

GAS6 y FGFR4 como blancos terapéuticos novedosos en cáncer de páncreas

Alicia María Reveles-Espinoza¹, Rubiette Azucena Hernández Becerra², Laura Liliana José Ochoa², Ernesto Prado Montes de Oca³, Isaac Chairez Oria⁴, Iván de Jesús Salgado Ramos¹, Luis Joel Figueroa Yáñez⁵, Eduardo Padilla Camberos⁶, Alba Adriana Vallejo-Cardona^{2*}

¹Medical Robotics and Biosignals Laboratory, CIDETEC, IPN, Ciudad de México, México.

²Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica, CONAHCYT-CIATEJ, Guadalajara, Jalisco, México.

³LAMPER, Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica, CIATEJ, Guadalajara, Jalisco, México.

⁴Institute of Advanced Materials for Sustainable Manufacturing, Tecnológico de Monterrey, Guadalajara, Jalisco, México.

⁵Unidad de Biotecnología Industrial, CIATEJ, Zapopan, Jalisco, México.

⁶Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica, CIATEJ, Guadalajara, Jalisco, México.

* Autor de correspondencia: avallejo@ciatej.mx

Resumen

Palabras clave:

blancos terapéuticos,
cáncer de páncreas,
FGF19/FGFR4,
GAS6/TAM,
microambiente
tumoral, regulación
inmunológica.

El cáncer de páncreas presenta una de las tasas de supervivencia más bajas, debido a su difícil diagnóstico y tratamiento. Con el objetivo de identificar blancos terapéuticos candidatos que ayuden en su tratamiento, se realizó una búsqueda en bases de datos de proteínas involucradas en diferentes procesos relacionados con el cáncer de páncreas; así mismo, se analizó su papel en la respuesta inmune para comprender su comportamiento en el microambiente tumoral. Dos de las proteínas identificadas mediante el análisis fueron la Proteína 6 Específica de Detención del Crecimiento (GAS6) y el Receptor 4 del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR4), las cuales activan varias cascadas de señalización que influyen en los procesos del desarrollo y progresión del cáncer, así como en el microambiente tumoral. Además, en cáncer de páncreas se ha demostrado que su inhibición disminuye la proliferación celular, la invasión, el desarrollo tumoral y la metástasis. Debido a esto, GAS6 y FGFR4 resultan atractivas para el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer de páncreas.



Introducción

El cáncer de páncreas es uno de los cánceres más letales, a nivel mundial ocupa el séptimo lugar en mortalidad y el décimo segundo en incidencia con tasas de 4.5 y 4.9 casos por cada 100,000 personas (IARC & WHO, 2020b). En México, este cáncer se posiciona en el décimo lugar en mortalidad y el décimo quinto en incidencia, con tasas de 3.3 y 3.5 casos por cada 100,000 habitantes (IARC & WHO, 2020a). El diagnóstico oportuno y tratamiento de este cáncer es difícil debido a la falta de signos y síntomas en etapas tempranas, así como a la poca sensibilidad y especificidad de marcadores tumorales, además de la complejidad del microambiente tumoral y la diversidad de vías de señalización activadas en este (Kleeff *et al.*, 2016). Por lo que presenta una de las tasas de supervivencia más bajas en cinco años (12%) en Estados Unidos (Siegel *et al.*, 2023).

El microambiente tumoral del adenocarcinoma pancreático ductal (PDAC) consiste en un entorno heterogéneo en el que las células cancerosas interactúan con células del sistema inmune, fibroblastos, células estrelladas pancreáticas, vasos sanguíneos, matriz extracelular, así como con citocinas y factores de crecimiento. Este ambiente es importante para el tumor debido a que favorece su crecimiento, promueve la metástasis y la resistencia a la terapia, así como la evasión del sistema de inmunovigilancia (Feig *et al.*, 2012).

Con el objetivo de identificar posibles blancos terapéuticos para el cáncer de páncreas, en el presente trabajo se realizó una búsqueda de proteínas involucradas en procesos como la inflamación y la respuesta inmune relacionadas con este cáncer. Dos proteínas candidatas identificadas fueron GAS6 y FGFR4, las cuales participan en vías de señalización involucradas en el desarrollo y la progresión tumoral, así como en la modulación de la respuesta inmune en el microambiente tumoral. Estudios señalan que la inhibición de la vía GAS6/TAM (TYRO3-AXL-MER) podría contrarrestar sus efectos inmunosupresores en el microambiente tumoral (Recarte-Pelz, 2014; Wu *et al.*, 2018). También se ha observado que la eliminación del receptor AXL inhibe el crecimiento tumoral, mientras que la eliminación del receptor MER induce apoptosis (Wu *et al.*, 2018). En modelos *in vitro* e *in vivo* de cáncer de páncreas se ha encontrado que la inhibición de GAS6 produce un decremento en la supervivencia y la proliferación celular, así como una disminución en el desarrollo de metástasis (Bellomo *et al.*, 2022; Ireland *et al.*, 2020; Pilli *et al.*, 2020). Por otro lado, en estudios de cáncer de páncreas la inhibición de FGFR4 o de su ligando FGF19 *in vitro* o *in vivo* afectaron la proliferación, migración e invasión celular, y provocaron una disminución en el tamaño y la formación de estroma en los tumores (Chia *et al.*,



2023; Sasaki *et al.*, 2020). Por lo que GAS6 y FGFR4 han sido propuestos como blancos terapéuticos en este tipo de cáncer.

