



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

IDENTIFICACIÓ DE NOVES DIANES TERAPÈUTIQUES I BIOMARCADORS DE PROGRESSIÓ DEL CÀNCER DE RONYÓ A TRAVÉS DE MODELS ORGANOIDES I XENOEMPELTS GENÈTICAMENT DISSENYATS PER 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. Resum

Basant-nos en la nostra pròpia experiència i en els estudis d'última generació, vam postular que els organoides renals derivats de cèl·lules mare pluripotents humanes (hPSC) editades per CRISPR/Cas9 proporcionarien un sistema ideal per modelar la progressió dels tumors renals de cèl·lula clara i la formació de metàstasis. Aprofitant el nostre enfocament multidisciplinari amb equips bàsics i clínics, hem utilitzat organoides de ronyó genèticament modificats amb tecnologia CRISPR per identificar noves dianes i biomarcadors de progressió del càncer renal de cèl·lula clara en organoides isogènics i els seus models de xenoempelt derivats.

A més, el projecte ha demostrat la utilitat dels models d'organoides renals del càncer renal de cèl·lula clara per recapitular els primers passos d'aquesta malaltia cruent a causa de la interrupció del VHL com a defectes en la generació d'endoteli i en la reprogramació metabòlica. D'altra banda, amb els models de xenoempelt (PDX) hem pogut determinar certes vies de senyalització com a possibles dianes terapèutiques i/o biomarcadors pronòstics, per a la consegüent validació clínica amb una sèrie de pacients amb càncer renal de cèl·lula clara.

2. Resultats

1. Hem descobert que els organoides renals derivats d'hPSC genèticament modificats per CRISPR/Cas9 proporcionen un sistema ideal per modelar la progressió dels tumors renals de cèl·lula clara.
2. Es poden utilitzar models d'organoides renals genèticament modificats per recapitular els primers passos dels tumors renals a causa de la interrupció del gen VHL com a defectes en la generació d'endoteli i en la reprogramació metabòlica.
3. Els organoides renals genèticament modificats (VHL ko) no formen tumors francs en models *in vivo* d'injecció intrarenal (ortotòpics). Per això, altres modificacions genètiques seran necessàries per generar la transformació cel·lular completa i el creixement tumoral maligne.
4. Amb l'ús de PDX hem pogut determinar certes vies de senyalització com a possibles dianes terapèutiques o biomarcadors pronòstics, tot i que aquesta part de l'estudi encara no ha acabat del tot.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

La generació de models d'organoides renals de tumors de cèl·lula clara tindrà un impacte directe en les aplicacions de cribratge de fàrmacs. A més, en el marc del projecte també hem generat organoides primaris de pacients que poden ser de gran interès a l'hora de detectar possibles fàrmacs en pacients no responedors. Aquests models i les cèl·lules primàries es donaran d'alta al Biobanc de l'Hospital Clínic per posar-los a disposició de tota la comunitat científica mitjançant la seva incorporació a la cartera de serveis de la Plataforma de Biomodels i Biobancs de l'Institut de Salut Carlos III.

D'altra banda, les vies de senyalització que hem descobert en els estudis de PDX en un futur poden esdevenir possibles dianes terapèutiques o biomarcadors pronòstics per als pacients de tumors renals de cèl·lula clara.

4. Bibliografia 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. Nauryzgaliev 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.