



cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD DEL INHIBIDOR DE DESACETILASAS DE HISTONAS LBH589 PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA HUMANA

V JORNADA DE REMA
5 de Abril de 2011

XABIER AGIRRE
ÁREA DE ONCOLOGÍA





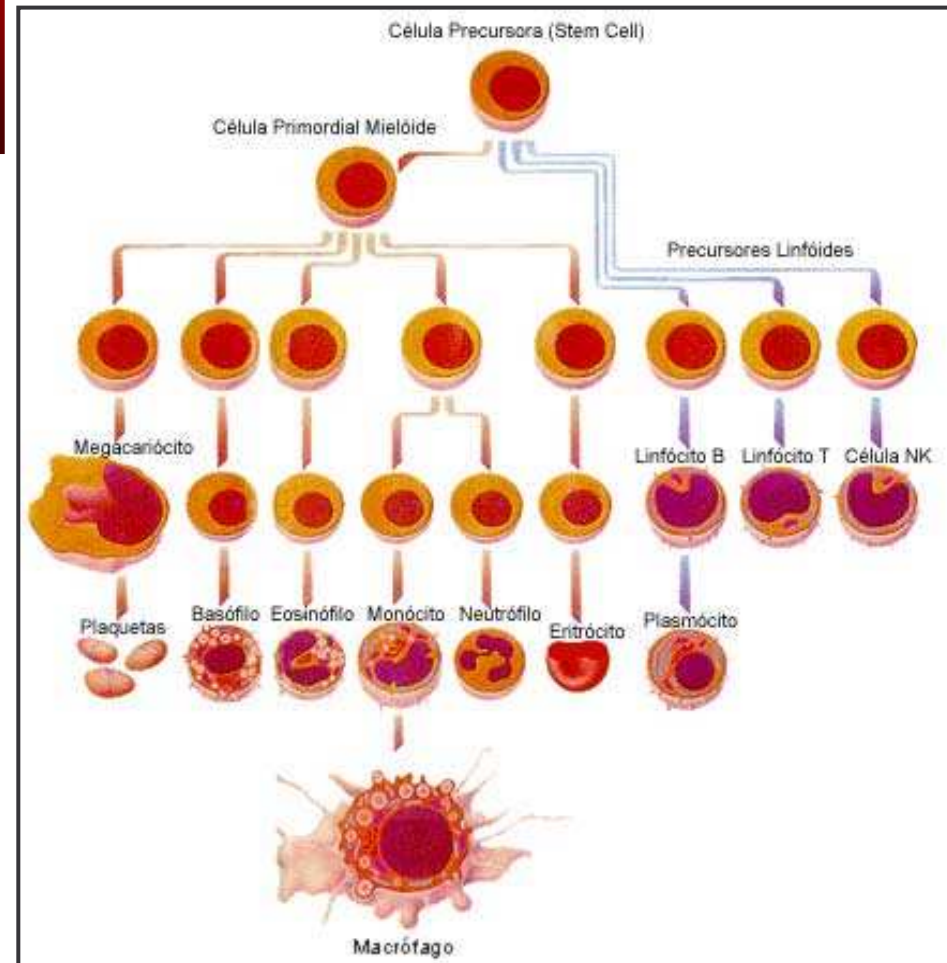
cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

**TRANSFORMACIÓN MALIGNA
DE LOS PRECURSORES
LINFOIDES DE LÍNEA B O T**





cima

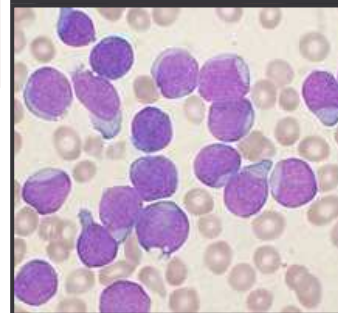
CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

**TRANSFORMACIÓN MALIGNA
DE LOS PRECURSORES
LINFOIDES DE LÍNEA B O T**

**DIAGNÓSTICO MÁS
FRECUENTE EN ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA, PRESENTANDO
UNA INCIDENCIA ANUAL DE
APROXIMADAMENTE 4-5
CASOS NUEVOS POR CADA
100.000 NIÑOS MENORES DE
15 AÑOS**





cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

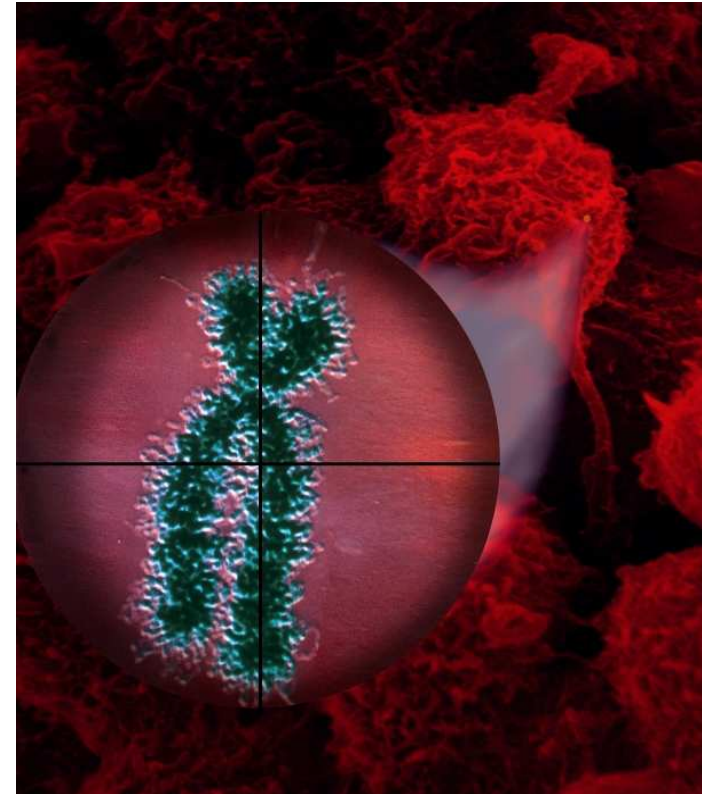
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

**TRANSFORMACIÓN MALIGNA
DE LOS PRECURSORES
LINFOIDES DE LÍNEA B O T**

**DIAGNÓSTICO MÁS
FRECUENTE EN ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA, PRESENTANDO
UNA INCIDENCIA ANUAL DE
APROXIMADAMENTE 4-5
CASOS NUEVOS POR CADA
100.000 NIÑOS MENORES DE
15 AÑOS**

**AMPLIA VARIEDAD DE
TRANSLOCACIONES QUE
AFECTAN A LA LAL**

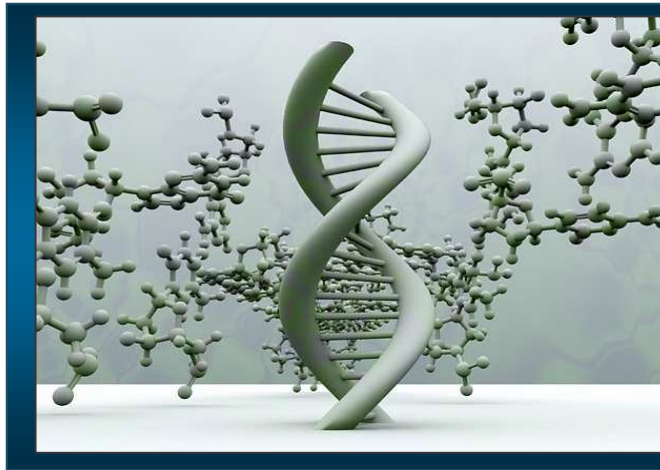
**ALREDEDOR DEL 40% DE LOS
PACIENTES NO PRESENTAN
UNA ALTERACIÓN GENÉTICA
IDENTIFICABLE**



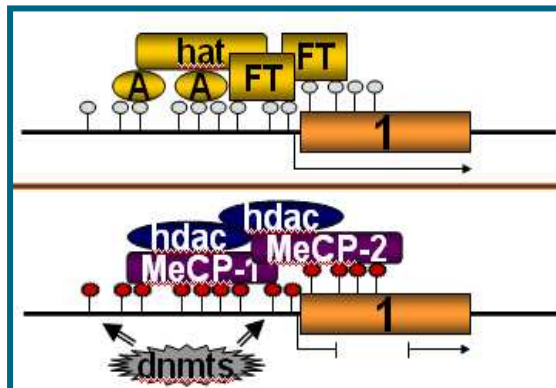
- t(9;22)(q32;q11) BCR-ABL1
- t(4;11)(q21;q23) AF4-MLL
- t(12;21) TEL-AML1
- t(1,19)(q23;p13) E2A-PBX1



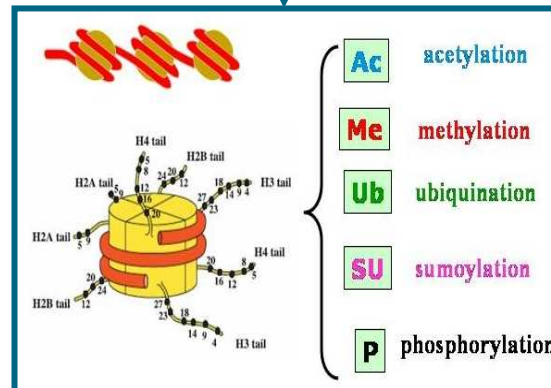
MECANISMOS EPIGENÉTICOS



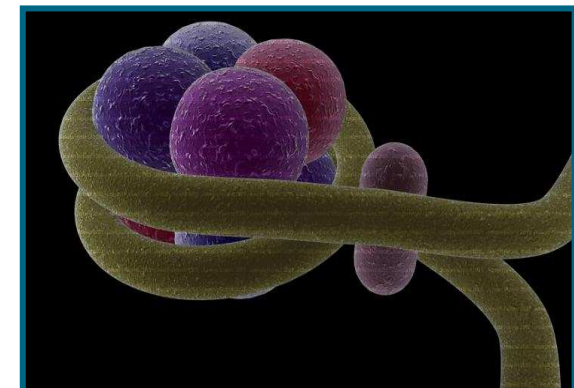
CAMBIOS HEREDABLES
EN LA EXPRESIÓN
GÉNICA **QUE NO VAN
ACOMPAÑADOS DE
CAMBIOS EN LA
SECUENCIA DE DNA**



METILACIÓN DEL ADN



MODIFICACIÓN DE
HISTONAS

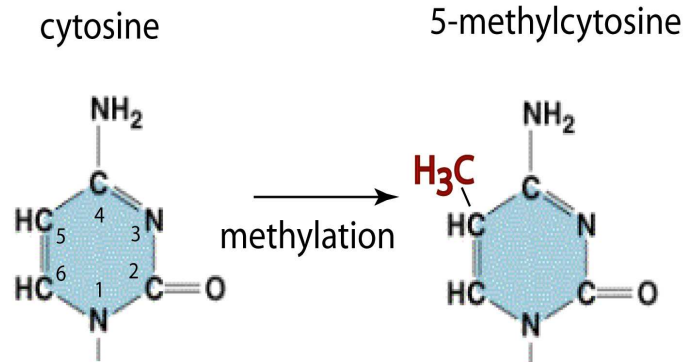


REMODELADO DE LOS
NUCLEOSOMAS

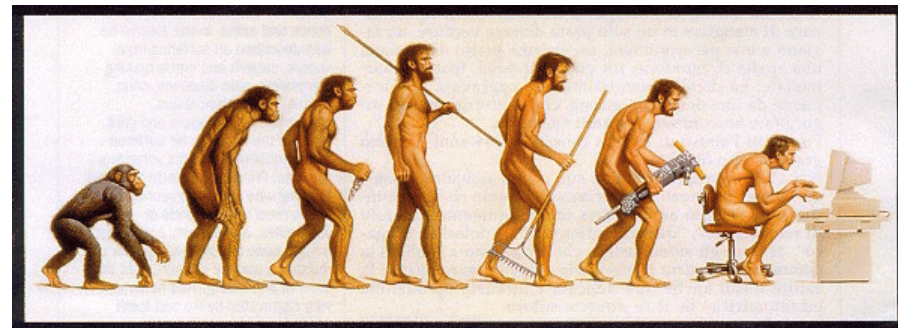


EPIGENÉTICA: METILACIÓN DEL ADN

- ES EL EVENTO EPIGENÉTICO MEJOR CARACTERIZADO DE LAS CÉLULAS.
- SE ENCUENTRA EN TODOS LOS TIPOS DE NEOPLASIAS ASOCIÁNDOSE A LA PÉRDIDA DE FUNCIÓN DE LOS GENES.
- ES INCLUSO MÁS FRECUENTE QUE LAS MUTACIONES DE LOS GENES SUPRESORES DE TUMORES CLÁSICOS.