Criterios de Elegibilidad

Los datos para el análisis de las proteínas, así como las diferentes vías de señalización en las que participan y su papel en el cáncer de páncreas, se obtuvieron a partir de la búsqueda en artículos de revisión, ensayos clínicos, estudios de cohorte y meta-análisis de las palabras clave “cáncer de páncreas”, “neoplasia pancreática”, “GAS6”, “receptor AXL”, “FGFR4”, “respuesta inmune” y “microambiente tumoral” en bases de datos de artículos científicos y proteínas como PubMed, GeneCards, The Human Protein Atlas, The Cancer Genome Atlas Program (TCGA), Google Académico, Dimensions, OMIM, Ensembl y KEGG.

Resultados y Discusión

Proteína 6 Específica de Detención del Crecimiento (GAS6)

El gen GAS6 (Growth Arrest Specific 6) ha sido relacionado con la estimulación de la proliferación celular. Este gen se sobreexpresa en muchos tipos de cáncer y ha sido considerado un marcador de pronóstico adverso. Los niveles elevados de la proteína GAS6 se asocian con estados patológicos, como la enfermedad tromboembólica venosa, el lupus eritematoso sistémico, la insuficiencia renal crónica y la preeclampsia. Esta proteína se encuentra expresada en muchos tejidos, principalmente en corazón, endometrio, ovario, piel, pulmón, músculo y riñón; y en menor nivel, en páncreas, bazo, colon, hígado, cerebro, retina, entre otros (GeneCards, 2023a; THE_HUMAN_PROTEIN_ATLAS, 2023b).

La proteína GAS6 consta de 678 aminoácidos y es miembro de la familia de proteínas dependientes de la vitamina K. Esta proteína actúa como ligando de la subfamilia de receptores tirosina cinasa TYRO3-AXL-MER (TAM), teniendo mayor afinidad por el receptor AXL (Wu *et al.*, 2018). La vía GAS6/TAM activa varias cascadas de señalización que influyen de diferentes formas en el microambiente tumoral e inmunitario, dependiendo del receptor que participe (Figura 1).

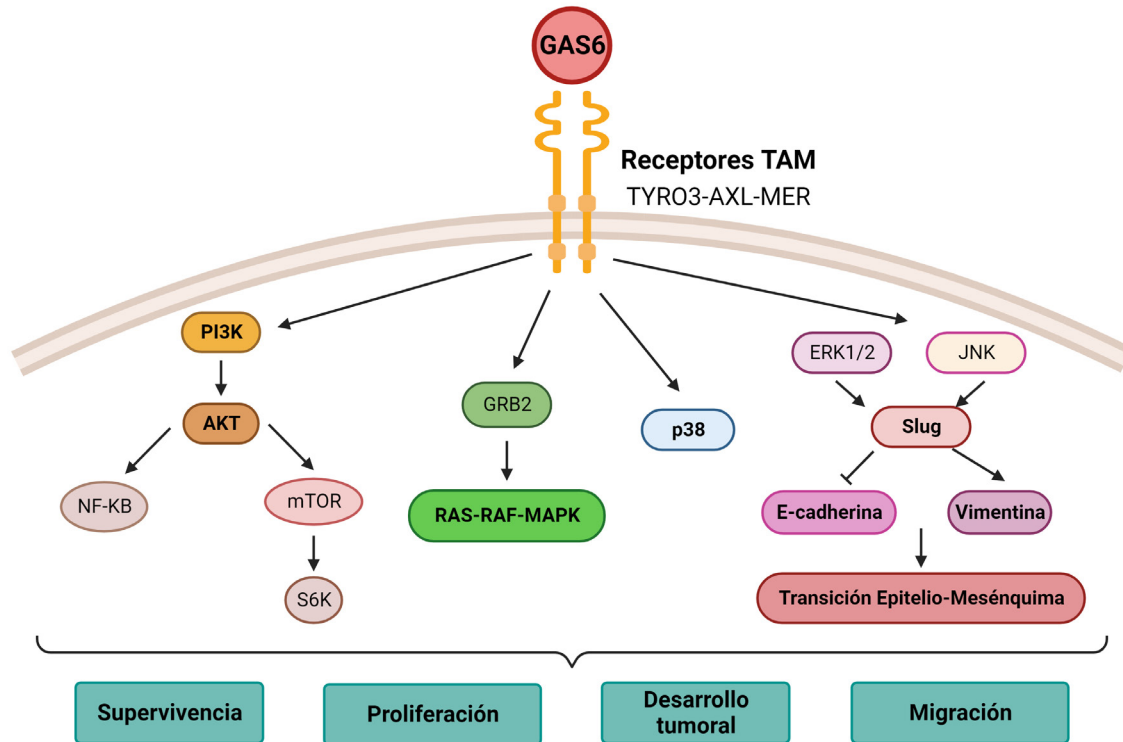


Figura 1. Vías de señalización activadas por GAS6/TAM. La interacción de GAS6 con los receptores de la superficie celular TYRO3, AXL y MER (TAM) induce cascadas de señalización como las de PI3K/AKT y de las MAPK (ERK1/2, p38 y JNK) que regulan procesos en la célula como la supervivencia, proliferación y migración, así como el desarrollo tumoral

La interacción de GAS6 con el receptor AXL favorece el crecimiento y la supervivencia de muchas células. Esta proteína induce la activación de vías como la de RAS/RAF/MEK/ERK, involucrada en la proliferación celular, y la de PI3K/AKT, que participa en la producción de citocinas y puede promover la supervivencia a través de la vía AKT/S6K (Antony & Huang, 2017) y la vía de PI3K/AKT fosforila al NF- κ B. Además, se ha observado que la vía de PI3K/AKT/mTOR y la de RAF/MAPK conducen al desarrollo tumoral. También, se sabe que AXL puede unirse a ACK1, gracias a Grb2, lo que induce procesos metastásicos y migración celular, así como la activación del receptor factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (Recarte-Pelz, 2014). Por otro lado, la unión de GAS6 con el receptor MER activa a Grb2 y río abajo a Ras y MEK1, aumentando la supervivencia y la expresión de ERK1/2. También puede activar al mitógeno p38, a través de MAPK1, y favorecer la supervivencia celular (Wu *et al.*, 2018).

