vías de señalización downstream de BCR-ABL(13-15). Estas citocinas igualmente promueven el mantenimiento y la diferenciación de las LSC, aumentando su progenie y desplazando a la hematopoyesis sana. En este ambiente proinflamatorio, la relación entre las LSC y los tipos celulares más relevantes para la regulación de la función hematopoyética, como son las MSC, los osteoblastos y las células endoteliales, favorece aún más el mantenimiento de la hematopoyesis leucémica y la resistencia de las LSC a los ITC. Así, las MSC aumentan la secreción de MIP-1 $\alpha$  y de trombopoyetina, que favorecen la sobreproducción de osteoblastos, que a su vez incrementan la fibrosis medular y también la quiescencia de las LSC(16). Igualmente, las MSC favorecen la activación de JAK-STAT en las LSC, clave en su resistencia a la apoptosis(17). Además, en presencia de MSC, las LSC incrementan su expresión de moléculas de adhesión como N-cadherina, que favorece su protección y retención en el nicho osteoblástico medular(18). Con respecto a las células endoteliales, nuestro grupo ha demostrado cómo las vesículas extracelulares de células BCR-ABL transfieren transcritos a las células endoteliales y modifican su función y características igualmente para favorecer el desarrollo tumoral(19). La angiogénesis está incrementada igualmente debido a los elevados niveles de VEGF y otros factores proangiogénicos(20). Este incremento de angiogénesis con células endoteliales activadas favorece la quiescencia y la adhesión de las LSC al microambiente por medio de CD44, que está significativamente sobreexpresado en las células stem BCR-ABL positivas(21).

### **IMPLICACIONES PRONÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS**

Muchas de estas vías de señalización que se activan como consecuencia de sus interacciones con el nicho hematopoyético son claves en la progresión de la LMC en pacientes resistentes y justifican parte de las resistencias no dependientes de BCR-ABL que presentan muchos pacientes con LMC. Además, la persistencia de las LSC en este contexto igualmente puede justificar la pérdida de la respuesta molecular profunda en pacientes que suspenden el tratamiento con ITC. Sin embargo, el mayor conocimiento de estas vías de señalización

implicadas y de otros rasgos diferenciales de las LSC en la LMC en relación con las células hematopoyéticas sanas ha permitido que se estén evaluando nuevas dianas terapéuticas que tratan de dirigirse selectivamente frente a las LSC o frente a las vías relacionadas con la protección que el microambiente tumoral ejerce sobre ellas. El abanico de posibilidades es amplio, desde inhibidores de Hedgehog, Wnt/beta-catenina, PP2A, inhibidores del eje CXCR4-CXCL12, hasta los inhibidores de check-points inmunes o las células CAR-T frente a IL1-RAP(22,23). + CONCLUSIONES Por todas estas razones, a pesar de toda la atención que hasta las últimas décadas recayó casi exclusivamente en el cromosoma Filadelfia y sus implicaciones, parece hoy día claro que para avanzar en el conocimiento biológico y personalizar el perfil pronóstico de los pacientes, junto al diseño de tratamientos igualmente individualizados para aquellos casos resistentes, en progresión o con pérdida de la respuesta libre de tratamiento con ITC, el conocimiento del nicho hematopoyético leucémico y de sus interacción con las LSC va a centrar parte del interés investigador en la enfermedad en los próximos años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
2. Osman AEG, Deininger MW. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Rev*. 2021 Sep;49:100825.
3. Chandia M, Sayagués JM, Gutiérrez ML, Chillón MC, Aristizábal JA, Corrales A, et al. Involvement of primary mesenchymal precursors and hematopoietic bone marrow cells from chronic myeloid leukemia patients by BCR-ABL1 fusion gene. *Am J Hematol*. 2014 Mar;89(3):288-94.
4. Holyoake T, Jiang X, Eaves C, Eaves A. Isolation of a highly quiescent subpopulation of primitive leukemic cells in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1999;94:2056-64.
5. Järås M, Johnels P, Hansen N, Ågerstam H, Tzapogas P, Rissler M, et al. Isolation and killing of candidate chronic myeloid leukemia stem cells by antibody targeting of IL-1 receptor accessory protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 14;107(37):16280-5.
6. Herrmann H, Sadovnik I, Cerny-Reiterer S, Rüllicke T, Stefanzi G, Willmann M, et al. Dipeptidylpeptidase IV (CD26) defines leukemic stem cells (LSC) in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2014;123:3951-62.
7. Abe A, Minami Y, Hayakawa F, Kitamura K, Nomura Y, Murata M, et al. Retention but significant reduction of BCR-ABL transcript in hematopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia after imatinib therapy. *Int J Hematol*. 2008 Dec;88(5):471-5.
8. Patel AB, O'Hare T, Deininger MW. Mechanisms of Resistance to ABL Kinase Inhibition in Chronic Myeloid Leukemia and the Development of Next Generation ABL Kinase Inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017 Aug;31(4):589-612.
9. Brendel C, Scharenberg C, Dohse M, Robey RW, Bates SE, Shukla S, et al. Imatinib mesylate and nilotinib (AMN107) exhibit high-affinity interaction with ABCG2 on primitive hematopoietic stem cells. *Leukemia*. 2007;21:1267-75.
10. Nilsson SK, Johnston HM, Coverdale JA. Spatial localization of transplanted hemopoietic stem cells: Inferences for the localization of stem cell niches. *Blood*. 2001;97:2293-9.
11. Comazzetto S, Shen B, Morrison SJ. Niches that regulate stem cells and hematopoiesis in adult bone marrow. *Developmental Cell*. 2021;56:1848-60.
12. Medyouf H. The microenvironment in human myeloid malignancies: Emerging concepts and therapeutic implications. *Blood*. 2017;129:1617-26.
13. Jiang X, Fujisaki T, Nicolini F,