- Dinucleótidos CpG



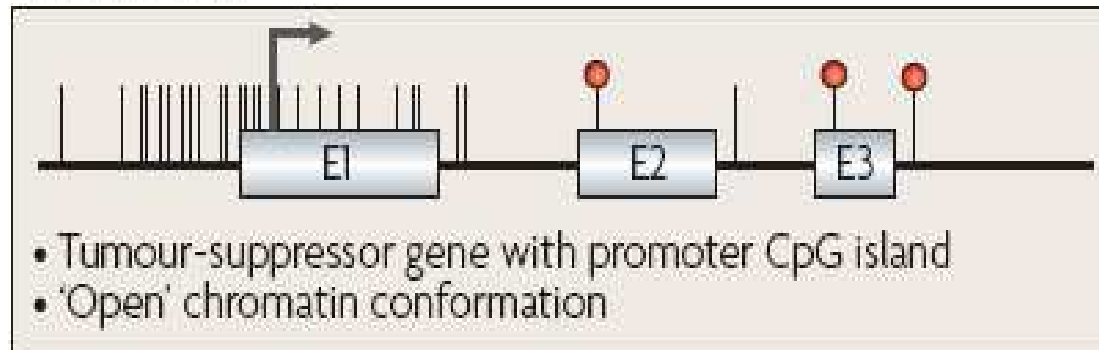
LOS DINUCLEÓTIDOS CpG SON POCO FRECUENTES EN EL GENOMA YA QUE LAS 5mC HAN PASADO A TIMINAS A LO LARGO DE LA EVOLUCIÓN DE LOS HOMÍNIDOS.

LOS PROMOTORES DE ~ 60% DE LOS GENES PRESENTAN LA FRECUENCIA ESPERADA DE CpG (ISLAS CpG).

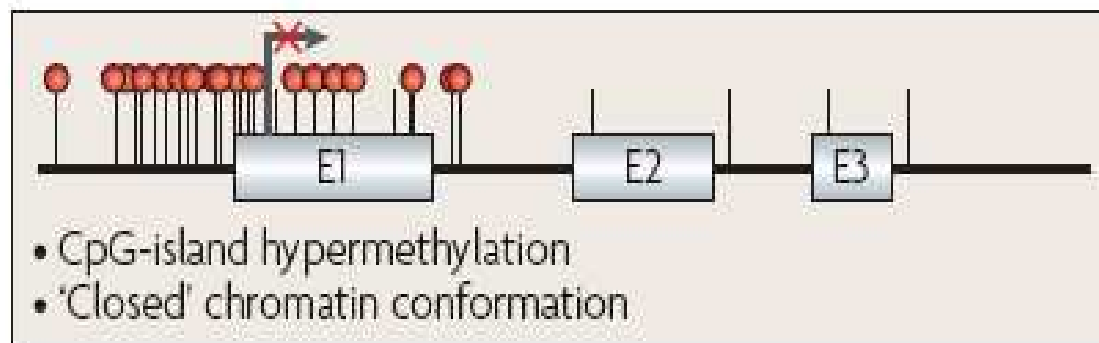


EPIGENÉTICA: METILACIÓN DEL ADN

Normal cell

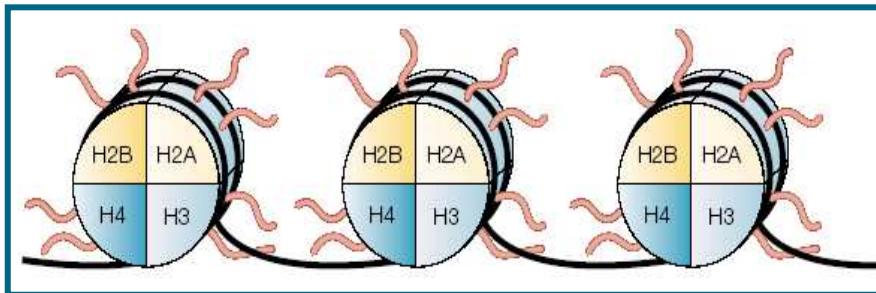


Cancer cell





MODIFICACIÓN Y CÓDIGO DE HISTONAS



• Des/Acetilación

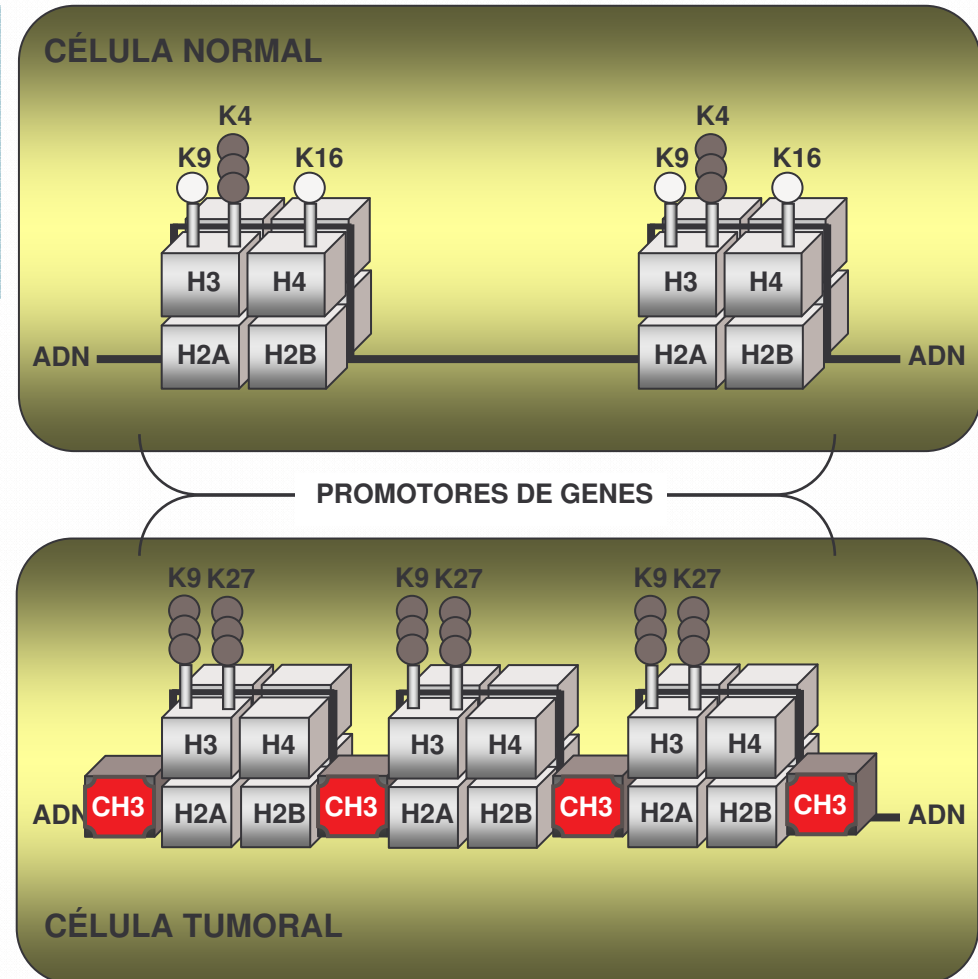
• Metilación

• Fosforilación

• Ubiquitinación

• ADP-Ribosilación

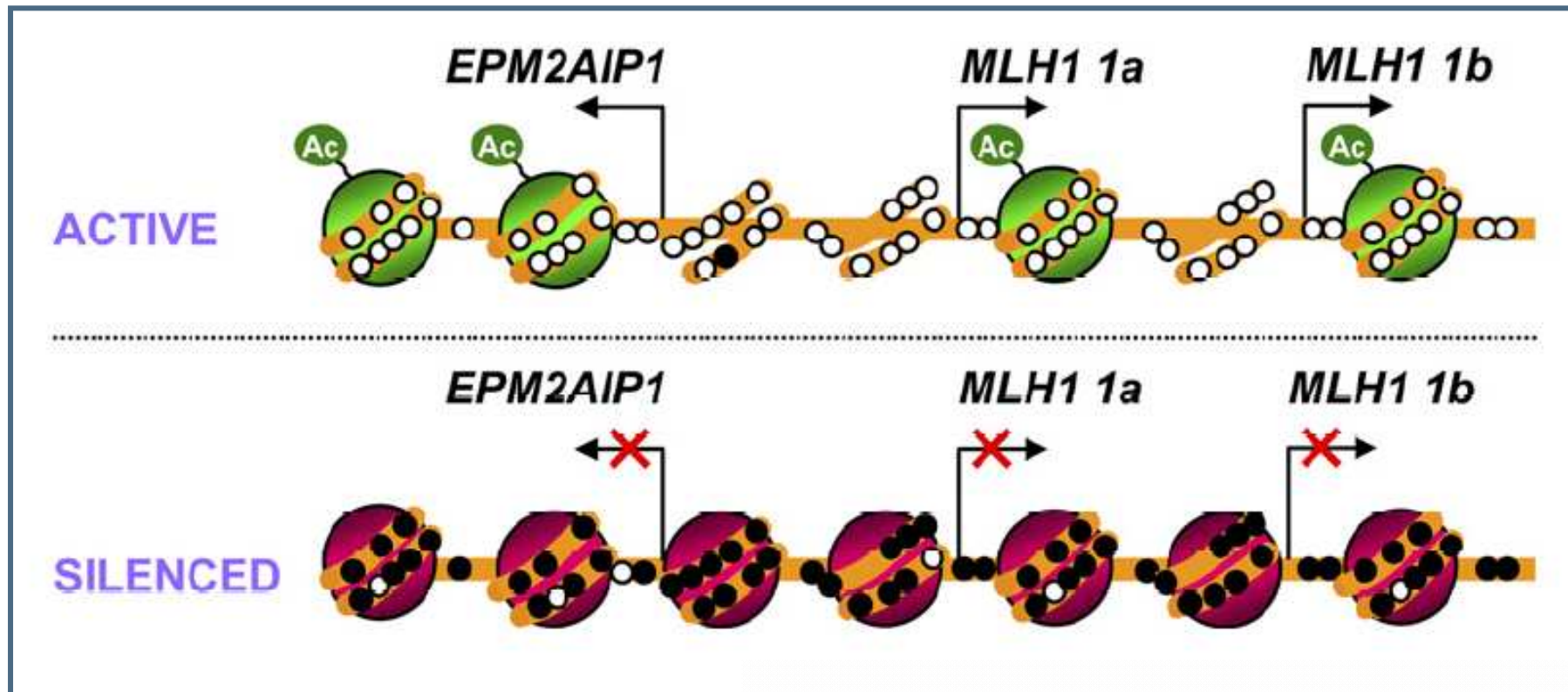
• Isomerización



○ Acetilación
● Metilación



REMODELADO DE LOS NUCLEOSOMAS





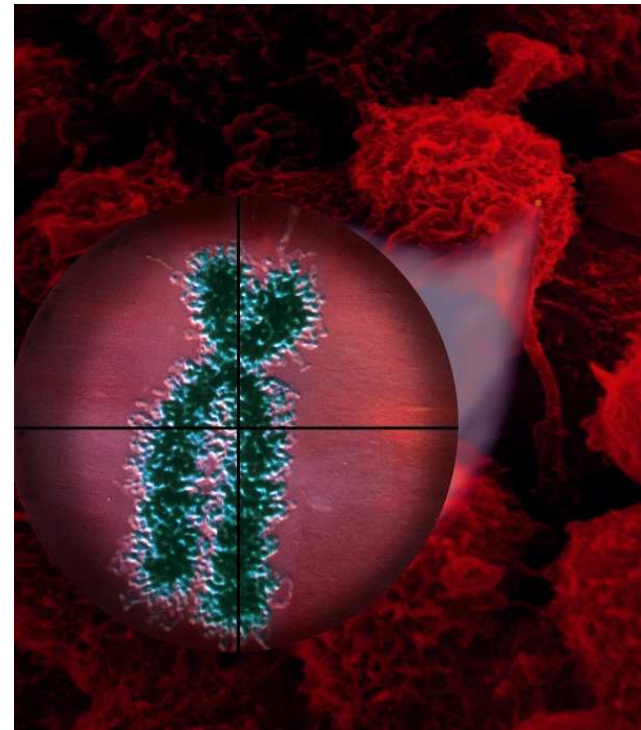
cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

