



RESULTATS

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

Quin era l'objectiu del projecte?

Basant-nos en la nostra pròpia experiència i estudis d'última generació, hem postulat que els organoides renals derivats d'hPSC dissenyats per CRISPR/Cas9 proporcionen un sistema ideal per modelar la progressió dels tumors renals de cèl·lula clara i la formació de metàstasis. Aprofitant un enfocament multidisciplinari amb equips bàsics i clínics, hem utilitzat organoides de ronyó genèticament modificats per tecnologia CRISPR per a la identificació de noves dianes i biomarcadors de progressió de ccRCC en organoides isogènics i els seus models de xenoempelt derivats, i una validació clínica completa en dues sèries de pacients amb ccRCC.

Què ha 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.

- L'ús de 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.
- 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 transformació cel·lular completa i creixement tumoral maligne.
- Amb l'ús de PDX hem pogut determinar certes vies de senyalització com a possibles dianes terapèutiques i/o biomarcadors pronòstics, tot i que aquesta part de l'estudi encara no ha acabat completament.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

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, dins del projecte també hem generat organoides primaris de pacients que poden ser de gran interès a l'hora de detectar possibles fàrmacs en pacients que no responen. Aquests models així com 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 podran obrir camí en un futur com a possibles dianes terapèutiques i/o biomarcadors pronòstics per als pacients de tumors renals de cèl·lula clara.