



# RESULTATS

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA  
CÀNCER

## VALIDACIÓ DELS CANALS DE CALCI COM A DIANES TERAPÈUTIQUES CONTRA EL GLIOBLASTOMA PRIMARI I RECURRENT

**Dr. Carles Cantí Nicolàs**

IRBLI Institut de Recerca Biomèdica de Lleida

**Dra. Marta Maria Alonso Roldán**

Clínica Universitaria de Navarra - Universidad de Navarra

---

### Quin era l'objectiu del projecte?

Analitzar l'expressió de diferents tipus de canals de calci dependents de voltatge (així com les seves subunitats auxiliars) en cèl·lules de GBM (cultius primaris, primaris radioresistents i línies cel·lulars). D'aquesta forma, preteníem definir noves dianes terapèutiques sobre les quals existeix una àmplia farmacologia desenvolupada als àmbits neurològic i cardiovascular. Seguidament, proposàvem inhibir farmacològicament els canals expressats per les cèl·lules de GBM per determinar els seus efectes sobre processos homeostàtics com la UPR i l'autofàgia. Per últim, plantejàvem analitzar l'efecte sobre el creixement tumoral del silenciament gènic o farmacològic d'aquests canals en models preclínics de GBM.

### Què ha descobert?

Hem descobert que les cèl·lules de GBM expressen canals de les famílies Cav1, Cav2 i Cav3 així com subunitats auxiliars beta i alpha2delta. Addicionalment, hem vist que les isoformes Ca2.1 i Cav3.1 formen tàndems funcionals amb dos tipus de canals de potassi dependents de calci expressats a les cèl·lules de GBM: KCa1.1 i KCa3.1. També hem vist que els inhibidors farmacològics dels canals de la família Cav1 o Cav3 no

alteren la viabilitat dels cultius, amb l' excepció dels derivats de la tetralina, els anàlegs mibefradil i NNC-55-0396, que ho fan de forma "inespecífica" (és a dir, actuant sobre dianes moleculars altres i no pas els canals). Malgrat que la seva toxicitat no sigui deguda al bloqueig dels canals, hem descobert que aquests compostos indueixen a una mort massiva depenent de la via IRE1a de la resposta UPR i de la disrupció del procés autofàgic en cèl·lules en cultiu. Addicionalment, els experiments in vivo indiquen per un costat que NNC-55-0396 augmenta moderament la supervivència dels ratolins amb GBM, que presenten uns tumors amb una infiltració de macròfags. Per l'altre, els experiments utilitzant el model de GBM *Drosophila melanogaster* demostren que els canals  $\alpha 1T$ , ortòleg de la família Cav3, i Slo, ortòleg de KCa1.1, tenen un paper clau en la proliferació de les cèl·lules de GBM.

### **Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?**

Els nostres resultats demostren que canals de calci de tipus T (família Cav3) tenen un paper rellevant en la fisiologia tumoral i els confirmen com a dianes d'acció gènica o farmacològica contra el GBM, juntament amb altres canals (de potassi dependents de calci) amb els quals formen tandems funcionals. Addicionalment, les nostres dades demostren que la citotoxicitat deguda a l'aplicació de bloquejadors farmacològics dels esmentats canals és a través d'un mecanisme inespecífic que involucra l'estrès de reticle endoplasmàtic i la macroautofàgia, desregulant dos mecanismes adaptatius clau per a la resistència tumoral.

Malgrat que l'aplicació clínica d'aquestes troballes no és immediata, el nostre treball contribueix a establir les bases de noves quimioteràpies encarades a reduir la resistència del GBM als tractaments actuals. Els resultats s'emmarquen en un camp emergent que pretén explotar la implicació de canals iònics i proteïnes associades per controlar el creixement d'aquest tumor cerebral.