

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

Cortactina es un nuevo biomarcador en leucemia linfoblástica aguda infantil para identificar pacientes con recaída a médula ósea

Karina Galache · Tuesday, September 3rd, 2019

Categorías: Estalagmitas, Biomedicina Molecular

El cáncer es la principal causa de muerte en niños y adolescentes a nivel mundial, siendo la leucemia linfoblástica aguda el más común de acuerdo con datos actuales del Globocan 2018 de la Organización Mundial para la Salud, caracterizada por un gran número de células inmaduras del linaje linfóide en la médula ósea.

Aunque la mayoría de los pacientes entra en remisión, es decir, después de llevar un esquema de quimioterapia el paciente es declarado libre de enfermedad, la preocupación y el gran reto son las recaídas, que suceden en casi el 30% de los pacientes en remisión y que se presentan con la reaparición de las células malignas en la médula ósea o por la infiltración de éstas a otros órganos como cerebro, testículos o pulmón¹.

La recaída es la etapa más crítica, ya que la enfermedad regresa de una forma más agresiva, principalmente por la fármaco-resistencia, lo que conduce en la mayoría de estos casos a un desenlace fatal.

Dado que en los casos de recaídas, la resistencia al tratamiento y la infiltración a órganos agravan el pronóstico, es necesario entender mejor los mecanismos implicados para estratificar a los pacientes y así proveerles mejores alternativas de tratamiento. En la actualidad existe evidencia que procesos moleculares que les permiten a las células malignas adherirse, migrar y salir del flujo sanguíneo podrían ser la clave².

Para que las células tanto normales como malignas migren necesitan de proteínas que remodelen el citoesqueleto de actina, que en la célula es la estructura que le da soporte, integridad, flexibilidad y movimiento. Dentro de la familia de proteínas que se unen a actina se encuentra la cortactina, la cual regula la adhesión y migración celular, y ha sido ampliamente estudiada en diferentes tipos de cáncer sólido. Sin embargo, nada se sabe del papel de la cortactina en las leucemias linfoblásticas agudas (LLA).



A) Los pacientes con recaída en LLA-B expresan los mayores niveles de

cortactina, respecto a los pacientes al primer diagnóstico. La gráfica expresa la intensidad media de fluorescencia (IMF) de cortactina por citometría de flujo y se expresa como veces de incremento.

Como resultado de un proyecto de vinculación entre el Cinvestav y el Instituto Mexicano del Seguro Social, reportamos por primera vez en la prestigiosa revista *Leukemia* que cortactina se encuentra sobre-expresada en pacientes pediátricos con LLA de células B (la leucemia más común en esta población) ³. Interesantemente, detectamos que la mayor expresión se encuentra en pacientes con recaída con una expresión tres veces más alta que en el resto de los pacientes (Figura 1A). Adicionalmente, nuestro análisis reveló que los altos niveles de la proteína también se asocian con la fármaco-resistencia, por lo que hemos propuesto a cortactina como un potencial marcador pronóstico de riesgo y blanco terapéutico.

Dado las funciones de cortactina como una proteína reguladora de la migración, demostramos por ensayos funcionales y con ayuda de la tecnología CRISPR/Cas9 (para disminuir la expresión de la proteína en estas células), que la cortactina está involucrada en la capacidad de extravasación de las células leucémicas, la colonización de estructuras 3D formadas por células estromales de la médula ósea que emulan el microambiente dentro de ella (Figura 1B). Cuando inyectamos estas células en ratones, también determinamos la importancia de la cortactina para la capacidad de infiltración a órganos como cerebro, testículos, y pulmón, los principales órganos de infiltración que se observan en la clínica, ya que células deficientes de cortactina casi no infiltran estos órganos.



B) Cortactina participa en la colonización de la médula ósea en LLA-B. Células leucémicas genéticamente modificadas para disminuir la expresión de cortactina, se emplearon para colonizar estructuras en 3D que simulan la médula ósea. Las células depletadas de cortactina (células knock-down, KD) disminuyen la capacidad de colonización respecto a las células leucémicas normales (Wild-type, WT). Las células leucémicas se muestran en color rosa.

Por lo anterior, hemos descubierto que cortactina participa en la progresión de la enfermedad y que sus niveles se asocian a la gravedad de la misma. La inclusión del análisis de cortactina en LLA-B podría permitir la posible identificación de las células responsables de la recaída y de la quimioresistencia en LLA-B.

Referencias:

1. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Dana-Farber Cancer Institute 00-01. 2015;2015. doi:10.1155/2015/576950
2. Ebinger S, Özdemir EZ, Ziegenhain C, et al. Characterization of Rare, Dormant, and Therapy-Resistant Cells in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*. 2016. doi:10.1016/j.ccell.2016.11.002
3. Velázquez-Avila M, Balandrán JC, Ramírez-Ramírez D, et al. High cortactin expression in B-cell acute lymphoblastic leukemia is associated with increased transendothelial migration and bone

marrow relapse. *Leukemia*. 2018;1. doi:10.1038/s41375-018-0333-4

Martha Velázquez-Avila,^{1,2} Juan Carlos Balandrán,^{1,2} Rosana Pelayo,² Michael Schnoor¹

¹Departamento de Biomedicina Molecular, CINVESTAV-IPN, 07360 Ciudad de México, México.

²Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Delegación Puebla, Instituto Mexicano del Seguro Social, Metepec, Puebla, México

This entry was posted on Tuesday, September 3rd, 2019 at 1:10 pm and is filed under [Estalagmitas](#), [Biomedicina Molecular](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.