GAS6 también participa en el proceso de metástasis. Esta proteína induce la disminución de E-cadherina y aumenta la expresión de vimentina, ambas características de la transición epitelio-mesénquima (EMT). Además, GAS6/AXL activa



la señalización de cinasas JNK y ERK1/2, lo que induce a Slug, cuya función es reprimir la transcripción de E-cadherina (Lee, Lee, & Kim, 2013).

La vía GAS6/TAM puede favorecer el microambiente tumoral mediante la modulación de la respuesta inmune. Fisiológicamente los receptores TAM se expresan principalmente en células mieloides del sistema inmunitario y su señalización es importante para mantener el equilibrio de la respuesta inmune, por ejemplo, regulando negativamente la inflamación (Rothlin *et al.*, 2015). Los receptores TAM se encuentran en las células presentadoras de antígenos (APC) tanto de sangre periférica como de bazo, timo y ganglios linfáticos, pero no en linfocitos sanguíneos ni en granulocitos (Xiao *et al.* 2021). Es importante mencionar que la señalización de TLR/IFN-1 induce la inflamación, pero a su vez promueve una regulación positiva de los TAM, los cuales inhiben dicha inflamación mediante la inhibición de TLR/IFN-1, de esta forma se evidencia la homeostasis que existe en estos mecanismos. Los receptores TAM llevan a cabo su función reguladora tras la activación de las CD, las cuales expresan dichos receptores, pero GAS6 no está presente sino hasta después del inicio de la respuesta adaptativa, para que una vez iniciada, la vía GAS6/TAM se active e inhiba la presentación de antígeno y la producción de citocinas (Rothlin *et al.*, 2015). Los TAM también están implicados en la fagocitosis, específicamente en la eliminación fagocítica de células apoptóticas y desechos, lo que evita la inflamación crónica. En un contexto tumoral, la vía GAS6/TAM se descontrola e inhibe el efecto inmunológico antitumoral. Los macrófagos intratumorales secretan a GAS6, probablemente estimulados por IL-10 y factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) presentes en el microambiente, y de esta forma GAS6 puede unirse a su receptor TAM en las células NK para evitar una respuesta inmunológica antitumoral, promoviendo la progresión del tumor (Rothlin *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2018).

Pilli y colaboradores (2020) demostraron que GAS6 incrementó la supervivencia y la proliferación de líneas celulares de cáncer de páncreas, mientras que la disminución de esta proteína inhibió dichos procesos. En estudios *in vitro* e *in vivo* de metástasis de cáncer de páncreas se observó que la activación del receptor AXL por GAS6 en las células tumorales remanentes indujo el crecimiento después del tratamiento quimioterapéutico con gemcitabina. Mientras que el bloqueo de la señalización GAS6/AXL con warfarina, un fármaco que bloquea la γ carboxilación dependiente de vitamina K necesaria para la función de GAS6, en combinación con gemcitabina inhibió el desarrollo de la metástasis (Bello-mo *et al.*, 2022). Asimismo, en un modelo de cáncer de páncreas en ratones se observó que el bloqueo de GAS6, con un anticuerpo neutralizante anti-GAS6 o



con warfarina, provocó una reversión parcial de la EMT en las células tumorales y un incremento de las células NK, induciendo una disminución en la metástasis del cáncer de páncreas (Ireland *et al.*, 2020).

La proteína GAS6 se relaciona con varias proteínas que participan en diferentes procesos involucrados en el desarrollo y la progresión tumoral, tales como PLCG1, C1-TEN, SOCS-1, ACK1, PINCH1, entre otras (Figura 2). En la Tabla 1 se describen las funciones de algunas de estas proteínas y su asociación con el cáncer.

