

Cáncer

➤ **Artículo original:** Subversion of serotonin-receptor signaling in osteoblasts by kynurenine drives Acute Myeloid Leukemia. Galán-Díez et al. *Cancer Discovery*. 2022.

# Para detener la leucemia, apunta al hueso

Marta Galán-Díez

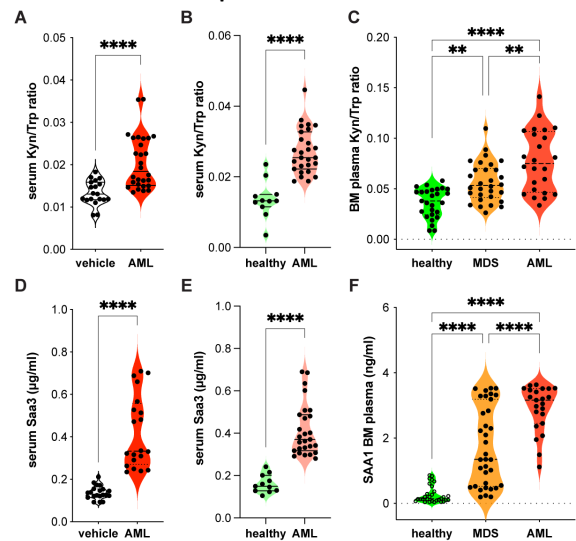
La leucemia mieloide aguda (AML) es el tipo más común de leucemia aguda en adultos y, sin embargo, el porcentaje medio de supervivencia a 5 años es <30%, y <10% en mayores de 65. A pesar de su prevalencia y de su baja tasa de supervivencia, el arsenal terapéutico contra la AML apenas ha cambiado durante el último medio siglo, y la quimioterapia de inducción sigue siendo el tratamiento estándar. En los últimos 10-15 años, hemos avanzado nuestra comprensión de la perspectiva genética de la AML, lo que ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas contra mutaciones específicas del paciente. Sin embargo, **los principales desafíos de la AML siguen siendo la resistencia a la terapia y la recaída en la enfermedad**. Aunque aproximadamente el 50% de los pacientes con AML alcanza una remisión completa tras la quimioterapia, la gran mayoría acaba recayendo o desarrollando una enfermedad refractaria primaria debido a la aparición de subpoblaciones de células resistentes a la quimioterapia convencional. Esto se debe principalmente a que la AML es una neoplasia clonalmente heterogénea, y dicha clonalidad evoluciona a lo largo del curso de la enfermedad, especialmente bajo la presión selectiva de la quimioterapia.

Numerosas evidencias recientes demuestran que **el microambiente de la médula ósea juega un papel crucial** en la patogénesis y la quimiorresistencia de las neoplasias hematológicas<sup>1,2</sup>. De hecho, las células madre leucémicas (LSCs) son capaces de remodelar su nicho para favorecer la progresión de la enfermedad. Por tanto, comprender la compleja interacción entre las LSCs y su nicho es crucial para la identificación y el desarrollo de nuevas terapias, centradas en evitar la resistencia a la terapia y la recaída en la enfermedad. En este artículo, publicado en la prestigiosa revista de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (AACR) *Cancer Discovery*, estudiamos la compleja interacción entre las células leucémicas y los osteoblastos, y descubrimos un nuevo mecanismo de comunicación que puede ser utilizado como diana terapéutica para tratar la AML<sup>4</sup>.

## En profundidad...

En los pacientes con AML o con síndromes mielodisplásicos (MDS) -un estado pre-leucémico que evoluciona en un 30% de los casos a AML- se observa una reducción  $\geq 50\%$  en el número de osteoblastos (las células que forman el hueso)<sup>3</sup>. Previamente habíamos demostrado que alteraciones en el número de osteoblastos tenían consecuencias en el desarrollo de la leucemia<sup>3</sup>. En modelos animales, la disminución en el número de osteoblastos (por manipulación genética) provocaba una progresión más rápida de la leucemia, mientras que cuando manteníamos su número (indirectamente, usando un fármaco que afecta a la síntesis de serotonina intestinal, un mecanismo que regula la

masa ósea y, por tanto, el número de osteoblastos), ralentizábamos su progresión. El proyecto que ha dado lugar a esta publicación surge de una observación principal: ¿es simplemente una cuestión de número de osteoblastos? ¿o fue el hecho de que modulamos la señalización de la serotonina lo que provocó que la leucemia se ralentizase? Cuando utilizamos un fármaco usado frecuentemente para el tratamiento de la osteoporosis, pero que no afecta al mecanismo de señalización por serotonina, no vimos ningún efecto en la leucemia. Esto indicaba que **la clave para modular el desarrollo de la enfermedad estaba en el mecanismo de señalización por serotonina**.