Berger M, Holyoake T, Eisterer W, et al. Autonomous multi-lineage differentiation in vitro of primitive CD34+ cells from patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2000;14:1112-21. 14. Gallipoli P, Pellicano F, Morrison H, Laidlaw K, Allan EK, Bhatia R, et al. Autocrine TNF- $\alpha$  production supports CML stem and progenitor cell survival and enhances their proliferation. *Blood*. 2013;122:3335-9. 15. Reynaud D, Pietras E, Barry-Holson K, Mir A, Binnewies M, Jeanne M, et al. IL-6 Controls Leukemic Multipotent Progenitor Cell Fate and Contributes to Chronic Myelogenous Leukemia Development. *Cancer Cell*. 2011;20:661-73. 16. Schepers K, Pietras EM, Reynaud D, Flach J, Binnewies M, Garg T, et al. Myeloproliferative neoplasia remodels the endosteal bone marrow niche into a self-reinforcing leukemic niche. *Cell Stem Cell*. 2013;13:285-99. 17. Nair RR, Tolentino JH, Hazlehurst LA. Role of STAT3 in transformation and drug resistance in CML. *Front Oncol*. 2012 Apr 10;2:30. 18. Zhang B, Li M, McDonald T, Holyoake TL, Moon RT, Campana D, et al. Microenvironmental protection of CML stem and progenitor cells from tyrosine kinase inhibitors through N-cadherin and Wnt- $\beta$ catenin signaling. *Blood*. 2013;121:1824-38. 19. Ramos TL, Sánchez-Abarca LI, López-Ruano G, Muntión S, Preciado S, Hernández-Ruano M, et al. Do endothelial cells belong to the primitive stem leukemic clone in CML? Role of extracellular vesicles. *Leuk Res*. 2015 Aug;39(8):921-4. 20. Chand R, Chandra H, Chandra S, Verma SK. Role of Microvessel Density and Vascular Endothelial Growth Factor in Angiogenesis of Hematological Malignancies. *Bone Marrow Res*. 2016;2016:5043483. 21. Godavarthy PS, Kumar R, Herkt SC, Pereira RS, Hayduk N, Weissenberger ES, et al. The vascular bone marrow niche influences outcome in chronic myeloid leukemia via the E-selectin - SCL/TAL1 - CD44 axis. *Haematologica*. 2020;105:136-47. 22. Warda W, Larosa F, da Rocha MN, Trad R, Deconinck E, Fajloun Z, et al. CML hematopoietic stem cells expressing IL1RAP can be targeted by chimeric antigen receptor-engineered T cells. *Cancer Res*. 2019 Feb 1;79(3):663-75. 23. Sánchez-Guijo F, Steegmann JL. Nuevos fármacos y perspectivas terapéuticas futuras en la leucemia mieloide crónica. En: GELMC (ed.). *Manual para el control y tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica*. Madrid: MFAR; 2020. pp. 161-6.