



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

LA INHIBICIÓ DE DYRK1A COM A ESTRATÈGIA PER A REMODELAR L'ESTROMA TUMORAL I SENSIBILITZAR A LA IMMUNOTERÀPIA BASADA EN INHIBIDORS DE PUNT DE CONTROL IMMUNITARI EN CÀNCER DE PÀNCREES

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. Resum i resultats

El adenocarcinoma ductal de pàncrees (PDAC, per la sigla en anglès) és la forma més comuna de càncer de pàncrees. Els tumors de pàncrees són molt agressius i es caracteritzen per tenir una intensa reacció desmoplàstica. La relació entre el microentorn reactiu del tumor i la cèl·lula maligna defineix un ambient immunosupressor que es correlaciona amb progressió tumoral i baixa resposta a la immunoteràpia. Els nostres grups van demostrar que la quinasa DYRK1A té un paper protumorigen en el PDAC, per tant, promou la senyalització en la cèl·lula maligna a través dels receptors c-MET/EGFR. En aquest treball hem estudiat el paper de DYRK1A en els fibroblasts associats a tumor (CAF) i hem investigat els efectes de la inhibició de DYRK1A en cèl·lula maligna i/o CAF sobre el microentorn tumoral.

Hem pogut observar que DYRK1A té un paper rellevant en la migració de CAF, ja que la seva inhibició, ja sigui per mitjans genètics o farmacològics, perjudica la migració dels CAF. La reducció de l'expressió de DYRK1A en CAF provoca un conjunt d'alteracions transcriptòmiques que afecta vies importants, com les regulades per TGF- β o la biosíntesi de col·làgens, entre d'altres. També s'observa una reducció en la capacitat contràctil dels CAF, la qual es podria atribuir a una reducció de la seva elasticitat, tal com confirmen els experiments de microscòpia de força atòmica. En conjunt, creiem que la inhibició de DYRK1A en CAF estaria provocant canvis en el citoesquelet cel·lular que li conferirien un fenotip més miofibroblàstic amb activitat de retenció tumoral. A més a més, la inhibició de DYRK1A en CAF redueix el fenotip migrador de les cèl·lules canceroses, cosa que suggereix que DYRK1A estaria regulant factors solubles produïts per CAF que participen en aquest procés.

La manipulació dels nivells de DYRK1A en línies cel·lulars de càncer de PDAC i CAF ha revelat la seva influència en l'expressió de proteïnes de matriu extracel·lular com col·làgens i proteoglicans, factors secretats com citocines i factors de creixement i receptors de factors de creixement presents en l'entorn extracel·lular. En particular, diverses proteïnes desregulades identificades en ambdós tipus de cèl·lules s'han implicat en la modulació del microambient del tumor PDAC. Entre les proteïnes identificades en el secretoma, hem pogut validar una secreció disminuïda d'algunes citocines proinflamàtòries tant des de les cèl·lules malignes com des dels CAF que contribuirien a reduir l'entorn immunosupressor del tumor. Les alteracions en aquestes

proteïnes podrien explicar alguns dels fenotips cel·lulars paracrins observats, com ara la reducció en la migració de macròfags com a conseqüència de la inhibició de DYRK1A en cèl·lules malignes. D'altra banda, la incapacitat de formar organoides tumorals o d'impedir-ne el creixement en condicions de cocultiu amb CAF amb DYRK1A inhibit es podria relacionar amb el paper d'alguna d'aquestes citocines en el manteniment del fenotip cèl·lula mare tumoral.

A més a més, també hem pogut demostrar un efecte sinèrgic de la inhibició de DYRK1A i alguns dels quimioteràpics utilitzats actualment en la clínica per al tractament del PDAC, cosa que en reforça els efectes anticancerígens. D'altra banda, durant l'estudi d'aquest projecte hem identificat una nova proteïna, que formaria complexos amb les proteïnes DYRK1 i regularia la dinàmica de la formació dels microtúbuls en les cèl·lules del càncer de pàncrees.

2. Rellevància i possibles implicacions futures

- Inhibir DYRK1A **podria mitigar les metàstasis**. La reducció de la migració dels CAF després de la inhibició de DYRK1A podria mitigar el comportament metastàtic de les cèl·lules canceroses de pàncrees. A més a més, el fet que la migració de les cèl·lules tumorals es vegi també reduïda en presència del secretoma de cèl·lules CAF amb DYRK1A inhibit suggereix la participació de DYRK1A en el procés metastàtic.
- Inhibir DYRK1A **modularia la progressió del PDAC**, ja que actuaria sobre el **microambient del tumor**.
- Inhibir DYRK1A **reduiria l'entorn immunosupressor del tumor**.
- Inhibir DYRK1A provoca un **efecte sinèrgic amb alguns dels tractaments** quimioteràpics actuals i podria contribuir a una millora en la immunoteràpia.
- En resum, DYRK1A podria ser una **bona diana terapèutica per al PDAC**.

4. Bibliografia 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 novembre del 2021. Presentació 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 (França), 22-26 de novembre del 2022. Presentació 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 (França), 22-26 de novembre del 2022. Presentació 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. Palerm (Itàlia), 5-7 d'octubre del 2023.

Presentació convidada.

Pascual-Sabater S, Varhadi, S, de la Luna S, Fillat C.

Exploring novel therapeutics for pancreatic cancer.

Universitat de Minho. Portugal, 27 d'abril del 2023. Presentació convidada.