AMPLIA VARIEDAD DE
TRANSLOCACIONES QUE
AFECTAN A LA LAL



- t(9;22)(q32;q11) BCR-ABL1
- t(4;11)(q21;q23) AF4-MLL
- t(12;21) TEL-AML1
- t(1,19)(q23;p13) E2A-PBX1



cima

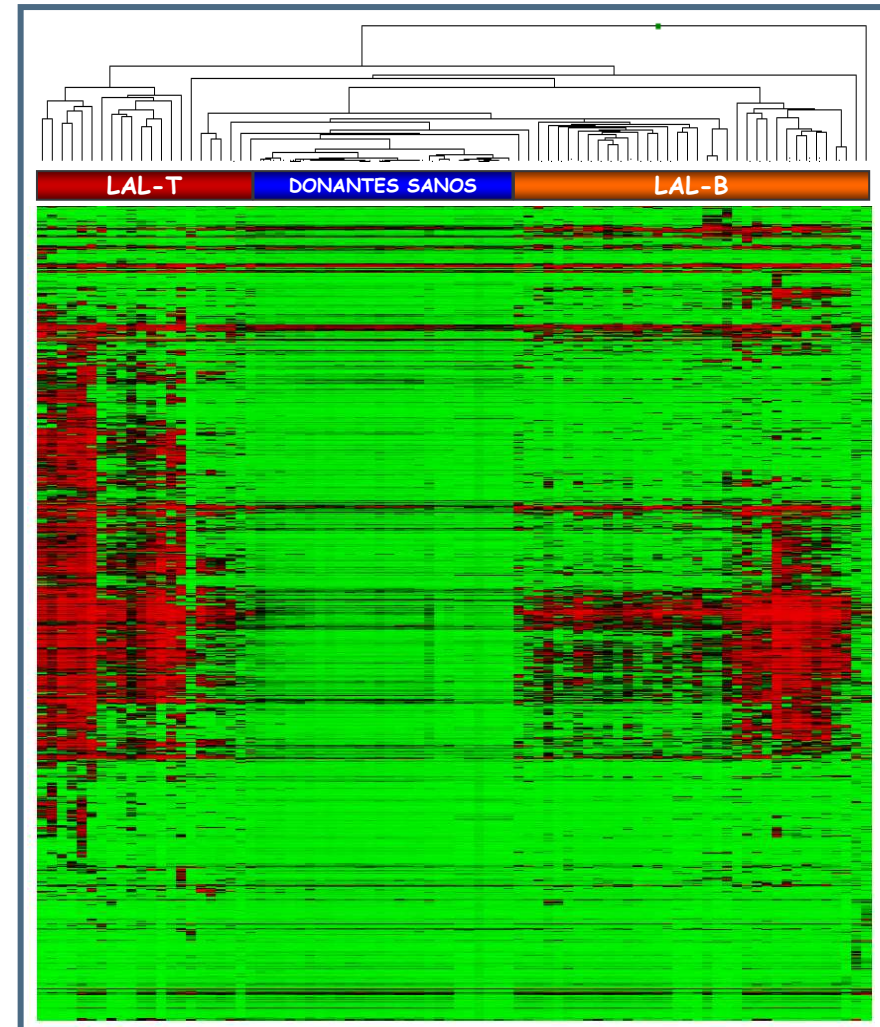
CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

AMPLIA VARIEDAD DE
TRANSLOCACIONES QUE
AFECTAN A LA LAL

INAPROPIADA Y SIMULTANEA
METILACIÓN DE GENES
SUPRESORES DE TUMORES
Y miRNAS



Agirre X, Vilas-Zornoza A. PLoS ONE 2011

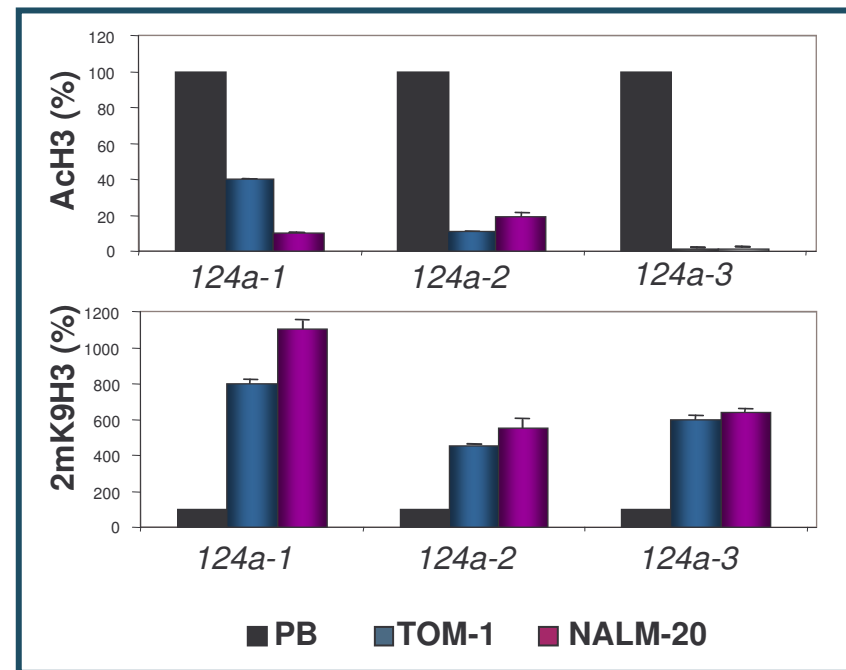


LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

AMPLIA VARIEDAD DE **TRANSLOCACIONES** QUE AFECTAN A LA LAL

INAPROPIADA Y SIMULTANEA METILACIÓN DE GENES SUPRESORES DE TUMORES Y miRNAS

DISMINUCIÓN DE MARCAS DE CROMATINA ABIERTA COMO LA **AcH3** Y **AUMENTO** DE MARCAS DE CROMATINA CERRADA COMO LA **2mK9H3**





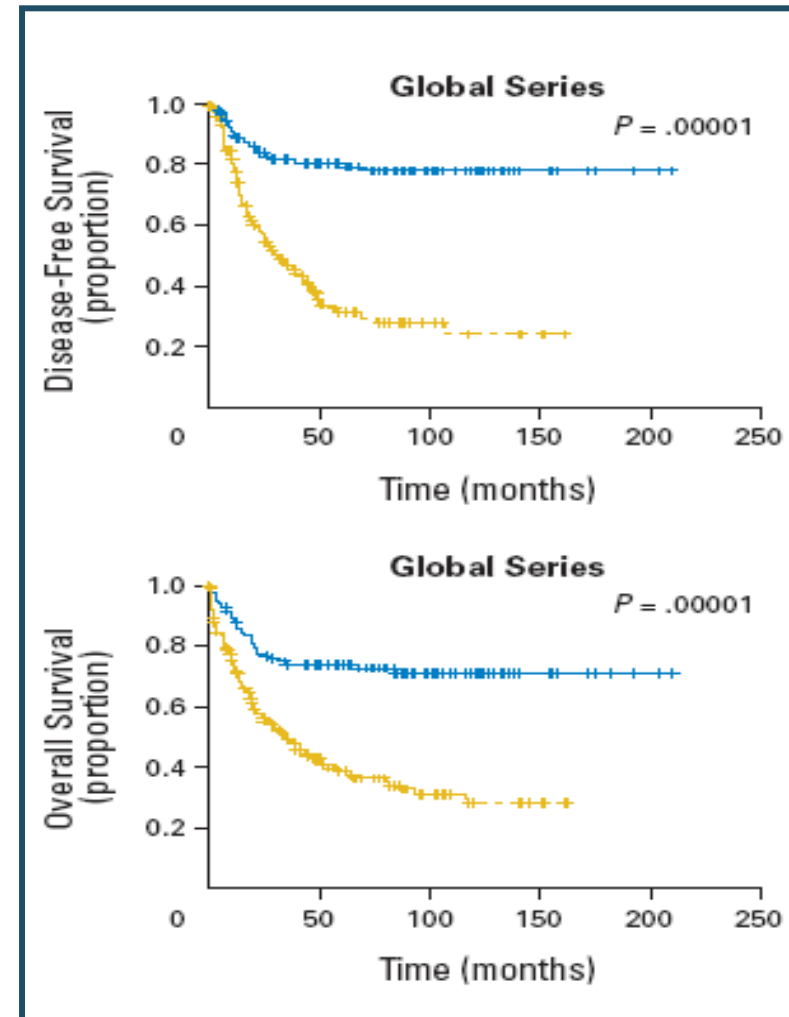
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

AMPLIA VARIEDAD DE
TRANSLOCACIONES QUE
AFECTAN A LA LAL

INAPROPIADA Y SIMULTANEA
METILACIÓN DE GENES
SUPRESORES DE TUMORES
Y miRNAS

DISMINUCIÓN DE MARCAS
DE CROMATINA ABIERTA
COMO LA **AcH3** Y **AUMENTO**
DE MARCAS DE CROMATINA
CERRADA COMO LA **2mK9H3**

DETERMINANTES EN EL
PRONÓSTICO DE LA LAL





LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

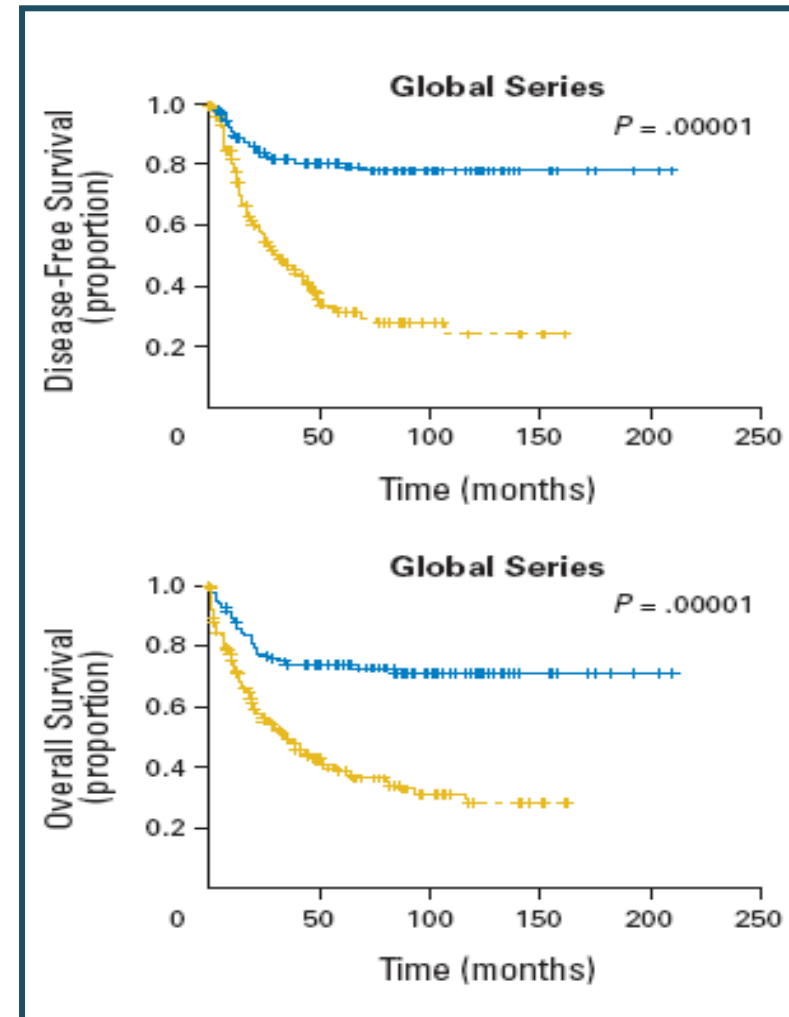
AMPLIA VARIEDAD DE
TRANSLOCACIONES QUE
AFECTAN A LA LAL

INAPROPIADA Y SIMULTANEA
METILACIÓN DE GENES
SUPRESORES DE TUMORES
Y miRNAS

DISMINUCIÓN DE MARCAS
DE CROMATINA ABIERTA
COMO LA **AcH3** Y **AUMENTO**
DE MARCAS DE CROMATINA
CERRADA COMO LA **2mK9H3**