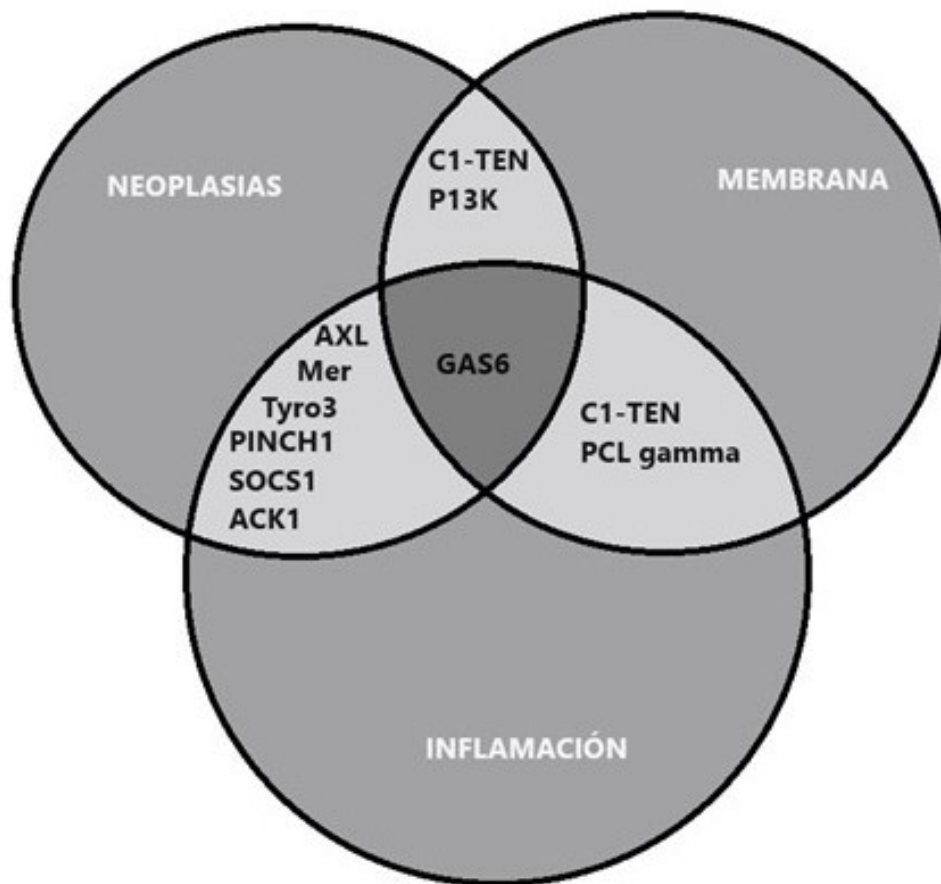


Figura 2. Interacción de GAS6 con proteínas involucradas participan en neoplasias, inflamación y metabolismo de lípidos



Tabla 1. Proteínas relacionadas con GAS6

Proteínas	Características	Asociación con cáncer	Fuentes
<p>PLCG1</p> <p>Gen: Fosfolipasa C gamma 1</p> <p>Ubicación: Citoplasma</p>	<p>Cataliza la formación de inositol 1,4,5-trifosfato y diacilglicerol a partir de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato. Importante en la transducción intracelular de activadores de tirosina quinasa mediados por receptores.</p>	<p>Involucrada en el proceso de tumorigénesis, proliferación, migración e invasión.</p>	<p>(GeneCards, 2023b; Jang <i>et al.</i>, 2018)</p>
<p>C1-TEN Tensina 2</p> <p>Gen: TNS2</p> <p>Ubicación: Citoplasma y membrana, principalmente en células endoteliales.</p>	<p>Molécula de adhesión focal, se une a los filamentos de actina y participa en las vías de señalización. Regula la motilidad celular y la proliferación.</p>	<p>Desempeña un papel en la progresión de afecciones patológicas como la diabetes y el cáncer.</p>	<p>(GeneCards, 2023c; THE_HUMAN_PROTEIN_ATLAS, 2023e)</p>
<p>SOCS-1 Supresor de la señalización de citocinas 1</p> <p>Gen: SOCS1</p> <p>Ubicación: Nucleoplasma</p>	<p>La expresión de este gen puede ser inducida por un subconjunto de citocinas, incluidas IL2, IL3, eritropoyetina, CSF2/GM-CSF e IFN-gamma. Regula negativamente la señalización de citocinas.</p>	<p>Marcador pronóstico en cáncer renal (desfavorable) y cáncer de cabeza y cuello (favorable). Puede desempeñar un papel fundamental en la inflamación, así como en el desarrollo y la progresión del cáncer.</p>	<p>(Inagaki-Ohara, Kondo, Ito, & Yoshimura, 2013)</p>
<p>ACK1 Cinasa 1 CDC42 activada</p> <p>Gen: TNK2</p> <p>Ubicación: Membrana plasmática y vesículas</p>	<p>Participa en la propagación, migración, supervivencia, crecimiento y proliferación celular. Involucrada en el tráfico y la endocitosis mediada por clatrina.</p>	<p>Confiere propiedades metastásicas a las células cancerosas y promueve el crecimiento tumoral.</p>	<p>(THE_HUMAN_PROTEIN_ATLAS, 2023d)</p>
<p>PINCH1 Proteína 1 que contiene dominio LIM y tipo antígeno de células senescentes</p> <p>Gen: LIMS1</p> <p>Ubicación: Citoplasma</p>	<p>Participa en la regulación de supervivencia, proliferación, adhesión y diferenciación celular.</p>	<p>Su expresión se eleva en PDAC y se ha asociado a peor pronóstico. Contribuye a la resistencia a la apoptosis en las células cancerosas.</p>	<p>(Dessen, 2007; THE_HUMAN_PROTEIN_ATLAS, 2023c)</p>



Receptor 4 del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR4)

Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y sus receptores (FGFR) tienen un papel fundamental en múltiples vías de señalización y participan en procesos celulares, como la proliferación, diferenciación, supervivencia y migración; asimismo, tienen funciones endocrinas, en el metabolismo de algunas moléculas homeostáticas, en la reparación de heridas, la angiogénesis, incluyendo procesos patológicos como la invasión y la metástasis, ya que están relacionados con la tumorigénesis y la progresión del cáncer (Babina & Turner, 2017; Rubio-Vargas, Alcázar, & Francis-Turner, 2019). Además, los fibroblastos asociados al cáncer (CAF) juegan un papel importante en el microambiente tumoral ya que presentan diversas funciones, entre ellas la inmunidad antitumoral y procesos inflamatorios (Babina & Turner, 2017).

