

JAE-ICU-CC-23

Investigador responsable

Isabel Merida

imerida@cnb.csic.es**Centro de realización**

Centro Nacional de Biotecnología, Madrid

Las Diacilglicerol Quinasas en el control de la respuesta inmune frente al cáncer

Los linfocitos T requieren de la generación de diacilglicerol (DAG) para la activación de la ruta Ras/ERK en respuesta a antígenos a través del receptor de linfocitos T (TCR). Si esta activación no es suficientemente fuerte las células T adquieren un estado de hipoactivación caracterizado por la expresión de receptores negativos o “immune checkpoints”. Las DGKs, en particular las isoformas α y ζ , limitan la activación de Ras en linfocitos convirtiendo el DAG en ácido fosfatídico (PA). Estudios en modelos animales y tumores humanos han demostrado que la expresión de DGKs en los linfocitos infiltrantes de tumores (TILs) correlaciona con inhibición de la respuesta citotóxica. Estudios con ratones deficientes en estas isoformas por otro lado demuestra mayor actividad antitumoral en modelos de preclínicos. El microentorno tumoral no sólo favorece la expresión de DGKs en los TILs, sino que también favorece su expresión, en particular la de DGK α en el propio tumor. Estudios en tumores humanos sugieren que los tumores desarrollan una “adicción” por DGK α . El concepto de “adicción no oncogénica” se refiere a enzimas que, sin capacidad oncogénica intrínseca, contribuyen a la adquisición de fenotipos tumorales más resistentes, contribuyendo a la diferenciación hacia células madre cancerígenas (cancer stem cells en inglés).

Todos estos estudios sugieren una función dual para las DGKs, potenciando el fenotipo tumoral y limitando al mismo tiempo la respuesta inmune frente al tumor (Merida et al., Science Signaling 2017). Es por tanto de especial interés la estrategia terapéutica que supone el desarrollo de inhibidores selectivos de DGK, específicamente de DGK α y DGK ζ , debido a que a la vez que limitan la tolerancia generada por el tumor en células T, podrían interferir con la supervivencia y capacidad de invasión de las células cancerígenas.

El grupo de la Dra Mérida trabaja en la hipótesis de que manipular la expresión y/o actividad de DGK α y DGK ζ podría representar una estrategia terapéutica para combatir

tumores altamente malignos y para los que no existen tratamientos efectivos como el glioblastoma. Los resultados alcanzados hasta la fecha indican que esta estrategia podría ser eficiente no sólo limitando la capacidad de supervivencia e invasión tumoral, sino que también podría revigorizar la respuesta T citotóxica que resulta de la inmunosupresión tumoral. Además, y dado que la inhibición de DGKs se sitúa aguas abajo de la acción ejercida por los anticuerpos que bloquean puntos de control inmunológicos, la combinación de inhibir DGKs podría proporcionar efectos sinérgicos con otras inmunoterapias.

El proyecto que se oferta forma parte de las líneas principales de trabajo del laboratorio y se centra en investigar las consecuencias de silenciar/inhibir la actividad de DGK α y ζ en modelos preclínicos de cáncer. La exitosa consecución de los estudios y objetivos propuestos arrojará luz y generará conocimiento sobre la biología, mecanismo de acción y potencial terapéutico de las DGKs en el tratamiento de tumores altamente malignos resistentes a las inmunoterapias actuales y otras terapias anticancerígenas convencionales.