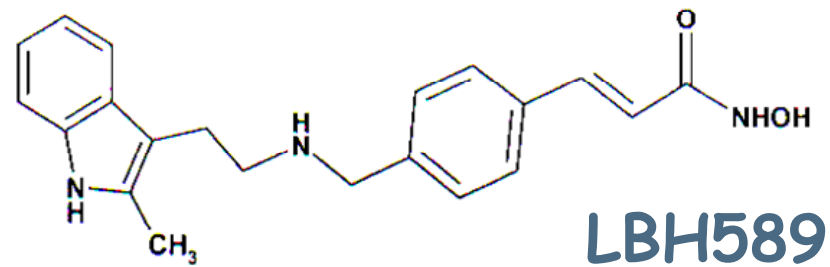
DETERMINANTES EN EL
PRONÓSTICO DE LA LAL

BASE RACIONAL PARA EL
EMPLEO DE **FÁRMACOS**
EPIGENÉTICOS EN LA LAL





Actividad anti-leucémica del LBH589 en la LAL

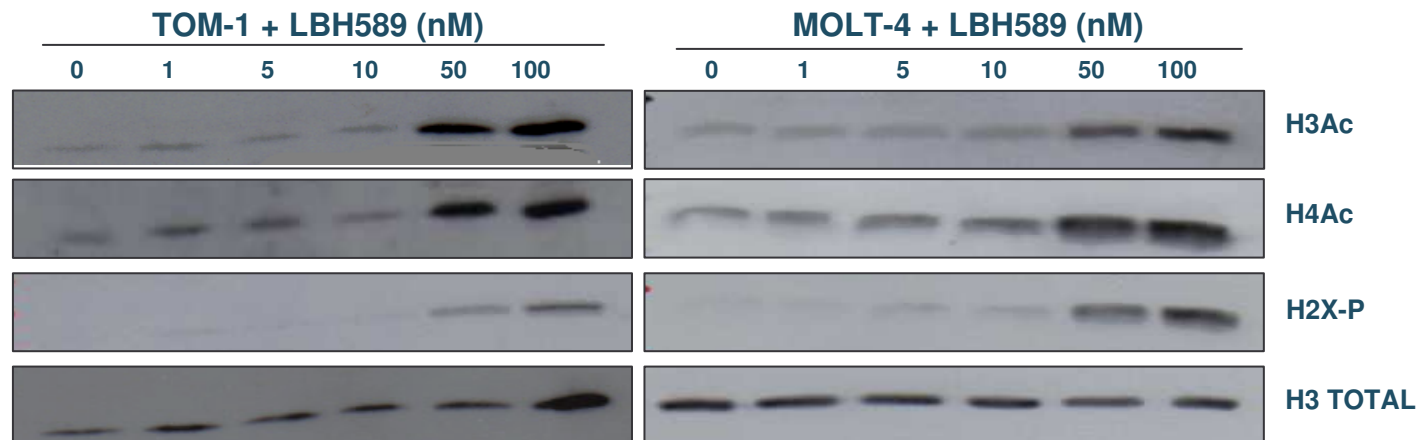
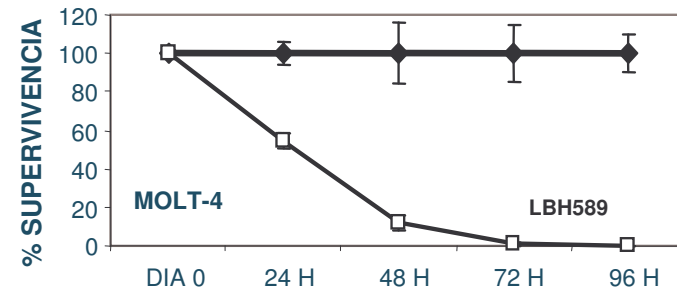
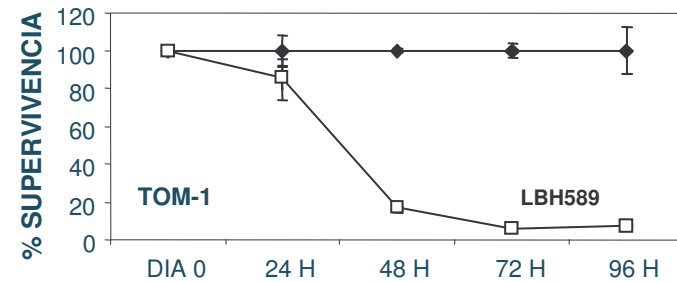
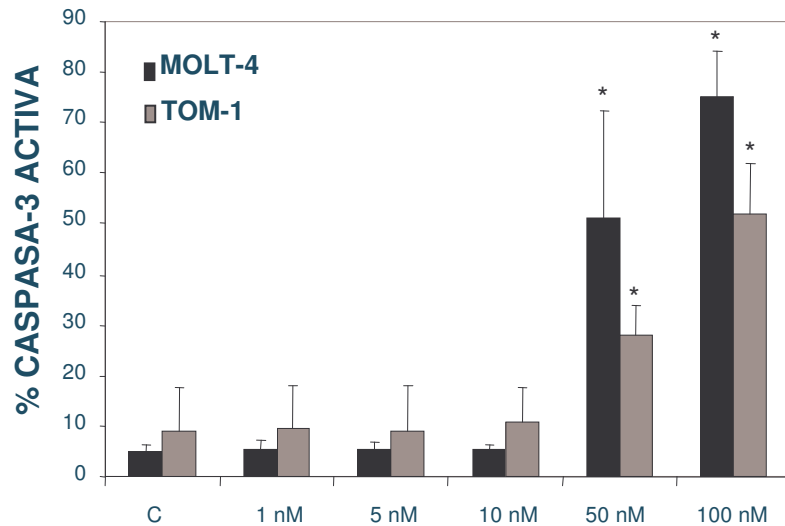


Inhibition of enzyme activity IC ₅₀ (nM)	Panobinostat (LBH589)	Vorinostat (SAHA)	Belinostat (PXD-101)	MGCD0103
HDAC1	2.5	75.5	17.6	142
HDAC2	13.2	362	33.3	147
HDAC3	2.1	57.4	21.1	205
HDAC4	203	15,056	1236	>30,000
HDAC5	7.8	163	76.3	1889
HDAC6	10.5	27.1	14.5	>30,000
HDAC7	531	12522	598	>30,000
HDAC8	277	1069	157	28,167
HDAC9	5.7	78.1	44.2	1177
HDAC10	2.3	88.4	31.3	54.9
HDAC11	2.7	109	44.2	104

Atadja P. Cancer Letters 2009



Actividad anti-leucémica del LBH589 en la LAL





cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

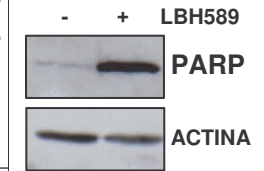
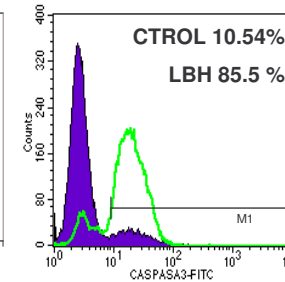
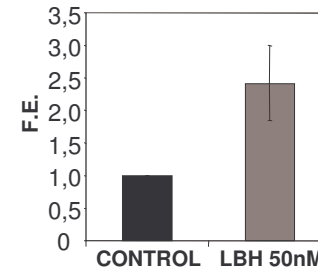
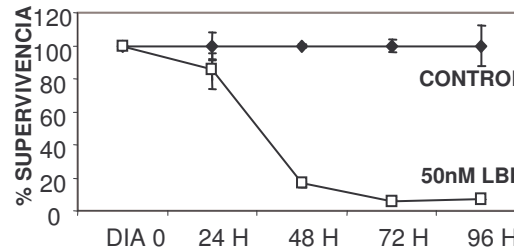
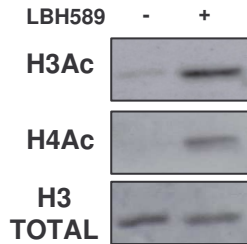
LBH589 (Panobinostat) en líneas celulares de LAL

ACETILACIÓN

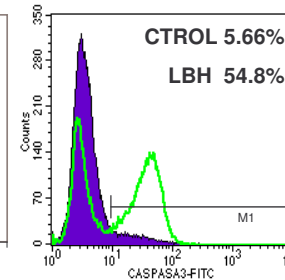
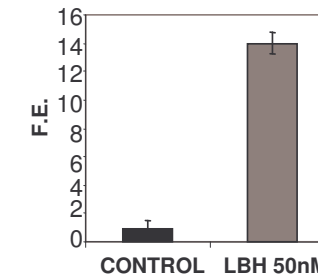
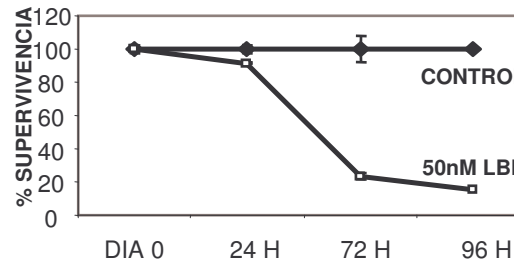
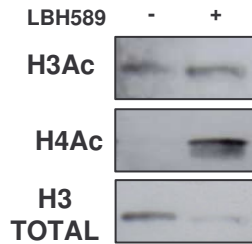
PROLIFERACIÓN

APOPTOSIS

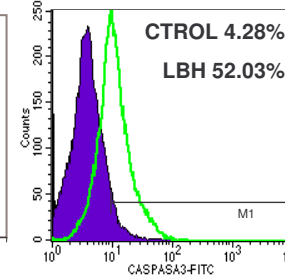
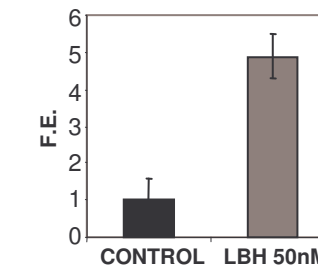
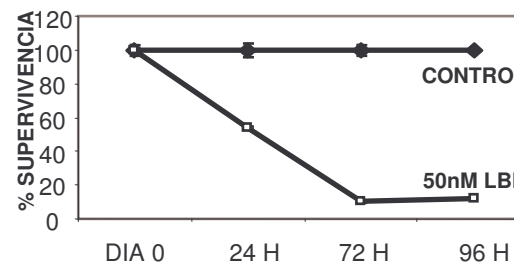
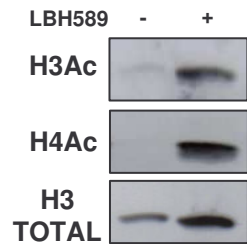
TOM-1
t(9;22)



REH
t(12;21)



697
t(1;19)





cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

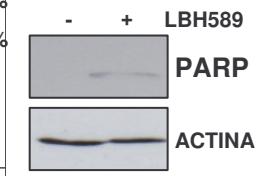
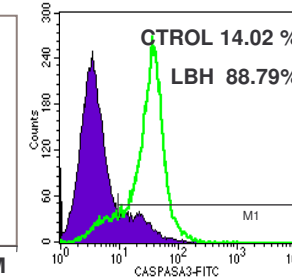
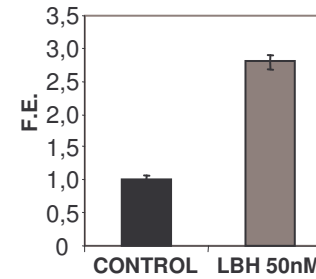
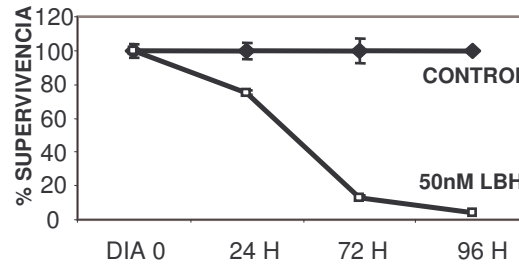
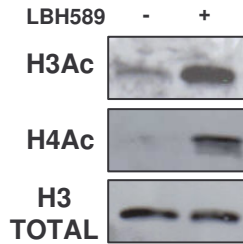
LBH589 (Panobinostat) en líneas celulares de LAL

