



RESULTATS

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

COMPRENSIÓ DE LA MECANOTRANSDUCCIÓ MITJANÇADA PER YAP EN CÀNCER DE PÀNCREES

Dr. Pere Roca-Cusachs Soulere

IBEC Institut de Bioenginyeria de Catalunya

Dr. Miguel A. del Pozo Barriuso

Centre Nacional d'Investigacions Cardiovasculars Carlos III

Quin era l'objectiu del projecte?

Entendre els mecanismes pels quals el regulador transcripcional YAP respon a senyals mecàniques en càncer de pàncrees (adenocarcinoma pancreàtic ductal). El càncer de pàncrees, com la majoria de tumors sòlids, es caracteritza per un marcat enduriment del teixit, el qual promou la progressió del tumor. La senyalització mitjançant YAP és un dels principals elements que respon a aquest enduriment, i està també involucrada en la progressió del càncer de pàncrees. Tanmateix, els mecanismes pels quals YAP respon a força mecànica en aquest context no estan clars, i això és el que pretén estudiar el projecte.

Què ha descobert?

El treball combinat dels dos grups de recerca involucrats ha identificat diversos mecanismes pels quals YAP respon a estímuls mecànics. Per una banda, s'ha identificat que l'increment de rigidesa del teixit porta a un increment de forces aplicades al nucli, la qual cosa afecta el transport de molècules entre el nucli i el citoplasma. Aquest transport porta a la localització de YAP al nucli, concretament mitjançant la importina 7. Per altra banda, s'ha identificat un tipus nou de microestructura batejat com a "dolina", formada per la proteïna caveolina-1. Aquestes estructures també responen a

forces mecàniques, i contribueixen a fer entrar YAP al nucli. Finalment, s'han identificat també mecanismes pels quals es podria evitar la resposta de YAP, mitjançant la protecció mecànica del nucli. Un mecanisme seria la regulació del nucleoesquelet (mitjançant lamines), i l'altra l'adhesió a una matriu rica en laminina, que genera un citoesquelet rígid de queratina que protegeix el nucli.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Els resultats obtinguts pertanyen a l'àmbit de la ciència bàsica, i per tant no són immediatament aplicables en pacients. Tanmateix, obren la porta a diferents tipus d'aplicacions potencials. Primer, entendre com el transport nucli-citoplasma respon a forces ens permet de dissenyar un sistema de mecanotransducció sintètica artificial. Aquest sistema, actualment en desenvolupament al nostre laboratori, es podria utilitzar com a teràpia genètica, per revertir els efectes perniciosos de l'enduriment del teixit. Segon, la comprensió de com la protecció mecànica del nucli inhibeix YAP també podria permetre el desenvolupament de teràpies amb aquesta funció. Finalment, la identificació de la caveolina i de la importina 7 com a mitjancers de l'efecte de YAP també els identifiquen com a potencials dianes terapèutiques.