La señalización FGF/FGFR ha sido de interés para la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas dado que su desregulación induce procesos de oncogénesis y progresión tumoral (Kang *et al.*, 2019). Una de estas vías es la de FGF19/FGFR4, pues FGFR4 ha sido encontrado sobreexpresado en diferentes tumores sólidos, como el carcinoma hepatocelular, rhabdomyosarcoma, cáncer de mama, carcinoma de células escamosas orofaríngeas, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, así como en el cáncer de páncreas (Liu *et al.*, 2020). En este último, se ha encontrado que FGFR4, asociado a los CAF, puede promover la proliferación, migración y la supervivencia celular con la inhibición de la apoptosis, relacionándose con la infiltración inmune, por lo que puede ser considerado un oncogén. FGFR4 se ha encontrado sobreexpresado en la neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) avanzada y en el PDAC, en comparación con el páncreas normal o un PanIN de bajo grado (Lu *et al.*, 2022). Por otro lado, se ha observado que una disminución en la expresión de FGFR4 puede promover un comportamiento maligno en el PDAC, ya que en el subtipo basal/escamoso, que es el más agresivo, la transcripción de FGFR4 se encontró regulada a la baja por mecanismos epigenéticos siendo alrededor de un 15% menor que en el subtipo clásico (D'Agosto *et al.*, 2022). En tejidos de PDAC humano, FGFR4 se ha encontrado sobreexpresado en la mitad de los casos y su sobreexpresión correlacionó con un tamaño mayor del tumor primario y etapas más avanzadas del cáncer. FGFR4 también se ha observado incrementado en algunas líneas celulares de PDAC. En éstas la inhibición de la señalización FGF19/FGFR4 con BLU9931, un inhibidor selectivo de FGFR4, provocó una disminución en la proliferación y la invasión, así como la inducción de un estado de senescencia que permitió su eliminación con la droga senolítica quercetina (Sasaki *et al.*, 2020). Los niveles



de FGF19 se han encontrado más elevados en líneas celulares metastásicas de PDAC en comparación con células derivadas de un tumor primario localizado. En estas líneas celulares la inhibición de FGF19 por silenciamiento génico o del receptor FGFR4 con el fármaco BLU9931 disminuyó su proliferación, migración e invasión. Además, en modelos de PDAC en ratones esta inhibición de FGF19 o de FGFR4 provocó un decremento en el tamaño, en la formación de estroma fibrótico y en los CAF en los tumores (Chia *et al.*, 2023).

FGFR4 es un receptor de la familia FGFR y tiene como ligando a FGF19, aunque su señalización puede ser independiente de unión de los FGF. FGFR4 tiene un papel importante en el desarrollo embrionario, la proliferación, diferenciación y migración celular, el metabolismo de los lípidos y la biosíntesis de ácidos biliares; además, participa en la captación de glucosa, el metabolismo de la vitamina D, la homeostasis del fósforo, entre otras funciones. Su estructura consta de 3 dominios extracelulares similares a inmunoglobulinas, una región hidrofóbica que atraviesa la membrana y un dominio citoplasmático que es el dominio tirosina quinasa (Liu *et al.*, 2020; THE_HUMAN_PROTEIN_ATLAS, 2023a).

La familia de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) está conformada por 22 miembros codificados por diversos genes. Los FGF presentan un dominio de unión al sulfato de heparina y dominios de unión al FGFR. Sin embargo, los miembros de la subfamilia de FGF19 (FGF19-2-23) no se unen al proteoglicano de sulfato de heparina, sino que tienen afinidad por el FGFR y su correceptor Klotho (KLB), una proteína transmembrana que estabiliza o media la señalización del complejo FGF19/FGFR4 (Liu *et al.*, 2020). El FGF19 tiene una señalización endocrina y el complejo FGFR4-KLB se ha encontrado en hepatocitos, páncreas y tejido adiposo (Liu *et al.*, 2020; Peláez-García, Barderas, & Casal, 2012). Además, la regulación negativa de KLB, inducida por hipermetilación del promotor, se ha observado frecuentemente en cáncer de páncreas (Liu *et al.*, 2020).

La señalización de FGF19/FGFR4 se ha visto en muchos cánceres, principalmente en el carcinoma hepatocelular; sin embargo, en el cáncer de páncreas apenas se presenta como un potencial blanco terapéutico cuyo bloqueo podría mejorar la respuesta a los tratamientos e impedir la quimioresistencia, por lo que es de interés dilucidar los mecanismos de las vías activadas, pues la activación aberrante del FGFR4 contribuye al microambiente tumoral y a la carcinogénesis. De manera fisiológica, la unión FGF19/FGFR4 activa múltiples vías de señalización río abajo como PI3K-AKT, RAS-RAF-MAPK, JAK/STAT y EMT, las cuales en un microambiente tumoral podrían contribuir a la tumorigénesis (Figuras 3 y 4) (Liu *et al.*, 2020).

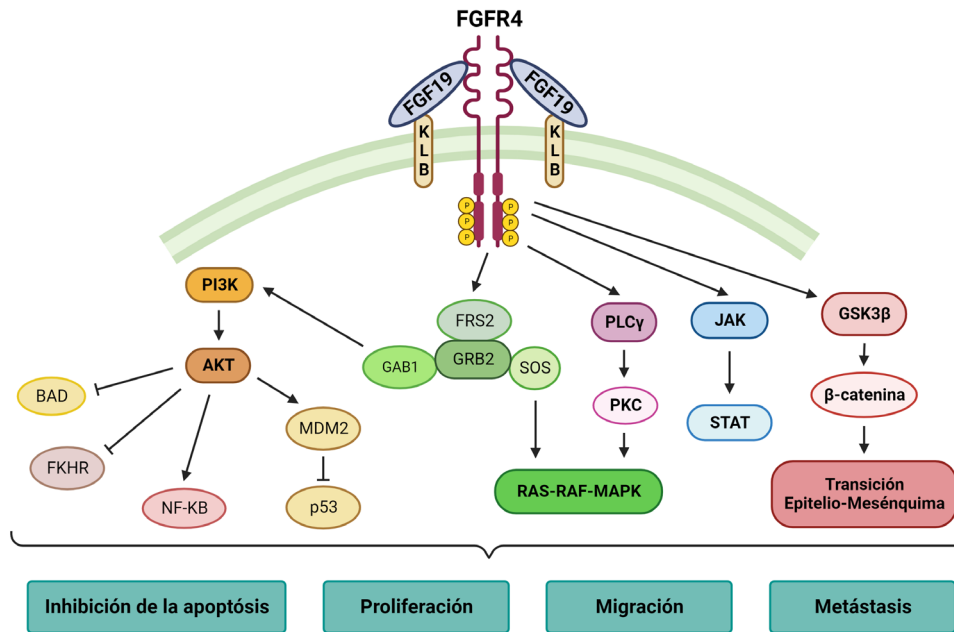


Figura 3. Vías de señalización activadas por FGF19/FGFR4. FGF19 interacciona con el receptor de superficie celular FGFR4 y el correceptor KLB activando cascadas de señalización río abajo como PI3K/AKT, MAPK, JAKs/STATs y la transición epitelio-mesénquima para regular la apoptosis, proliferación, migración y metástasis en las células