ACETILACIÓN

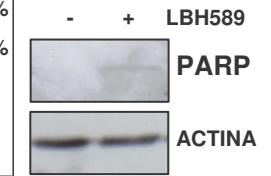
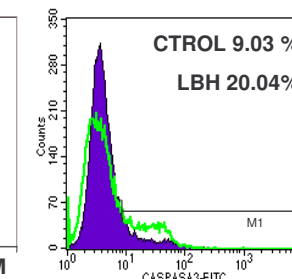
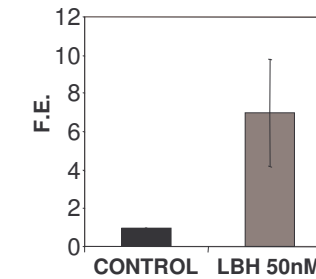
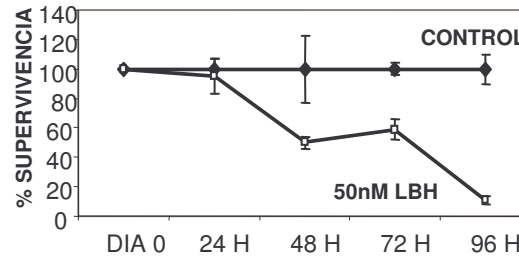
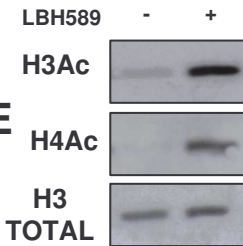
PROLIFERACIÓN

APOPTOSIS

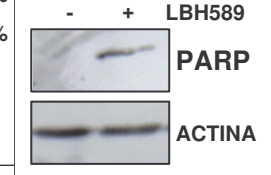
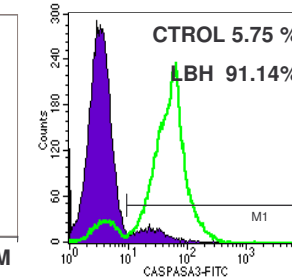
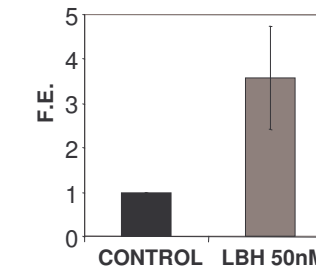
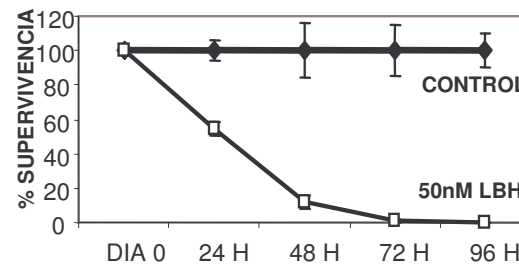
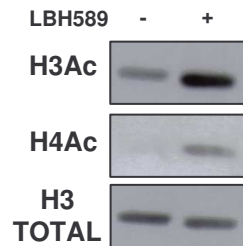
SEM
t(4;11)



TANOUE
t(8;14)



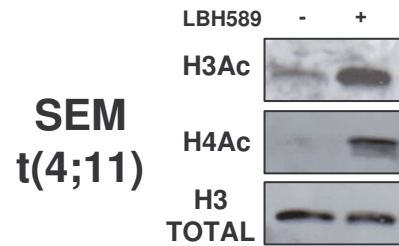
MOLT-4
LAL-T



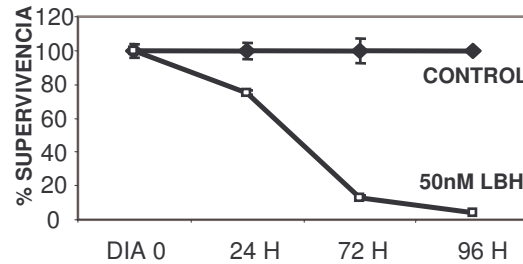


LBH589 (Panobinostat) en líneas celulares de LAL

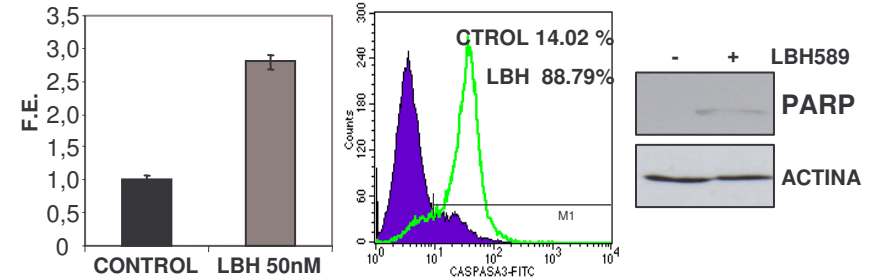
ACETILACIÓN



PROLIFERACIÓN

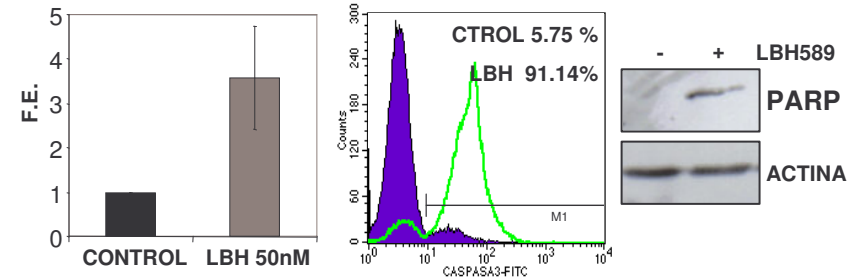
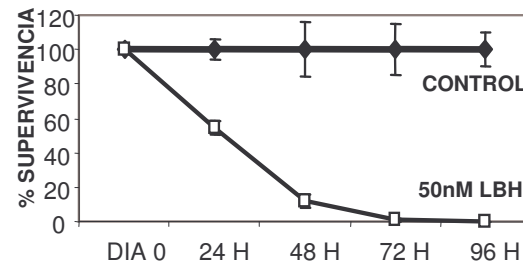
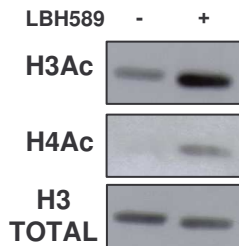


APOPTOSIS



EL LBH589 PRODUCE UN AUMENTO GLOBAL DE LA AcH3 Y AcH4, DISMINUCIÓN DE LA PROLIFERACIÓN Y ACTIVACIÓN DE LA APOPTOSIS EN LINEAS CELULARES DE LOS DISTINTOS SUBTIPOS GENÉTICOS DE LAL

MOLT-4
LAL-T



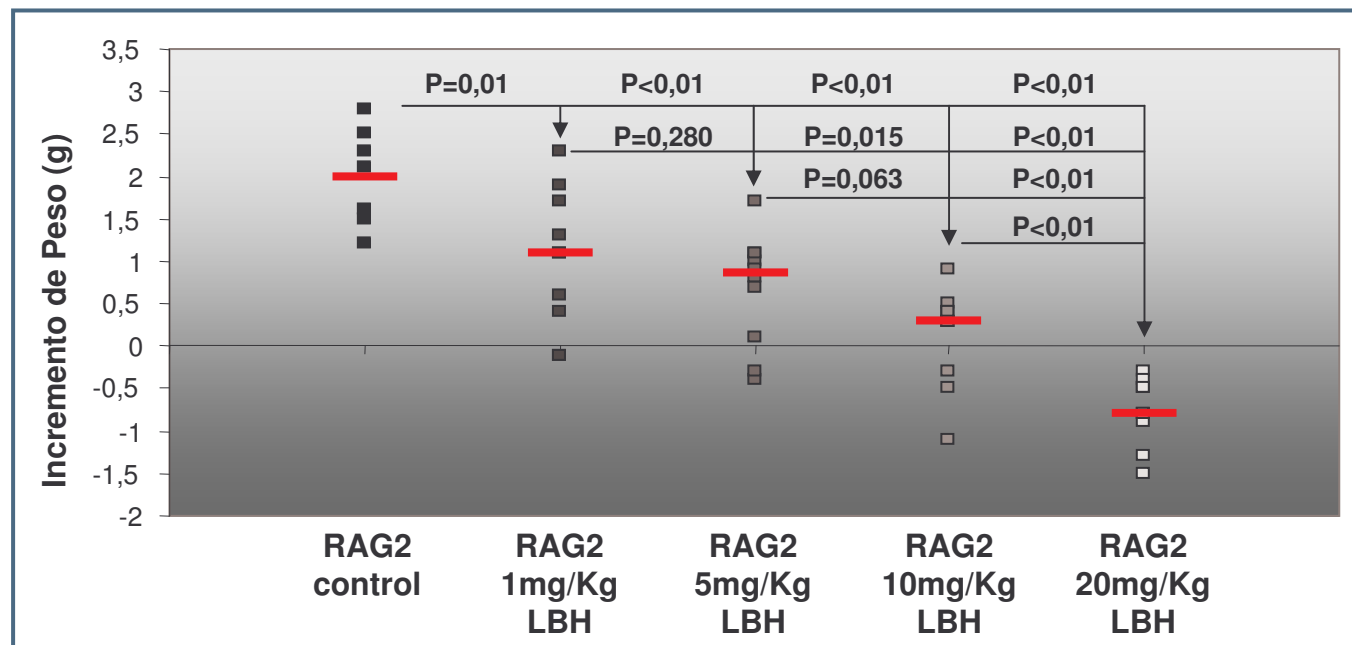
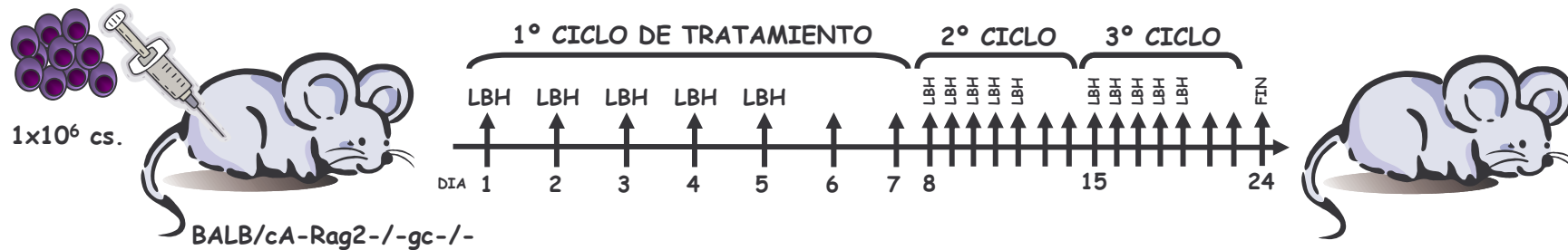


cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

Modelo de LAL subcutaneo en ratón



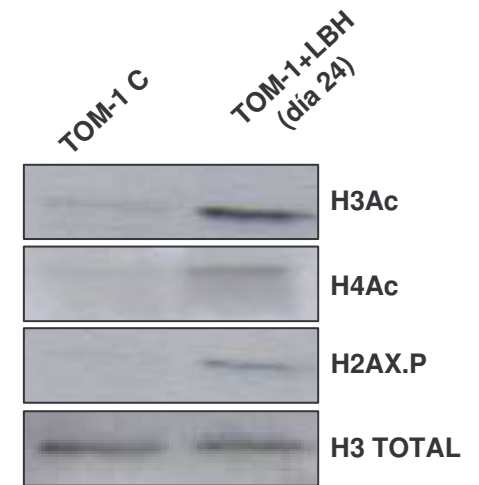
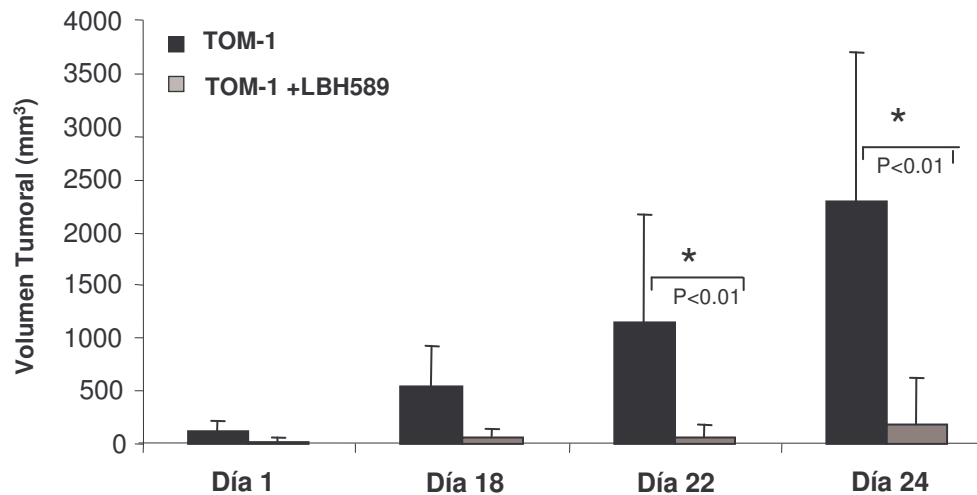
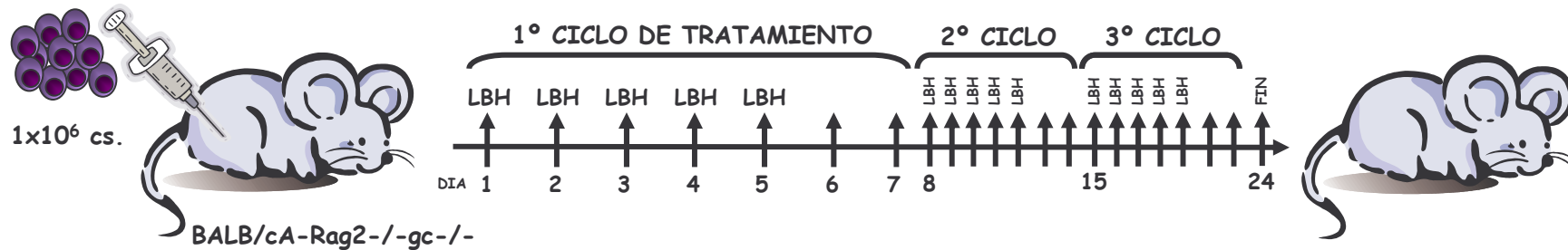


cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

Modelo de LAL subcutáneo en ratón



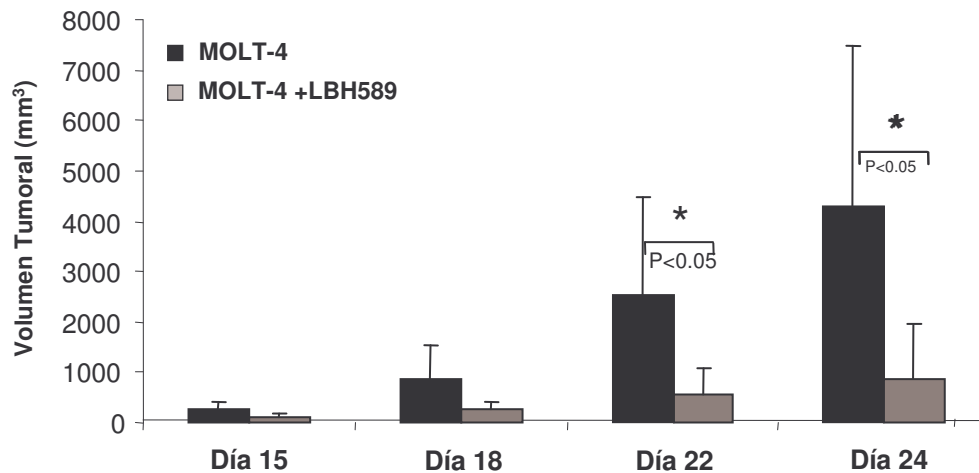
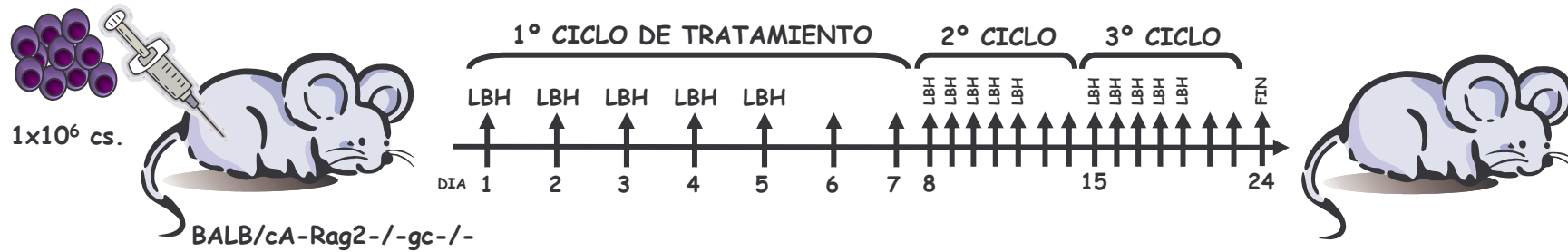


cima

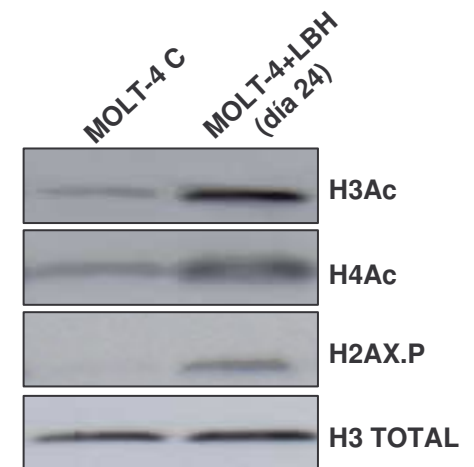
CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

Modelo de LAL subcutáneo en ratón



MOLT-4 Control
MOLT-4+LBH (día 24)



