



Instituto de Investigación Sanitaria  
del Principado de Asturias

## **Título:** Modelos PDX y papel de los CAFs en el crecimiento tumoral

---

**Ponente:** Luis Barneo (Oncología Quirúrgica Hepatobiliopancreática)

**Tipo de Actividad:** Seminario de Investigación

**Fecha:** 21 de noviembre de 2018

**Hora:** 14:00h

**Lugar de Impartición:** Sala HUCA S2-006

**Número estimado de asistentes:** 40

### **Breve Resumen del contenido:**

El cáncer de páncreas se caracteriza histológicamente por rodearse de una densa reacción inflamatoria, denominada desmoplasia. Este área peritumoral está formada por una matriz extracelular, rica en fibras de colágeno, que embebe una gran variedad de células del tipo de macrófagos, polinucleares, linfocitos y fibroblastos, así como una red de capilares. A la reacción desmoplásica se le atribuye la quimio- y radioresistencia del cáncer de páncreas. Tradicionalmente se interpretaba la reacción inflamatoria peritumoral como una barrera defensiva contra la invasión tumoral, visión que ha cambiado en los últimos años al considerarse que la célula epitelial cancerosa interactúa con los fibroblastos de la reacción peritumoral facilitando el crecimiento tumoral y la invasión a distancia a través de la transición epitelio-mesénquima. A estos fibroblastos se les denomina en la literatura inglesa “cancer-associated fibroblasts” (CAFs). Nuestras investigaciones sobre la expresión de genes en el adenocarcinoma ductal de páncreas revelaron que uno de los genes más significativos en su sobreexpresión era el Col11A1, que codifica una proteína de la familia de los colágenos minor. Generamos un anticuerpo monoclonal específico para la forma inmadura de dicha proteína, anti-proCol11A1, que es específico para la especie humana y tiñe exclusivamente los fibroblastos peritumorales de los cánceres epiteliales, y no los fibroblastos de tejidos normales o con inflamación crónica (PLOS ONE 2013 e78327). En la actualidad estamos analizando el posible papel pronóstico de los CAFs en el cáncer de páncreas y de colon.

En un intento de simular la enfermedad humana en los animales para poder estudiar la historia natural, mecanismos moleculares implicados y respuestas a nuevos tratamientos, se



Instituto de Investigación Sanitaria  
del Principado de Asturias

han creado modelos animales de cáncer de páncreas. Los animales modificados genéticamente con este fin, los GEMM, pueden arrojar luz sobre el papel de diferentes genes en la aparición de la enfermedad y el papel en las metástasis. En uno de estos modelos se demostró que las metástasis del cáncer preceden a la formación del tumor primario (Cell 2012; 148:349), lo que estaría de acuerdo con la hipótesis de que desde el inicio el cáncer es una enfermedad sistémica, y por otro lado el hallazgo de metástasis en pacientes sin localizar el tumor primario confirmarían este supuesto. Otro modelo más utilizado por los investigadores para ensayar nuevos tratamientos es el xenotrasplante de células cancerosas en animales inmunodeprimidos, usualmente ratones SCID y variantes, ya sea en el órgano donde se da el tumor, xenotrasplante ortotópico, ya sea en otra región anatómica, como en el tejido subcutáneo, xenotrasplante heterotópico. Para los xenotrasplantes se pueden emplear células de líneas tumorales comerciales (Capan, HT29, etc) o rodajitas de muestras tumorales extraídas de los pacientes, los PDX (patient derived xenograft). Estas últimas tienen la ventaja de que el animal recibe todo el repertorio tumoral del paciente: tumor y reacción inflamatoria peritumoral.

Se han puesto muchas esperanzas en la medicina de precisión/personalizada en el tratamiento del cáncer. Simplificando, consistiría en conocer el repertorio específico de la expresión de genes de una muestra tumoral de un paciente, que en principio determinarían el comportamiento del tumor y aplicar un tratamiento único y específico para ese paciente según los datos obtenidos. Pero esta posibilidad ha sufrido un duro golpe al constatarse que los tumores presentan heterogeneidad intratumoral (NEJM 2012; 366:883. Scientific Am april 2016:24), que implica que los datos de expresión molecular, obtenidos de una zona del tumor son diferentes de los de otras zonas de ese mismo tumor por lo que el comportamiento del tumor no se puede determinar. Teniendo en cuenta esta dificultad, los PDX serían ideales para ensayar tratamientos personalizados: el tumor del paciente se trasplante a una serie de animales que serán tratados con diversos fármacos y el que mejor controle al tumor se podría aplicar al paciente (Chem Pharm Bull 2018; 66:225. J Clin Med 2018; 7:41) Sin embargo, su aplicación clínica no está exenta de dificultades: crecimiento lento del tumor, pases a otros animales para tener un número suficiente para los tratamientos, controles, costes, etc. Para salvar estos inconvenientes, hemos creado un nuevo modelo de xenotrasplante que consiste en implantar CAFs obtenidos de muestras frescas de cáncer de páncreas conjuntamente con células tumorales Capan. Este modelo es altamente agresivo, pues a las 3-4 semanas los ratones SCID presentan un gran tumor en el páncreas con metástasis hepáticas, por lo que se puede iniciar en ellos las nuevas terapias sin dilación.