



## LA EXPRESIÓN REDUCIDA DE CFTR EN CÉLULAS ESTRELLADAS ACELERA EL CRECIMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Raquel Ibáñez Ferrer<sup>1</sup>, Laura Campderrós Traver<sup>1</sup>, Jordi Barquinero Máñez<sup>2</sup>, Verónica Villagrasa<sup>3</sup>, Eva Cristina Vaquero Raya<sup>3,4</sup> y Xavier Molero Richard<sup>1,5,6</sup>

<sup>1</sup>Grup de Recerca en Patologia Pancreàtica Exocrina, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona. <sup>2</sup>Gene and Cell Therapy, VHIR, Vall d'Hebron Hospital Campus, Barcelona. <sup>3</sup>IDIBAPS, Barcelona. <sup>4</sup>Servei de Gastroenterologia, ICDMD, Hospital Clínic, Barcelona. <sup>5</sup>Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Arnau de Vilanova/Santa Maria, IRBLleida, Lleida. <sup>6</sup>Institut de Recerca Biomèdica de Lleida.

### Resumen

**Introducción:** Los pacientes con fibrosis quística (portadores de mutaciones graves en CFTR) tienen alto riesgo de desarrollar cáncer digestivo y tendencia a crecimiento tumoral acelerado, mejor demostrado en adenomas de colon. Las células estrelladas pancreáticas (CEP) forman parte del microambiente del cáncer de páncreas. Las CEP expresan CFTR, cuyos niveles de expresión están sujetos a regulación. La inyección subcutánea de células de cáncer de páncreas en ratones resulta en la formación de tumores más grandes si se acompañan de CEP. La contribución de CFTR al crecimiento tumoral no ha sido estudiada.

**Métodos:** Estudios *in vitro*: Se analizó mediante *droplet* digital PCR la expresión de CFTR en CEP incubadas con medio de cultivo control o con medio condicionado procedente de células de cáncer de páncreas de ratón KPC (K- Ras/p53 mutado). Se estudió la proliferación de células KPC en cocultivo con CEP de ratones control (*wild-type*) o con CEP procedentes de ratones con delección de un fragmento codificante de CFTR (CFTR-KO). Se analizaron los niveles de expresión de CFTR en líneas celulares de cáncer de páncreas humanas (MiaPaca2, Panc-1, Capan2, BxPC3) y murinas (KPC). Estudios *in vivo*: Se indujo la formación de tumores subcutáneos singénicos en ratones normales (no inmunodeprimidos) mediante inyección de células KPC + CEP control o inyección de células KPC + CEP CFTR-KO. El crecimiento tumoral se monitorizó durante 28 días, cuando se practicó un análisis radiómico, se pesaron los tumores y se procesaron para su estudio histológico.

**Resultados:** Estudios *in vitro*: El medio condicionado de células KPC redujo la expresión de CFTR en CEP en un 20% ( $\pm$  5%), lo que sabemos que se asocia a la adquisición de un fenotipo proinflamatorio y proliferativo en estas CEP. Además, células KPC cocultivadas con CEP-KO tuvieron un mayor ritmo de crecimiento que células KPC cocultivadas con CEP normales. Por otro lado, la expresión de CFTR en las líneas celulares de cáncer de páncreas se correlacionó de forma inversa a su diferenciación celular. Estudios *in vivo*: los tumores subcutáneos generados con KPC + CEP-KO alcanzaron un mayor volumen y peso final que los originados de KPC + CEP control. Los tumores con CEP CFTR-KO presentaron parámetros radiómicos asociados con agresividad tumoral (menor entropía, mayor energía, mayor aspereza) más marcados que los tumores con CEP normales, datos que se correlacionaron con su aspecto histológico.

**Conclusiones:** Las células de cáncer condicionan los niveles de expresión de CFTR en CEPs y favorecen su transformación proinflamatoria *in vitro*. La expresión de CFTR se asocia inversamente al grado de diferenciación de líneas celulares de cáncer de páncreas. La represión de CFTR en CEPs promueve el crecimiento tumoral *in vivo*. Los niveles de expresión de CFTR en células peritumorales colaboradoras (CEPs) y en células de cáncer tienen un impacto en el crecimiento, y quizás en la agresividad, del cáncer de páncreas.