**Figura 1:** Niveles de quinerunina en suero de sangre periférica de ratón (A), en suero de sangre periférica de PDX (B) y en plasma de médula ósea en humano (C). Niveles de saa3 en suero de sangre periférica de ratón (D), en suero de sangre periférica de PDX (E) y de SAA1 en plasma de médula ósea en humano (F). Adaptado de Galán-Díez et al. 2022<sup>4</sup>.

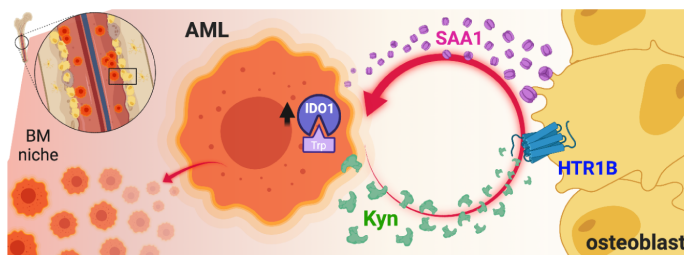
Exploramos entonces qué ocurriría si eliminásemos **el principal receptor de serotonina expresado en hueso, HTR1B**. Utilizando modelos de ratón genéticamente modificados comprobamos que tanto su eliminación a nivel global como específicamente en hueso, en los osteoblastos, **previenen completamente la leucemia**. Más aún, cuando inducíamos farmacológicamente la delección del gen del receptor en un ratón leucémico, podíamos ralentizar la progresión e, incluso, eliminar la leucemia. Sin embargo, cuando utilizamos un fármaco que bloqueaba la señalización de serotonina a través de este receptor (SB224289) sorprendentemente, solo obtuvimos una protección parcial, a diferencia de la total que obteníamos cuando eliminábamos mediante manipulación genética el receptor. Esto indicaba que **había otra molécula, distinta de serotonina, que se unía y señalizaba a través del mismo receptor (HTR1B)**. Para identificar esta molécula, creamos un

sistema *in vitro*, en el que cultivábamos osteoblastos obtenidos de un paciente sano con células leucémicas humanas. Utilizando técnicas de metabolómica, analizamos los metabolitos presentes en los cultivos e identificamos una molécula secretada por las células leucémicas, pero no por los osteoblastos, cuyos niveles cambiaban drásticamente cuando poníamos ambos tipos celulares en co-cultivos (es decir: respondía a la presencia de osteoblastos). Esta molécula, llamada quinerunina (kyn), es, al igual que la serotonina, un derivado del catabolismo del triptófano. Para nuestra sorpresa, usando ensayos de unión de ligandos radioactivos comprobamos que, aunque **nunca antes se había descrito, kyn se une y regula la señalización de HTR1B**.

El siguiente objetivo era entender cómo señalizaba la kyn en el osteoblasto. Utilizando técnicas de secuenciación de ARN identificamos un patrón de moléculas pro-inflamatorias secretadas por los osteoblastos en respuesta a la leucemia. A continuación, hicimos la misma pregunta, pero a la inversa: **¿qué ocurre en las células leucémicas que han estado en co-cultivos con los osteoblastos?** Lo que vimos es que estas células de AML tenían una **mayor expresión de la enzima que sintetiza kyn (IDO1)**. Utilizando las moléculas que habíamos identificado como secretadas por los osteoblastos en respuesta a la leucemia, tratamos las células leucémicas con cada una de ellas por separado. Sorprendentemente, solo una de ellas, la proteína de respuesta aguda **SAA1, aumentaba la expresión de IDO1**. Acabábamos de **identificar un circuito de retroalimentación positiva** con dos moléculas: una secretada por la célula leucémica (kyn) que transforma/modula el nicho en su propio beneficio, instruyendo la secreción por los osteoblastos de la segunda molécula identificada (SAA1), que aumenta la producción de la primera en la célula AML, perpetuando así la progresión de la leucemia. Comprobamos entonces que ambas moléculas aumentaban su concentración en sangre en modelos de ratones con leucemia y, aún más importante, demostramos que estos resultados se recapitulan en xenoinjertos derivados de pacientes (PDX), así como en muestras de pacientes con MDS y AML (**Figura 1**). Además, comprobamos que los niveles correlacionaban con la progresión de la enfermedad, lo que abre la puerta para su uso como **biomarcadores clínicos**. La última parte de nuestro trabajo se ha centrado primero, en demostrar conceptualmente