La desregulación de la vía PI3K-AKT está presente en muchos cánceres debido a una actividad incrementada de proteínas río arriba de PI3K o a mutaciones del gen que codifica su subunidad catalítica. PI3K participa en la regulación de una gran variedad de procesos fisiológicos en prácticamente todos los tejidos, lo que dificulta el desarrollo de inhibidores de PI3K específicos para el tratamiento del cáncer (Fruman *et al.*, 2017). Cuando se activa FGFR4 y la señal llega a su dominio tirosina quinasa (RTK) provoca la autofosforilación de residuos de tirosina en la región citoplasmática del receptor, lo que induce la activación de PI3K. El efector de PI3K es AKT, la cual induce la inactivación de varios factores proapoptóticos como BAD, procaspasa 9 y factores de transcripción como forkhead transcription factor FOXO1 (FKHR) (Rascio *et al.*, 2021). AKT también provoca la translocación de NF- κ B al núcleo, en donde este inicia la transcripción de genes antiapoptóticos. Además, AKT también favorece la supervivencia de las células al regular negativamente al gen supresor de tumor p53 mediante la fosforilación directa de MDM2, lo que resulta en la incapacidad de transcripción de genes apoptóticos. La vía de PI3K/AKT se encuentra en estado activo de forma permanente y en condiciones desfavorables para la célula durante la carcinogénesis (Fruman *et al.*, 2017; Rascio *et al.*, 2021).



La vía RAS/RAF/MAPK frecuentemente se encuentra desregulada en el cáncer, alterando la proliferación, migración, supervivencia y apoptosis. FGFR4 activo recluta y fosforila a la proteína específica intracelular FGFR-sustrato-2 (FRS2), la cual interacciona con las proteínas adaptadoras GRB2 y SOS, activando enseguida a la vía RAS/RAF/MAPK. Asimismo, GRB2 se une a GAB1 para activar la vía PI3K/AKT. Por otro lado, FGFR4 puede activar a la fosfolipasa C gamma (PLC γ), la cual a su vez activa a la proteína quinasa C (PKC), induciendo la señalización de RAS/RAF/MAPK río abajo, lo que resulta en proliferación y migración celular (Liu *et al.*, 2020).

La vía de señalización de las JAKs/STATs participa en la regulación de la expresión génica. FGF19 se une al complejo FGFR4/KLB provocando la dimerización y transfosforilación de FGFR4, esto conlleva a la fosforilación y activación de JAKs, que a su vez fosforilan a STATs. Las STATs activas se translocan al núcleo y funcionan como factores de transcripción. La variante FGFR4 Arg388, producida por un polimorfismo de un solo nucleótido que provoca un cambio de aminoácido, incrementa la señalización de STAT3, favoreciendo la progresión del tumor, y se ha asociado con un mal pronóstico en múltiples cánceres (Liu *et al.*, 2020).

La vía FGF19/FGFR4 induce y mejora la señalización de GSK3 β / β -catenina. Esta vía de señalización favorece la EMT, un proceso que puede estar presente de forma fisiológica en el desarrollo embrionario y la regeneración de tejido adulto, pero que en el microambiente tumoral puede estimular la invasión, migración y metástasis de las células cancerígenas (Liu *et al.*, 2020).

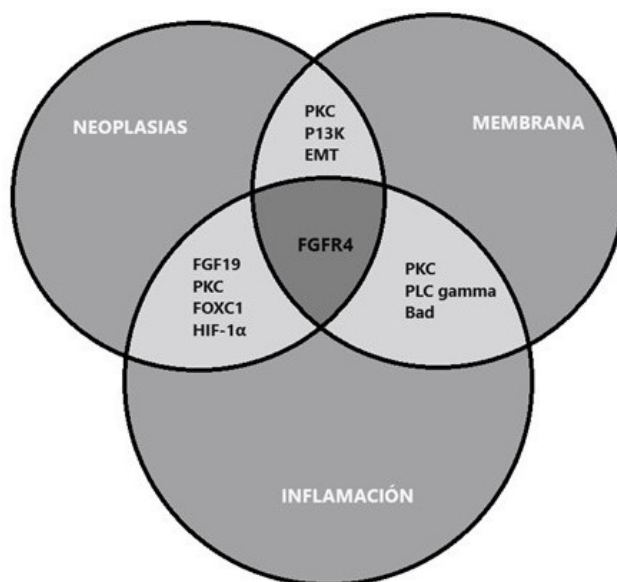


Figura 4. Relación del FGFR4 con proteínas que participan en neoplasias, inflamación y metabolismo de lípidos. EMT: Transición epitelio-mesénquima



Fibroblastos asociados al cáncer (CAF)

Los CAF son fundamentales para la invasión y progresión de las células cancerosas, pueden determinar el comportamiento del microambiente tumoral e inmunitario, lo que ayuda a comprender la evasión inmune y su influencia en la respuesta a la inmunoterapia. A través del FGFR4, los CAF pueden promover el comportamiento biológico maligno del cáncer de páncreas. Estos tienen gran influencia tanto en el ambiente inflamatorio como en el inmunitario, a través de quimiocinas y sus receptores pueden reclutar células inmunocompetentes como las NK y las T CD8+, además de otras citocinas como PDGFRFA y TGFB3, las cuales ejercen resultados poco favorables dentro de la inflamación y la actividad inmunitaria. Se ha reportado que, a través de un modelo utilizando los CAF, se puede obtener con precisión el pronóstico del paciente, así como información de la abundancia de las células infiltrantes inmunitarias, su sensibilidad a la quimioterapia y la respuesta inmunoterapia (Lu *et al.*, 2022).

