

 **CRG**
Centre de Regulació Genòmica

Estudi de l'oncogèn KRas amb un nou model biològic: els miniòrgans

RECERCA EN BIOCÈNCIES PER A LA SALUT
10ns Debats de recerca

Hannah Benisty

Trajectòria acadèmica i professional



 **UNIVERSITÉ TOULOUSE III**
PAUL SABATIER

Toulouse, 2004 - 2009

10ns Debats de recerca 2

Trajectòria acadèmica i professional



 **NOVARTIS**



Basel, 2009

10ns Debats de recerca 3

Trajectòria acadèmica i professional



 **institutCurie**



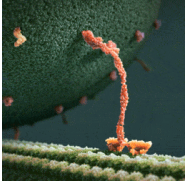
París, 2010-2012

10ns Debats de recerca 4

Trajectòria acadèmica i professional



 **institutCurie**



10ns Debats de recerca 5

Trajectòria acadèmica i professional



 **CRG**
Centre de Regulació Genòmica



Barcelona, 2012-actualment

10ns Debats de recerca 6

Trajectòria acadèmica i professional

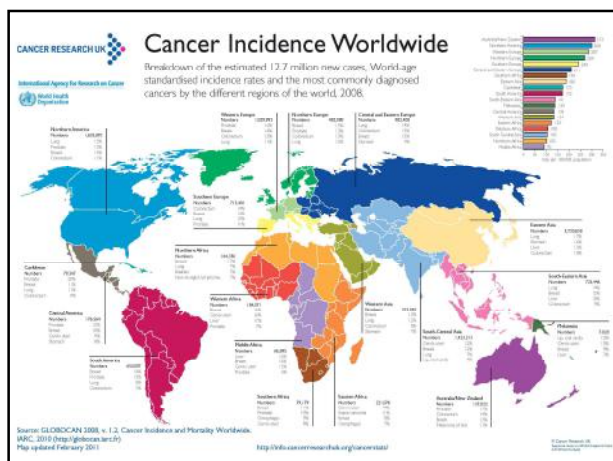


10ns Debats de recerca

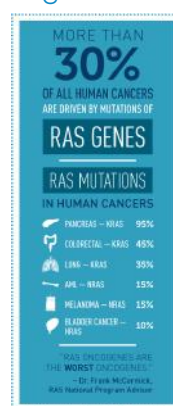


7

Estudi de l'oncogen **KRas**
amb un nou model biològic:
els miniòrgans



Ras és un dels oncògens més estudiats

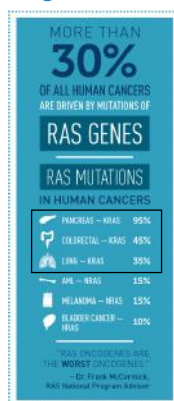


10ns Debats de recerca

10

Ras és un dels oncògens més estudiats

Família Ras
KRas
NRas
HRas

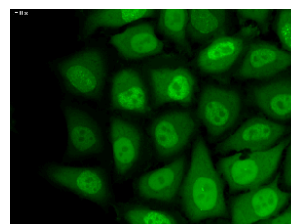


10ns Debats de recerca

11

Un sistema de comunicació complex governa les activitats cel·lulars bàsiques

Les cèl·lules envien constantment **missatges**
per gestionar les necessitats internes.

