



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS Y BIOMARCADORES DE PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE RIÑÓN A TRAVÉS DE MODELOS ORGANOIDES Y XENOINJERTOS GENÉTICAMENTE DISEÑADOS POR CRISPR

Dr. Oriol Casanovas Casanovas

Institut Català d'Oncologia - IDIBELL Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge

Dra. Núria Montserrat Pulido

IBEC Institut de Bioenginyeria de Catalunya

Dra. Laura Izquierdo Reyes

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona - IDIBAPS Institut d'Investigacions Biomèdiques A. Pi i Sunyer

1. Resumen

Basándonos en nuestra propia experiencia y en estudios de última generación, postulamos que los organoides renales derivados de células madre pluripotentes humanas (hPSC) editadas por CRISPR/Cas9 proporcionarían un sistema ideal para modelar la progresión de los tumores renales de célula clara y la formación de metástasis. Aprovechando nuestro enfoque multidisciplinar con equipos básicos y clínicos, hemos utilizado organoides de riñón genéticamente modificados por tecnología CRISPR para identificar nuevas dianas y biomarcadores de progresión del cáncer renal de célula clara en organoides isogénicos y sus modelos de xenoinjerto derivados. Además, el proyecto ha demostrado la utilidad de los modelos de organoides renales del cáncer renal de célula clara para recapitular los primeros pasos de esta cruenta enfermedad debido a la interrupción del VHL como defectos en la generación de endotelio y en la reprogramación metabólica. Por otro lado, con los modelos de xenoinjerto (PDX) hemos podido determinar ciertas vías de señalización como posibles dianas terapéuticas o biomarcadores pronósticos, para su consiguiente validación clínica con una serie de pacientes con cáncer renal de célula clara.

2. Resultados

1. Hemos descubierto que los organoides renales derivados de hPSC genéticamente modificados por CRISPR/Cas9 proporcionan un sistema ideal para modelar la progresión de los tumores renales de célula clara.
2. Se pueden usar modelos de organoides renales genéticamente modificados para recapitular los primeros pasos de los tumores renales debido a la interrupción del gen VHL como defectos en la generación de endotelio y en la reprogramación metabólica.
3. Los organoides renales genéticamente modificados (VHL ko) no forman tumores francos en modelos *in vivo* de inyección intrarrenal (ortotópicos). Por eso, otras modificaciones genéticas serán necesarias para generar transformación celular completa y crecimiento tumoral maligno.
4. Con el uso de PDX hemos podido determinar ciertas vías de señalización como posibles dianas terapéuticas o biomarcadores pronósticos, aunque esta parte del estudio todavía no se ha completado.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

La generación de modelos de organoides renales de tumores de célula clara tendrá un impacto directo en las aplicaciones de cribado de fármacos. Además, dentro del proyecto también hemos generado organoides primarios de pacientes que pueden ser de gran interés a la hora de detectar posibles fármacos en pacientes que no responden. Estos modelos y las células primarias se darán de alta en el Biobanco del Hospital Clínic para ponerlos a disposición de toda la comunidad científica mediante su incorporación a la cartera de servicios de la Plataforma de Biomodelos y Biobancos del Instituto de Salud Carlos III.

Por otra parte, las vías de señalización que hemos descubierto en los estudios de PDX podrán abrirse camino en un futuro como posibles dianas terapéuticas o biomarcadores pronósticos para los pacientes de tumores renales de célula clara.

4. Bibliografía científica generada

1. Pahuja A, Goux Corredera I, Moya-Rull D, Garreta E, Montserrat N. *Engineering physiological environments to advance kidney organoid models from human pluripotent stem cells.* Curr Opin Cell Biol. 2024, 86:102306. doi: 10.1016/j.ceb.2023.102306.
2. Nauryzgaliyeva Z, Goux Corredera I, Garreta E, Montserrat N. *Harnessing mechanobiology for kidney organoid research.* Front Cell Dev Biol. 2023, 11:1273923. doi: 10.3389/fcell.2023.1273923. eCollection 2023.
3. Garreta E, Moya-Rull D, Stanifer ML, Monteil V, Prado P, Marco A, Tarantino C, Gallo M, Jonsson G, Hagelkruys A, Mirazimi A, Boulant S, Penninger JM, Montserrat N. *Protocol for SARS-CoV-2 infection of kidney organoids derived from human pluripotent stem cells.* STAR Protoc. 2022, 3(4):101872. doi: 10.1016/j.xpro.2022.101872.

4. Safi W, Marco A, Moya D, Prado P, Garreta E, Montserrat N.

Assessing kidney development and disease using kidney organoids and CRISPR engineering.

Front Cell Dev Biol. 2022, 10:948395. doi: 10.3389/fcell.2022.948395. eCollection 2022.

5. Peix F, Casanovas O.

Promalignant effects of antiangiogenics in the tumor microenvironment.

Semin. Cancer Biol. 2022, S1044-579X(22)00058-X.

doi: 10.1016/j.semcancer.2022.03.003.

6. Moserle L, Pons R, Martínez-Lozano M, Jiménez-Valerio GA, Vidal A, Suárez C, Trilla E, Jiménez J, de Torres I, Carles J, Senserrich J, Aguilar S, Palomero L, Amadori A, Casanovas O.

Kidney cancer PDOXs reveal patient-specific pro-malignant effects of antiangiogenics and its molecular traits.

EMBO Mol Med. 2020, 12(12):e11889. doi: 10.15252/emmm.201911889.