que **este mecanismo puede usarse para parar la leucemia** (mediante la eliminación de la enzima que sintetiza kyn -IDO1- usando tecnología CRISPR/Cas9), y segundo, que tiene una **aplicación traslacional directa** (mediante la administración de un inhibidor selectivo de IDO1: epacadostat) como intervención farmacológica independiente así como en combinación con el tratamiento de quimioterapia estándar usado.

## En conclusión...



**Figura 2:** Modelo esquemático que muestra el eje quinurenina-HTR1B-SAA-IDO1, destacando el mecanismo de retroalimentación positiva utilizado por las AML para remodelar los osteoblastos del nicho de la médula ósea, para aumentar su propia proliferación. Adaptado de Galán-Díez *et al.* 2022 <sup>4</sup>.

La AML sigue siendo una enfermedad persistente y difícil de tratar, debido a la aparición de clones resistentes. Los tratamientos actuales para la AML se han centrado principalmente en la erradicación de las células leucémicas, sin tener en consideración el papel crucial que juega el nicho de la médula ósea. Nuestro trabajo se centra en describir los mecanismos moleculares que se encuentran detrás de un nuevo “diálogo” o intercambio de señales entre las células leucémicas y los osteoblastos. Describimos un novedoso eje (**quinurenina-HTR1B-SAA-IDO1, Figura 2**), regulado por el nicho de la médula ósea y utilizado como mecanismo de progresión no autónomo por las células leucémicas para perpetuar su crecimiento. Nuestros resultados sugieren que **enfocarse en el nicho de la médula ósea** mediante la interrupción de este eje puede explotarse farmacológicamente **para impedir la progresión de la AML y superar la resistencia a la terapia** en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas.

## Referencias:

1. Méndez-Ferrer S. et al. 2020. Bone marrow niches in haematological malignancies. *Nature Reviews Cancer*. **127**:2375-14.
2. Galán-Díez M and Kousteni S. The osteoblastic niche in hematopoiesis and hematological myeloid malignancies. 2017. *Current Molecular Biology Reports*. 13:1-10.
3. Krevvata M et al. 2014. Inhibition of leukemia cell engraftment and disease progression in mice by osteoblasts. *Blood*. **124**:1834-1846.
4. Galán-Díez M et al., 2022. Subversion of serotonin-receptor signaling in osteoblasts by kynurenine drives Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Discovery*. 2022. Jan 19; candisc.0692.2021. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0692. Online ahead of print.

## Conflictos de interés

La autora de este artículo es a su vez autora primera y co-correspondiente del artículo original.

## Sobre el autor

**Marta Galán-Díez.** Licenciada en Biología y PhD en Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid. Realizó la tesis en el Hospital Universitario de la Princesa y se trasladó a NYC (USA) a finales de 2011. Realizó un primer postdoc en el Dept. de Inmunología y Microbiología de la Universidad de Columbia y un segundo postdoc en el Dept. de Fisiología de la misma Universidad. En 2022 se unirá como *Staff Scientist* de la compañía farmacéutica Regeneron (NY, USA).

✉ [martagalandez@gmail.com](mailto:martagalandez@gmail.com)

🐦 [@MG\\_Ph\\_D](https://twitter.com/MG_Ph_D)

## ECUSA News&Views Editors-in-Chief:

**Antonio Cembellin Prieto, B.S.**

**Fernando de Miguel, Ph.D**

Copyright © 2021 Españoles científicos en Estados Unidos (ECUSA) News&Views