Conclusiones

La elevada mortalidad por cáncer de páncreas a nivel mundial plantea la necesidad de desarrollar nuevas terapias contra este cáncer. La presente investigación nos permite concluir que las vías de señalización de GAS6/TAM y FGF19/FGFR4 tienen un gran potencial como blancos terapéuticos en este cáncer, ya que activan rutas río abajo que participan en el desarrollo y la progresión tumoral; de igual manera, se encuentran involucradas en la modulación de la respuesta inmune en el microambiente tumoral. Además, en varios estudios de cáncer de páncreas se ha demostrado que la inhibición de GAS6 o de FGFR4 disminuye la proliferación, migración e invasión celular, así como el desarrollo tumoral y la metástasis, en algunos casos mejorando los efectos de tratamientos quimioterapéuticos contra estos procesos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.



Financiamiento

Se agradece la beca CONAHCYT de Alicia María Reveles-Espinoza (CVU 268289), Proyecto 320792 CB y/o CF: Paradigmas y controversias de la Ciencia 2022, Proyecto CF-2023-G-994 Ciencia de Frontera 2023.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Verano de la Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico del Programa Delfín por el apoyo brindado a las estudiantes para realizar la investigación.

Referencias

- Antony, J., & Huang, R. Y. (2017). AXL-Driven EMT State as a Targetable Conduit in Cancer. *Cancer Res*, *77*(14), 3725-3732. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0392
- Babina, I. S., & Turner, N. C. (2017). Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. *Nat Rev Cancer*, *17*(5), 318-332. doi:10.1038/nrc.2017.8
- Bellomo, G., Rainer, C., Quaranta, V., Astuti, Y., Raymant, M., Boyd, E., . . . Schmid, M. C. (2022). Chemotherapy-induced infiltration of neutrophils promotes pancreatic cancer metastasis via Gas6/AXL signalling axis. *Gut*, *71*(11), 2284-2299. doi:10.1136/gutjnl-2021-325272
- Chia, L., Wang, B., Kim, J. H., Luo, L. Z., Shuai, S., Herrera, I., . . . Resar, L. (2023). HMGA1 induces FGF19 to drive pancreatic carcinogenesis and stroma formation. *J Clin Invest*, *133*(6). doi:10.1172/JCI151601
- D'Agosto, S., Pezzini, F., Veghini, L., Delfino, P., Fiorini, C., Temgue Tane, G. D., Del Curatolo, A., Vicentini, C., Ferrari, G., Pasini, D., Andreani, S., Lupo, F., Fiorini, E., Lorenzon, G., Lawlor, R. T., Rusev, B., Malinova, A., Luchini, C., Milella, M., Sereni, E., . . . Corbo, V. (2022). Loss of FGFR4 promotes the malignant phenotype of PDAC. *Oncogene*, *41*(38), 4371-4384. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02432-5>
- Dessen, P. (2007, 01 de febrero). *LIMS1 (LIM zinc finger domain containing 1)*. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. Retrieved from [https://atlasgeneticsoncology.org/gene/45926/lims1-\(lim-zinc-finger-domain-containing-1\)](https://atlasgeneticsoncology.org/gene/45926/lims1-(lim-zinc-finger-domain-containing-1))
- Feig, C., Gopinathan, A., Neesse, A., Chan, D. S., Cook, N., & Tuveson, D. A. (2012). The pancreas cancer microenvironment. *Clin Cancer Res*, *18*(16), 4266-4276. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-3114



- Fruman, D. A., Chiu, H., Hopkins, B. D., Bagrodia, S., Cantley, L. C., & Abraham, R. T. (2017). The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell*, *170*(4), 605-635. doi:10.1016/j.cell.2017.07.029
- GeneCards. (2023a, 04 de octubre). *GAS6 Gene - Growth Arrest Specific 6*. Retrieved from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GAS6&keywords=GAS6#expression>
- GeneCards. (2023b, 04 de octubre). *PLCG1 Gene - Phospholipase C Gamma 1*. Retrieved from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PLCG1&keywords=PLC>
- GeneCards. (2023c, 04 de octubre). *TNS2 Gene - Tensin 2*. Retrieved from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TNS2&keywords=TNS2>
- IARC, & WHO. (2020a). *Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, Mexico, both sexes, all ages (excl. NMSC)*. *Cancer Today*. Retrieved from https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=484&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=15&group_cancer=1&include_nmhc=0&include_nmhc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D#collapse-by_country
- IARC, & WHO. (2020b, December). *Pancreas*. *The Global Cancer Observatory*. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheet.pdf>
- Inagaki-Ohara, K., Kondo, T., Ito, M., & Yoshimura, A. (2013). SOCS, inflammation, and cancer. *JAKSTAT*, *2*(3), e24053. doi:10.4161/jkst.24053
- Ireland, L., Luckett, T., Schmid, M. C., & Mielgo, A. (2020). Blockade of Stromal Gas6 Alters Cancer Cell Plasticity, Activates NK Cells, and Inhibits Pancreatic Cancer Metastasis. *Front Immunol*, *11*, 297. doi:10.3389/fimmu.2020.00297
- Jang, H. J., Suh, P. G., Lee, Y. J., Shin, K. J., Cocco, L., & Chae, Y. C. (2018). PLCgamma1: Potential arbitrator of cancer progression. *Adv Biol Regul*, *67*, 179-189. doi:10.1016/j.jbior.2017.11.003
- Kang, X., Lin, Z., Xu, M., Pan, J., & Wang, Z. W. (2019). Deciphering role of FGFR signalling pathway in pancreatic cancer. *Cell Prolif*, *52*(3), e12605. doi:10.1111/cpr.12605