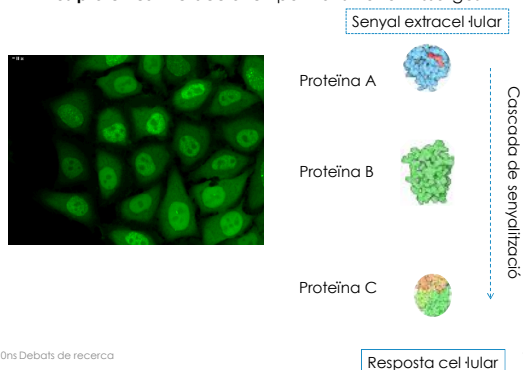


10ns Debats de recerca

12

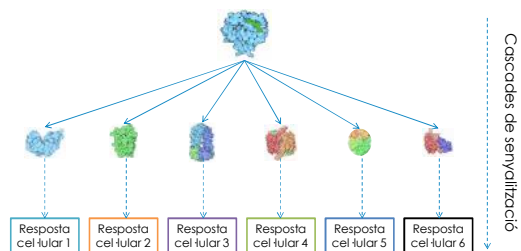
Les proteïnes transdueixen senyals

Les **proteïnes interaccionen** per transmetre missatges



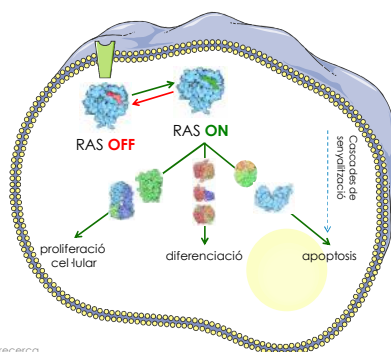
Ras controla diferents respostes cel·lulars

Ras es un node central de senyalització



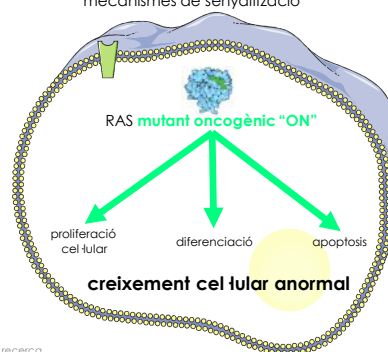
Ras transdueix senyals cel·lulars

Mecanismes de senyalització intracel·lular **regulats** per la proteïna Ras

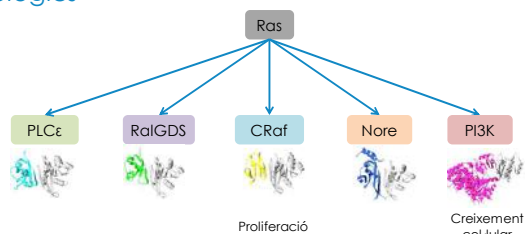


La mutació de Ras provoca un senyal aberrant

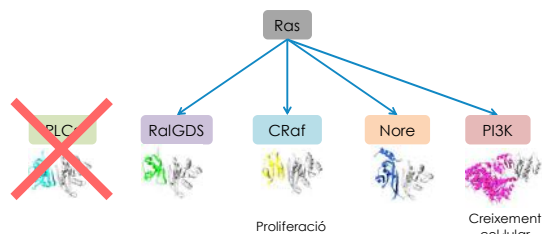
La **mutació oncogènica** de Ras provoca la pertorbació dels mecanismes de senyalització



Ras promou l'estimulació de diferents efectes biològics

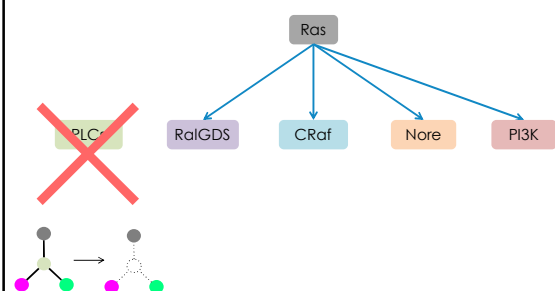


Ras interacciona amb múltiples proteïnes



Mètode **clàssic**: eliminar la proteïna (knock-out)

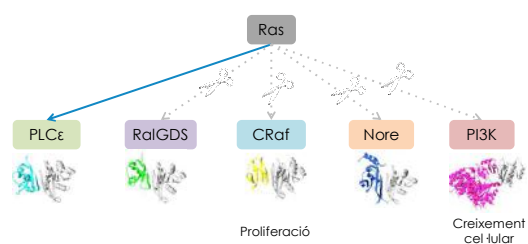
Ras interacciona amb múltiples proteïnes



10ns Debats de recerca

19

Estratègia de estudi de la xarxa de Ras

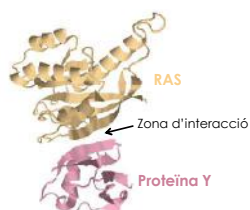


Eliminar específicament les interaccions de Ras amb altres proteïnes i estudiar com contribueix cada interacció a la xarxa de senyalització de Ras