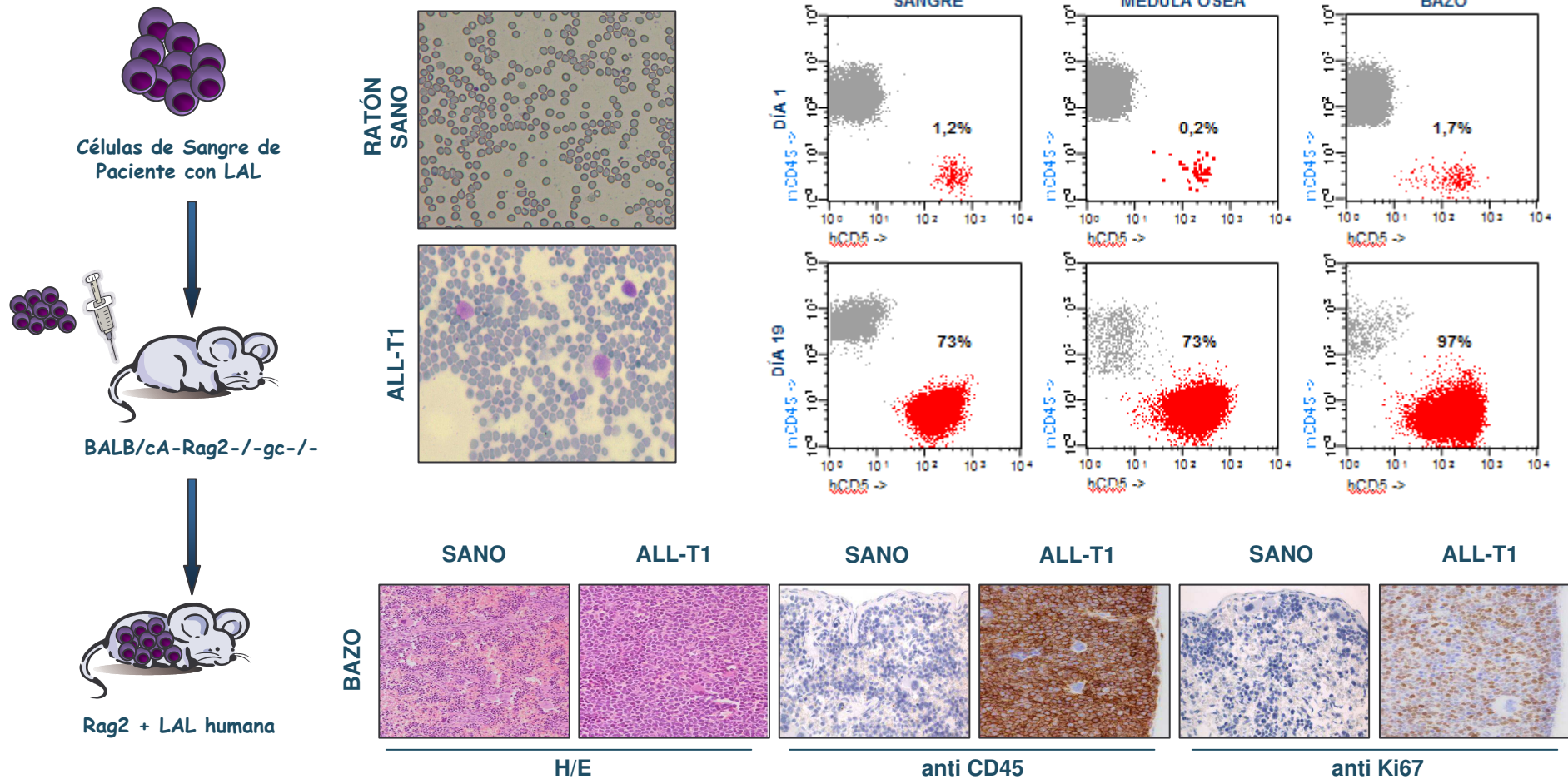


cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

Anatomopatología de LAL-T y B humana en ratón



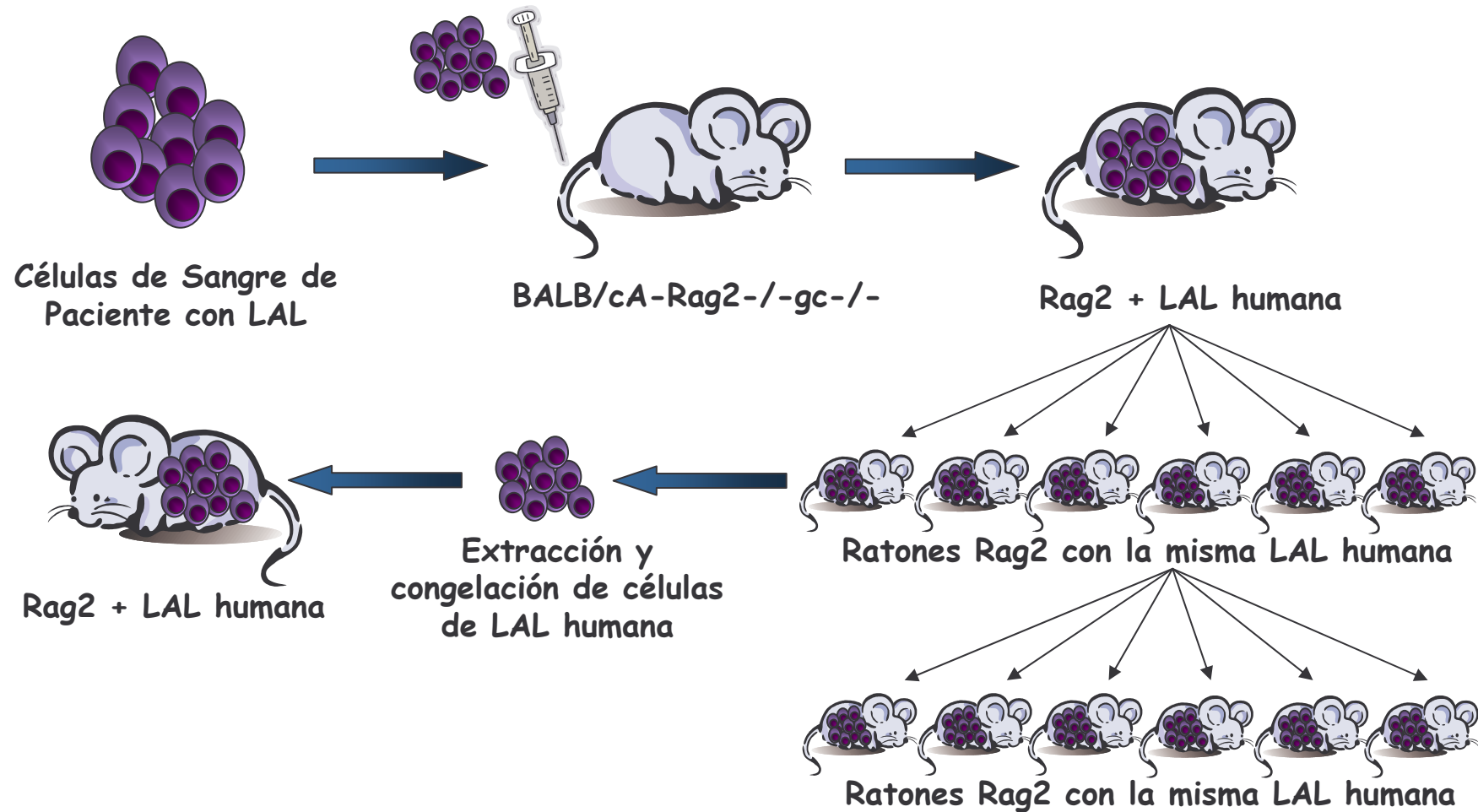


cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

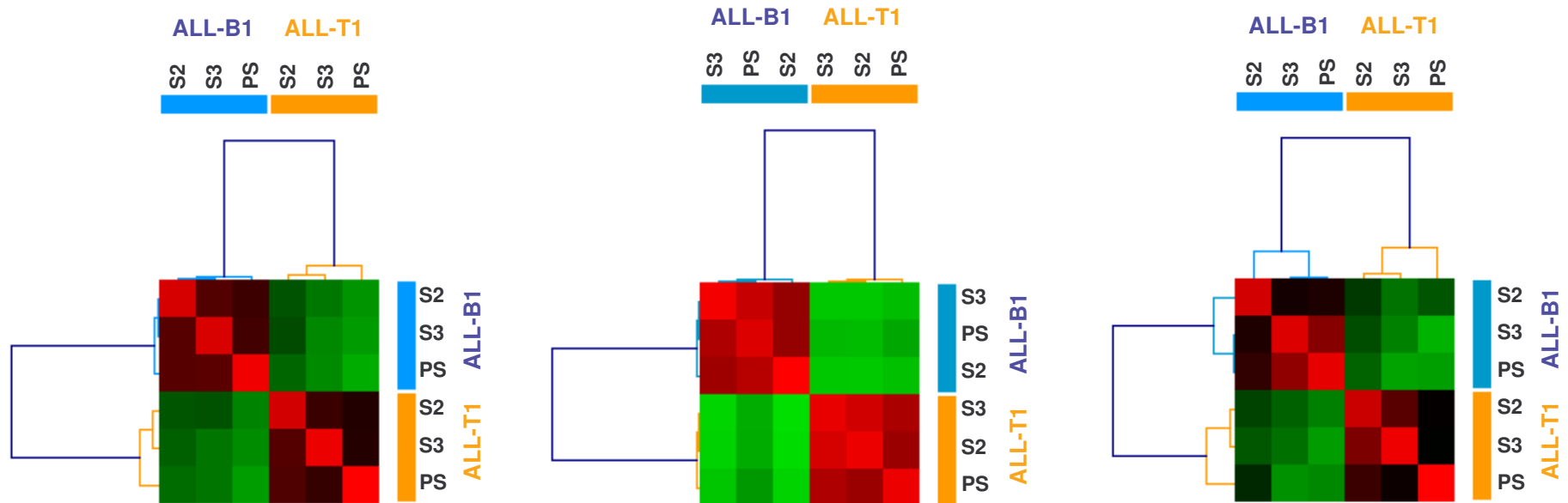
www.cima.es

Modelo de LAL humana en ratón





Modelo de LAL humana en ratón



PS: LAL a diagnóstico
S2: LAL obtenida tras pases en ratón
S3: LAL obtenida tras pases en ratón y congelación

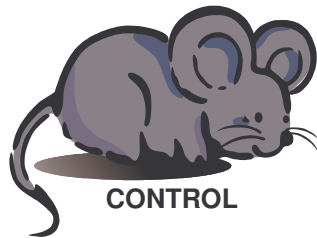
Tras la comparación de las muestras de ambos modelos mediante arrays de SNPs, metilación y expresión, se observa un gran parecido de las muestras obtenidas tras varios pases en el ratón y la muestra de LAL al momento del diagnóstico que se ha utilizado para su generación



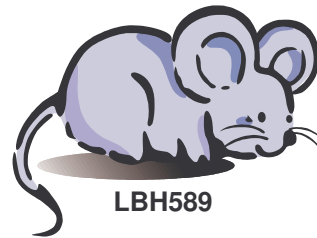
cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es



CONTROL



LBH589



VINCRISTINA
DEXAMETASONA



LBH589
VINCRISTINA
DEXAMETASONA

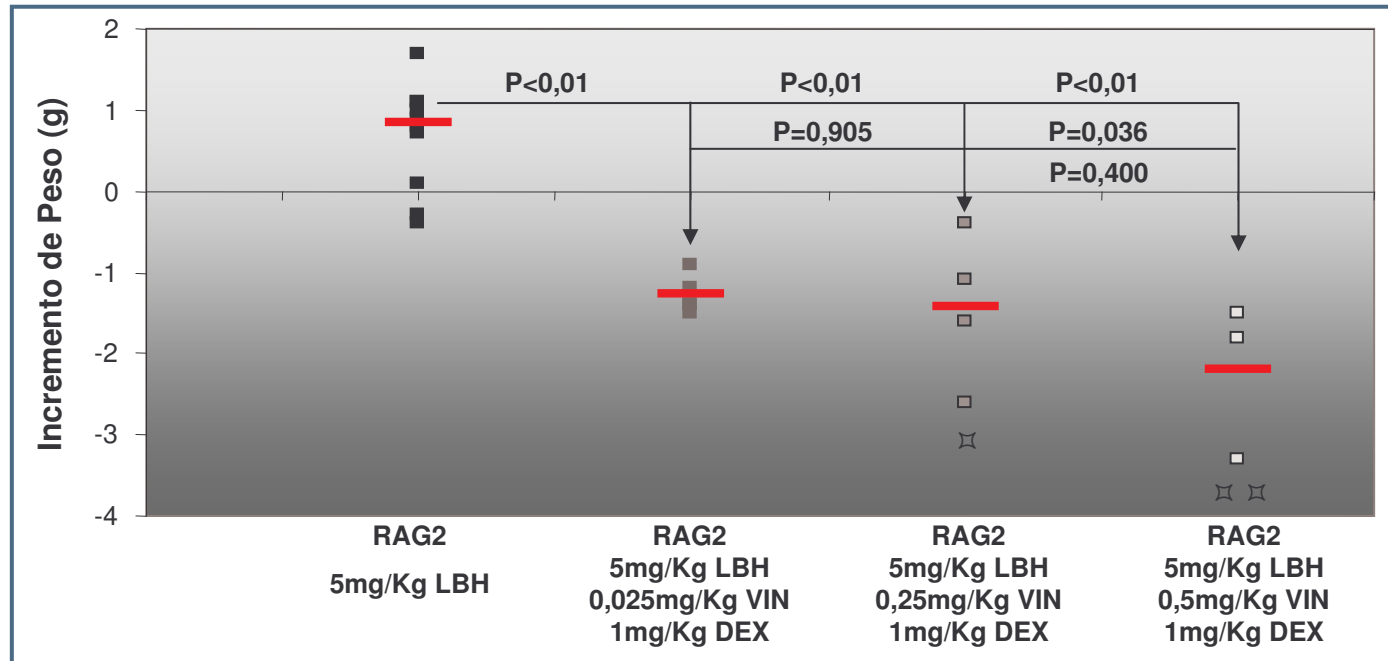
- VOLUMEN BAZO
- PORCENTAJE DE BLASTOS
- EFECTOS EPIGENÉTICOS
- SUPERVIVENCIA GLOBAL



cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es



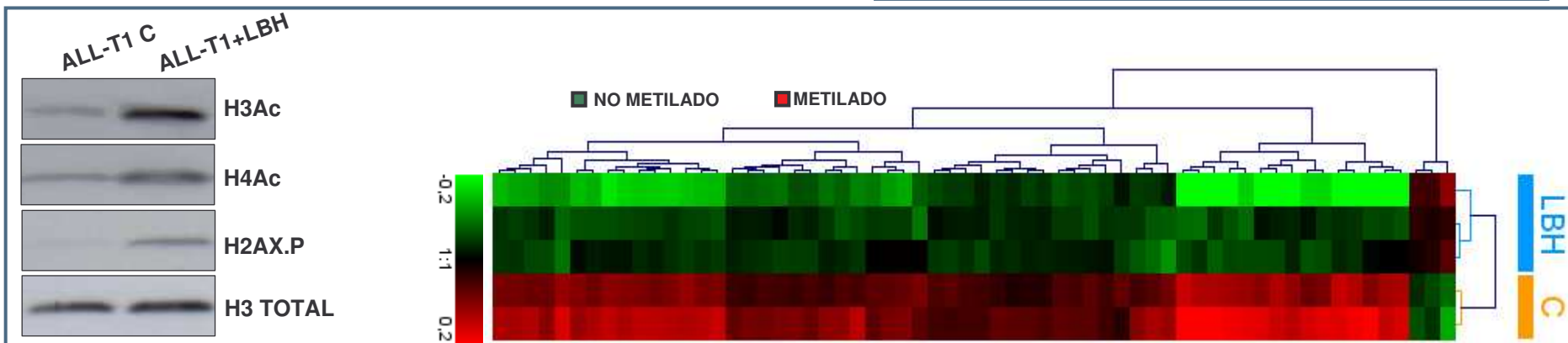
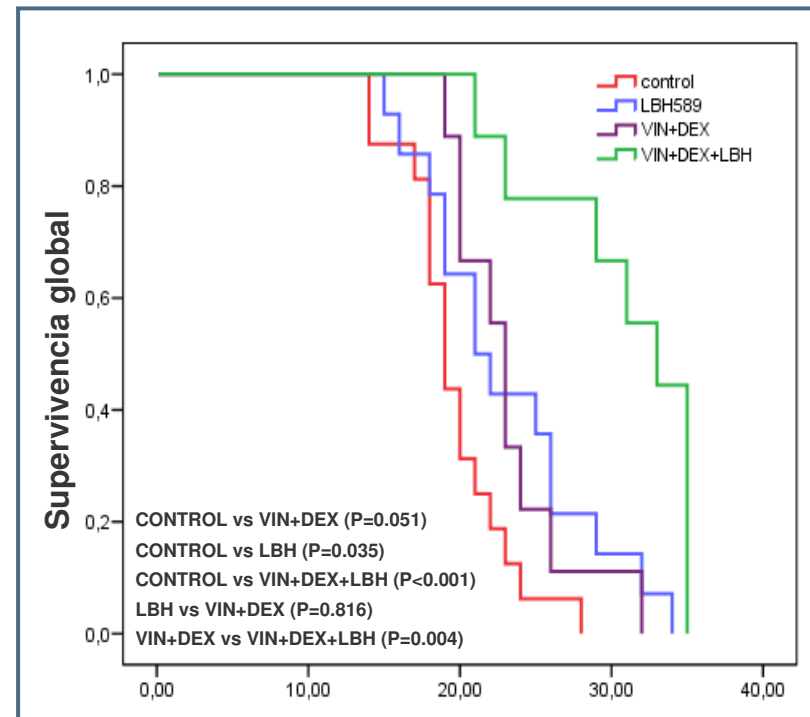
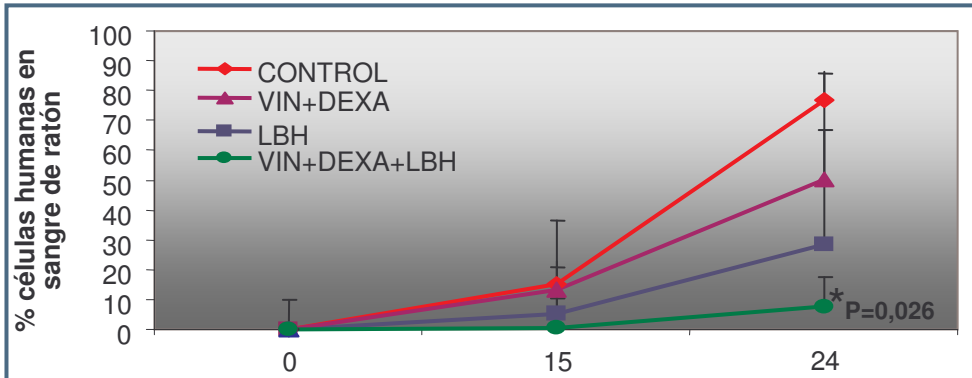
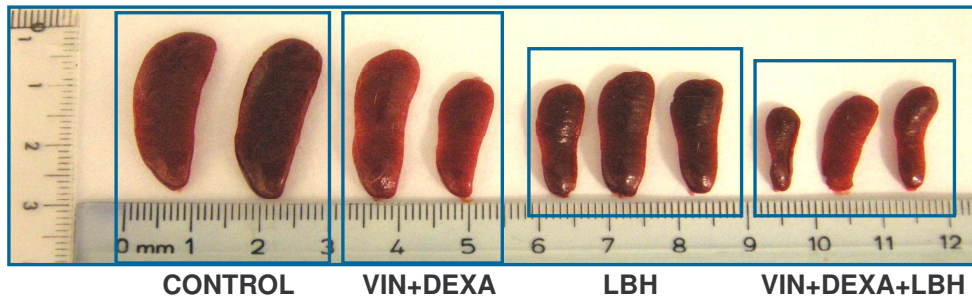


cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

LBH589 en el Modelo de LAL-T humana en ratón



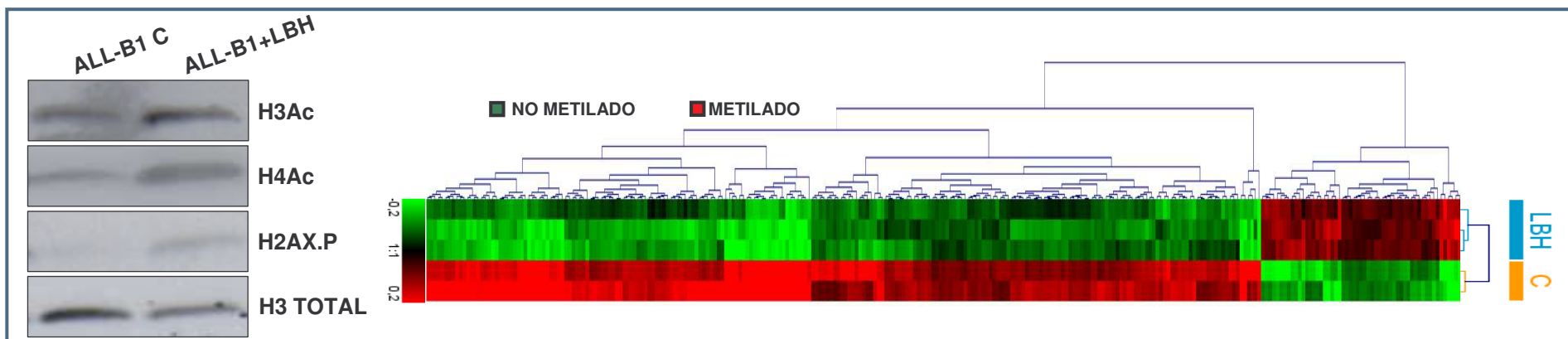
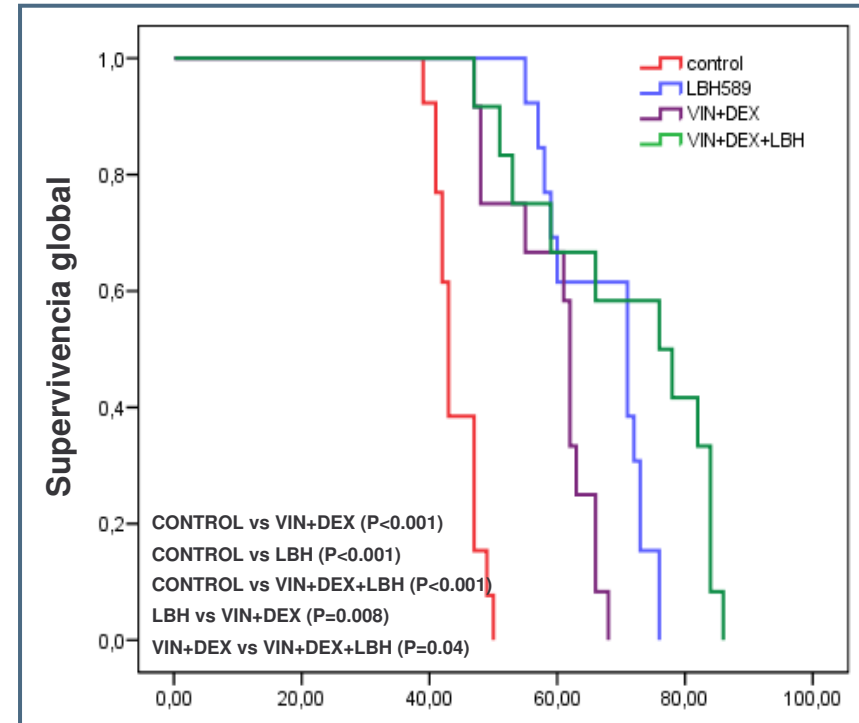
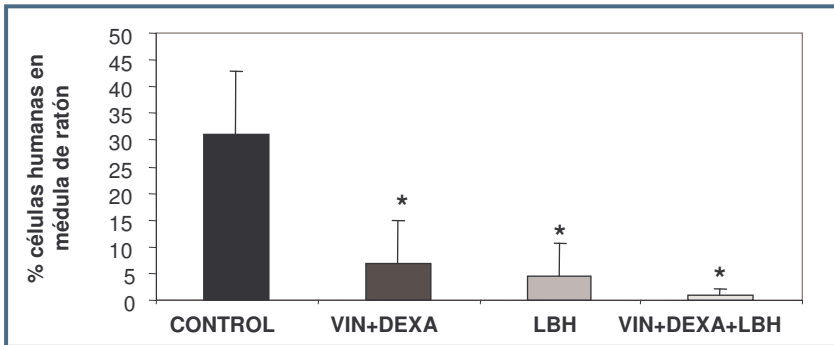
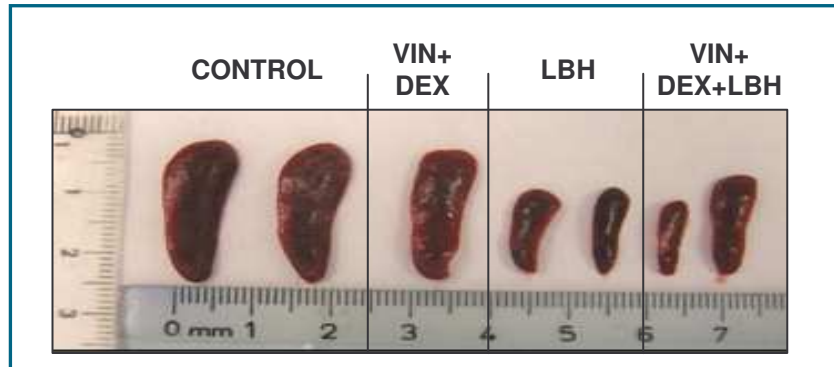


cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es

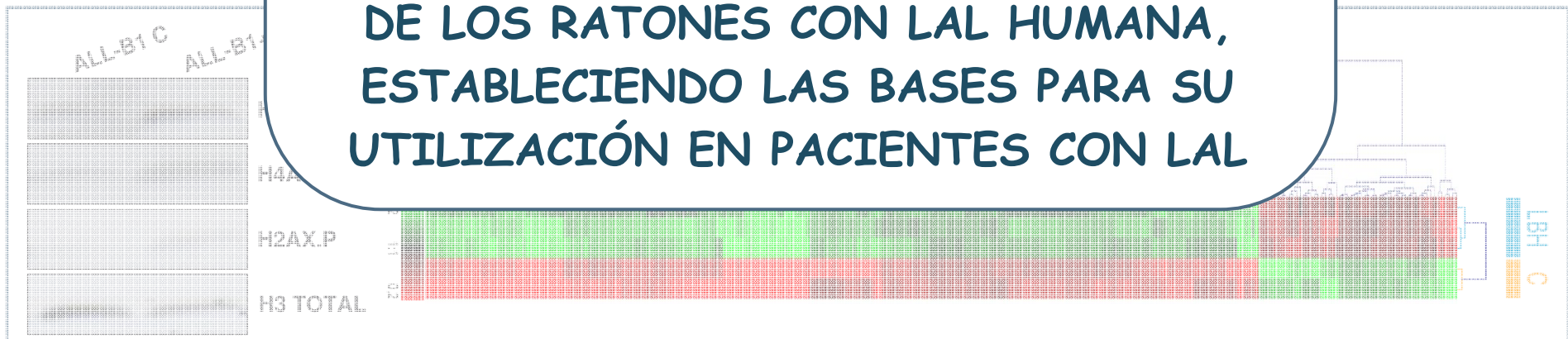
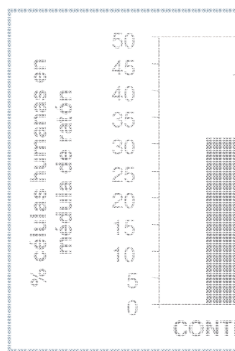
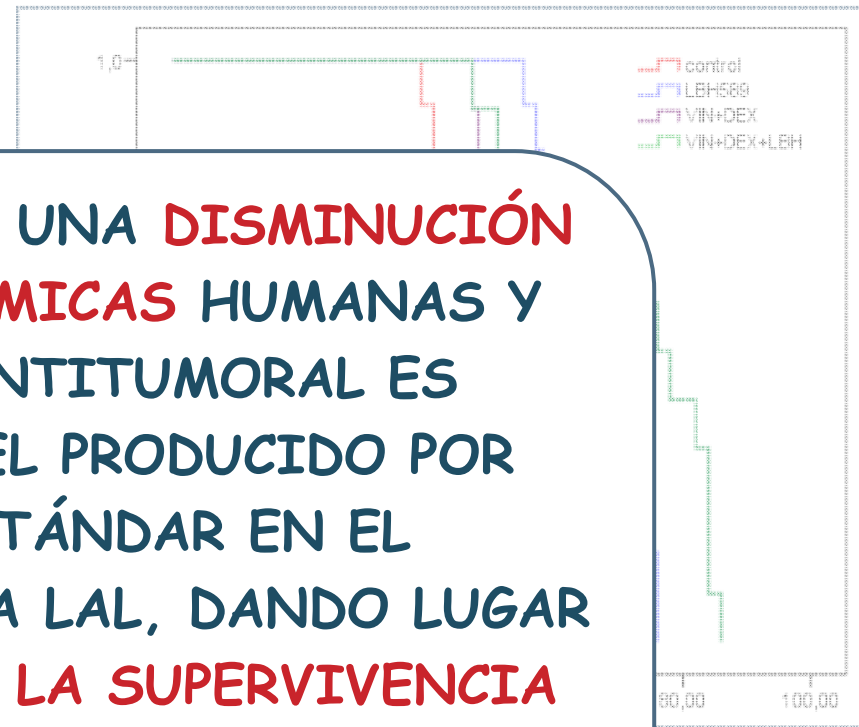
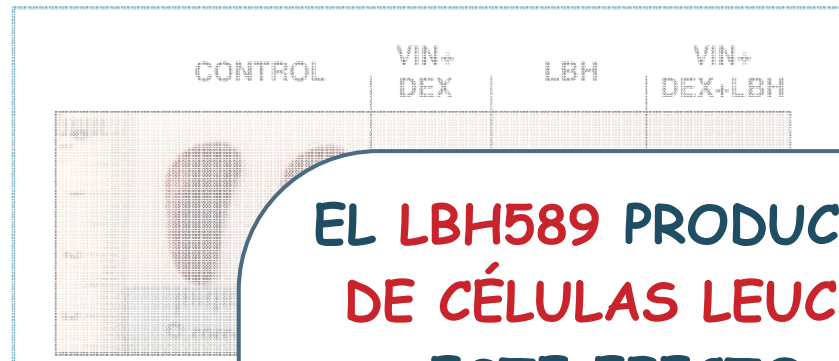
LBH589 en el Modelo de LAL-B humana en ratón





LBH589 en el Modelo de LAL-B humana en ratón

EL **LBH589** PRODUCE UNA **DISMINUCIÓN DE CÉLULAS LEUCEMICAS HUMANAS** Y ESTE EFECTO ANTITUMORAL ES **SINÉRGICO** CON EL PRODUCIDO POR FÁRMACOS ESTÁNDAR EN EL TRATAMIENTO DE LA LAL, DANDO LUGAR A UN **AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA** DE LOS RATONES CON LAL HUMANA, ESTABLECIENDO LAS BASES PARA SU UTILIZACIÓN EN PACIENTES CON LAL





cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

www.cima.es



ÁREA DE ONCOLOGÍA (CIMA)
SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS
CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA
DPTO. HEMATOLOGÍA

CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA
DPTO. INMUNOLOGÍA

- Cristina Moreno

UNIVERSIDAD DE NAVARRA
DPTO. GENÉTICA

- María José Calasanz

ÁREA DE ONCOLOGÍA (CIMA)
ONCOLOGÍA MOLECULAR

- José Ángel Martínez Climent

ÁREA DE ONCOLOGÍA (CIMA)
UNIDAD DE BIOINFORMÁTICA

- Victor Segura

HOSP. REINA SOFÍA - CÓRDOBA
DPTO. HEMATOLOGÍA

- José Román Gómez

HOSP. UNIVERSITARI GERMANS
TRIAS I PUJOL- BARCELONA
DPTO. HEMATOLOGÍA CLÍNICA

- José María Ribera

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
DPTO. PATOLOGÍA ANIMAL

- José A. García de Jalón
- Alba de Martinno