- Kleeff, J., Korc, M., Apte, M., La Vecchia, C., Johnson, C. D., Biankin, A. V., Neale, R. E., Tempero, M., Tuveson, D. A., Hruban, R. H., & Neoptolemos, J. P. (2016). Pancreatic cancer. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.22>
- Lee, Y., Lee, M., & Kim, S. (2013). Gas6 induces cancer cell migration and epithelial-mesenchymal transition through upregulation of MAPK and Slug. *Biochem Biophys Res Commun*, 434(1), 8-14. doi:10.1016/j.bbrc.2013.03.082
- Liu, Y., Cao, M., Cai, Y., Li, X., Zhao, C., & Cui, R. (2020). Dissecting the Role of the FGF19-FGFR4 Signaling Pathway in Cancer Development and Progression. *Front Cell Dev Biol*, 8, 95. doi:10.3389/fcell.2020.00095
- Lu, S., Hua, J., Xu, J., Wei, M., Liang, C., Meng, Q., . . . Shi, S. (2022). Turning towards nonimmunoreactive tumors: Evaluation of cancer-associated fibroblasts enables prediction of the immune microenvironment and treatment sensitivity in pancreatic cancer. *Comput Struct Biotechnol J*, 20, 3911-3923. doi:10.1016/j.csbj.2022.07.029
- Peláez-García, A., Barderas, R., & Casal, J. I. (2012, 01 de mayo). *FGFR4 (fibroblast growth factor receptor 4)*. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. Retrieved from [https://atlasgeneticsoncology.org/gene/512/fgfr4-\(fibroblast-growth-factor-receptor-4\)](https://atlasgeneticsoncology.org/gene/512/fgfr4-(fibroblast-growth-factor-receptor-4))
- Pilli, V. S., Datta, A., Dorsey, A., Liu, B., & Majumder, R. (2020). Modulation of protein S and growth arrest specific 6 protein signaling inhibits pancreatic cancer cell survival and proliferation. *Oncol Rep*, 44(4), 1322-1332. doi:10.3892/or.2020.7689
- Rascio, F., Spadaccino, F., Rocchetti, M. T., Castellano, G., Stallone, G., Netti, G. S., & Ranieri, E. (2021). The Pathogenic Role of PI3K/AKT Pathway in Cancer Onset and Drug Resistance: An Updated Review. *Cancers (Basel)*, 13(16). doi:10.3390/cancers13163949
- Recarte-Pelz, P. (2014). *Estudio de la proteína GAS6 y receptores TAM como marcadores diagnósticos en patologías humanas* (Tesis de Doctorado, Universidad de Barcelona). Retrieved from https://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/123039/1/PRP_TESIS.pdf
- Rothlin, C. V., Carrera-Silva, E. A., Bosurgi, L., & Ghosh, S. (2015). TAM receptor signaling in immune homeostasis. *Annu Rev Immunol*, 33, 355-391. doi:10.1146/annurev-immunol-032414-112103
- Rubio-Vargas, C., Alcázar, J., & Francis-Turner, L. (2019). Influencia del factor de crecimiento fibroblástico 2 en células madre *in vitro*. *Actual. Biol.*, 41(111), 45-52. doi:10.17533/udea.acbi.v41n111a03



- Sasaki, N., Gomi, F., Yoshimura, H., Yamamoto, M., Matsuda, Y., Michishita, M., . . . Ishiwata, T. (2020). FGFR4 Inhibitor BLU9931 Attenuates Pancreatic Cancer Cell Proliferation and Invasion While Inducing Senescence: Evidence for Senolytic Therapy Potential in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*, *12*(10). doi:10.3390/cancers12102976
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, *73*(1), 17-48. doi:10.3322/caac.21763
- THE_HUMAN_PROTEIN_ATLAS. (2023a, 19 de junio). *FGFR4*. Retrieved from <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000160867-FGFR4>.
- THE_HUMAN_PROTEIN_ATLAS. (2023b, 19 de junio). *GAS6*. Retrieved from <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000183087-GAS6/tissue>
- THE_HUMAN_PROTEIN_ATLAS. (2023c, 19 de junio). *LIMS1*. Retrieved from <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000169756-LIMS1>
- THE_HUMAN_PROTEIN_ATLAS. (2023d, 19 de junio). *TNK2*. Retrieved from <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000061938-TNK2>
- THE_HUMAN_PROTEIN_ATLAS. (2023e, 19 de junio). *TNS2*. Retrieved from <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000111077-TNS2/interaction>
- Wu, G., Ma, Z., Cheng, Y., Hu, W., Deng, C., Jiang, S., Li, T., Chen, F., & Yang, Y. (2018). Targeting Gas6/TAM in cancer cells and tumor microenvironment. *Molecular cancer*, *17*(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0769-1>
- Xiao, H., Chen, J., Duan, L., & Li, S. (2021). Role of emerging vitamin K-dependent proteins: Growth arrest-specific protein 6, Gla-rich protein and periostin (Review). *International journal of molecular medicine*, *47*(3), 2. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4835>