



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

LA INHIBICIÓN DE DYRK1A COMO ESTRATEGIA PARA REMODELAR EL ESTROMA TUMORAL Y SENSIBILIZAR LA INMUNOTERAPIA BASADA EN INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO EN CÁNCER DE PÁNCREAS

Dra. Cristina Fillat Fonts

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

Dra. Susana de la Luna Gargantilla

CRG Centre de Regulació Genòmica

1. Resumen y resultados

El adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC, por su sigla en inglés) es la forma más común de cáncer de páncreas. Los tumores de páncreas son muy agresivos y se caracterizan por una intensa reacción desmoplástica. La relación entre el microentorno reactivo del tumor y la célula maligna define un ambiente inmunosupresor que se correlaciona con progresión tumoral y con baja respuesta a la inmunoterapia. Nuestros grupos demostraron que la quinasa DYRK1A tiene un papel protumorigéno en el PDAC, ya que promueve la señalización en la célula maligna a través de los receptores c-MET y EGFR. En este trabajo hemos estudiado el papel de DYRK1A en los fibroblastos asociados a tumor (CAF) y hemos investigado los efectos de la inhibición de DYRK1A en células malignas o CAF sobre el microentorno tumoral.

Hemos observado que DYRK1A tiene un papel relevante en la migración de CAF, ya que su inhibición, ya sea por medios genéticos o farmacológicos, reduce la migración de los CAF. La reducción de la expresión de DYRK1A en CAF provoca un conjunto de alteraciones transcriptómicas y afecta vías importantes, como la señalización por TGF- β o la biosíntesis de colágenos, entre otras. También se observa una reducción en la capacidad contráctil de los CAF, que podría atribuirse a la reducción de su elasticidad como confirman los experimentos de microscopía de fuerza atómica. En conjunto, creemos que la inhibición de DYRK1A en los CAF estaría provocando cambios en el citoesqueleto celular que le conferirían un fenotipo más miofibroblástico, con actividad de retención tumoral. Además, la inhibición de DYRK1A en los CAF reduce el fenotipo migrador de las células cancerosas, lo que sugiere que DYRK1A estaría regulando factores solubles producidos por los CAF que participan en este proceso.

La manipulación de los niveles de DYRK1A, tanto en las líneas celulares de cáncer de PDAC como en los CAF, ha revelado su influencia en la expresión de proteínas de matriz extracelular como colágenos y proteoglicanos, factores secretados como citoquinas y factores de crecimiento y receptores de factores de crecimiento presentes en el entorno extracelular. En particular, varias de las proteínas desreguladas identificadas en ambos tipos de células se han implicado en la modulación del microambiente del tumor del PDAC. Entre las proteínas identificadas en el secretoma dependiente de DYRK1A, hemos podido validar la secreción disminuida de algunas citoquinas proinflamatorias tanto en células malignas como en los CAF, que

contribuirían a reducir el entorno inmunosupresor del tumor. Las alteraciones en estas proteínas podrían explicar algunos de los fenotipos celulares paracrinos observados, como es la reducción en la migración de macrófagos como consecuencia de la inhibición de DYRK1A en células malignas. Por otra parte, la incapacidad de formar organoides tumorales o de impedir su crecimiento en condiciones de cocultivo con medio condicionado de CAF con DYRK1A inhibido podría relacionarse con el papel de alguna de las citoquinas en el mantenimiento del fenotipo de célula madre tumoral.

Además, también hemos podido demostrar un efecto sinérgico de la inhibición de DYRK1A y algunos de los quimioterápicos usados actualmente en la clínica para el PDAC, lo que refuerza sus efectos antitumorales. Por otro lado, durante el estudio de este proyecto hemos identificado una nueva proteína que formaría complejos con las proteínas DYRK1 y regularía la dinámica de la formación de microtúbulos en células de cáncer de páncreas.

2. Relevancia y posibles implicaciones futuras

- Inhibir DYRK1A podría **mitigar las metástasis**. La reducción de la migración de los CAF en respuesta a la inhibición de DYRK1A podría mitigar el comportamiento metastásico de las células cancerosas de páncreas. Además, el hecho de que la migración de las células tumorales se vea también reducida en condiciones de cultivo con medio condicionado de los CAF con DYRK1A inhibido sugiere la participación de DYRK1A en el fenotipo metastásico.
- Inhibir DYRK1A **modularía la progresión del PDAC**, ya que actuaría sobre el microambiente del tumor.
- Inhibir DYRK1A **reduciría el entorno inmunosupresor** del tumor.
- Inhibir DYRK1A provoca un efecto **sinérgico con algunos de los tratamientos** quimioterápicos actuales y podría contribuir a una mejora en la inmunoterapia.
- DYRK1A podría ser una buena **diana terapéutica para el PDAC**.

4. Bibliografía científica generada

Pascual-Sabater S, Raimondi G, Mato-Berciano A, Vaquero EC, Ausania F, Fillat C.
Preclinical testing of oncolytic adenovirus sensitivity in patient-derived tumor organoids.
STAR Protoc. 2(4):101017 (2021).

Varhadi S, de la Luna S.
Exploring the role of DYRK1 kinases in the tumour microenvironment of pancreatic cancer.
XV CRG PhD Symposium, Barcelona, 25-26 de noviembre de 2021. Presentación oral.

Pascual-Sabater S, Varhadi, S, de la Luna S, Fillat C.
DYRK1A impacts the pancreatic tumor microenvironment by modulating cancer associated fibroblasts properties.
DYRK1A, Related Kinases and Human Disease Conference, Saint-Malo (Francia), 22-26 de noviembre de 2022. Presentación oral.

Balbastre B, Varhadi S, Aguilera I, Raya A, de la Luna S.
Characterizing DYRKs' proximity-dependent interactomes.
DYRK1A, Related Kinases and Human Disease Conference, Saint-Malo (Francia), 22-26 de noviembre de 2022. Presentación oral.

Pascual-Sabater S, Varhadi, S, Arcas-Márquez S, Di vona C, Sauri T, Gines A, Ausania F, Vaquero EC, de la Luna S, Fillat C.
DYRK1A inhibition as a therapeutic strategy in pancreatic ductal adenocarcinoma.
International Cancer Science Congress. Palermo (Italia), 5-7 de octubre de 2023.
Presentación invitada.

Pascual-Sabater S, Varhadi, S, de la Luna S, Fillat C.
Exploring novel therapeutics for pancreatic cancer.
Universidade de Minho. Portugal, 27 de abril de 2023. Presentación invitada.