10ns Debats de recerca

20

Predicció de mutacions de Ras que pertorbaran interaccions amb altres proteïnes



10ns Debats de recerca

21

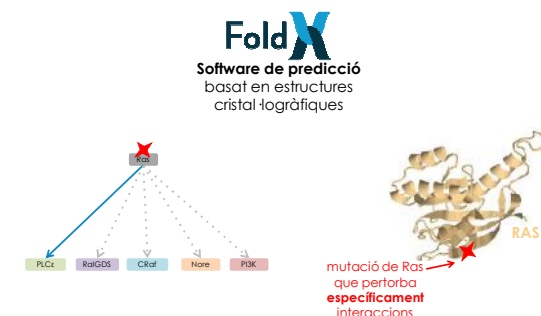
Predicció de mutacions de Ras que pertorbaran interaccions amb altres proteïnes



10ns Debats de recerca

22

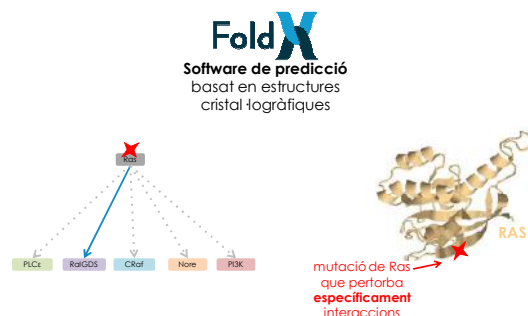
Predicció de mutacions de Ras que pertorbaran interaccions amb altres proteïnes



10ns Debats de recerca

23

Predicció de mutacions de Ras que pertorbaran interaccions amb altres proteïnes

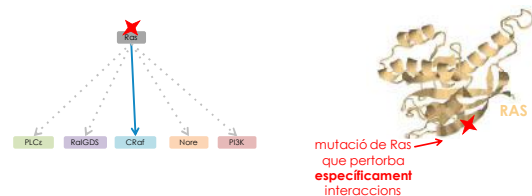


10ns Debats de recerca

24

Predicció de mutacions de Ras que pertorbaran interaccions amb altres proteïnes

FoldX
Software de predicció
basat en estructures
cristal·logràfiques

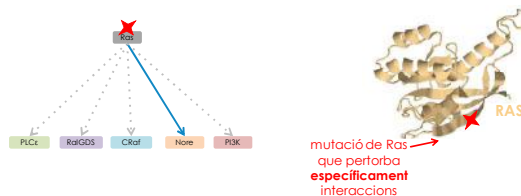


10ns Debats de recerca

25

Predicció de mutacions de Ras que pertorbaran interaccions amb altres proteïnes

FoldX
Software de predicció
basat en estructures
cristal·logràfiques

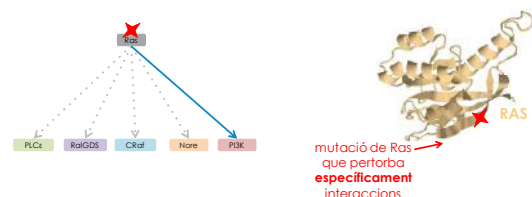


10ns Debats de recerca

26

Predicció de mutacions de Ras que pertorbaran interaccions amb altres proteïnes

FoldX
Software de predicció
basat en estructures
cristal·logràfiques



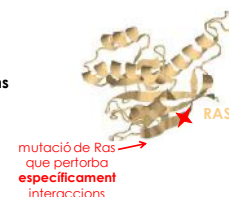
10ns Debats de recerca

27

Predicció de mutacions de Ras que pertorbaran interaccions amb altres proteïnes

FoldX
Software de predicció
basat en estructures
cristal·logràfiques

Validació experimental de 8 mutacions
predites amb FoldX



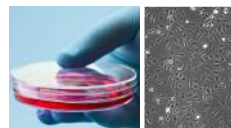
10ns Debats de recerca

28

Estudi de l'oncogèn KRas
amb un nou model biològic:
els **miniòrgans**

Models de laboratori

Línies cel·lulars



Animals



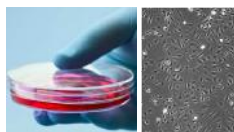
10ns Debats de recerca

30

Models de laboratori

Línies cel·lulars

Cèl·lules HeLa



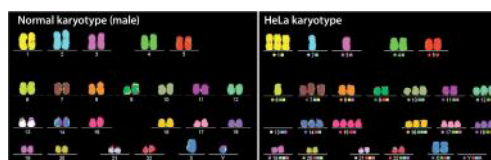
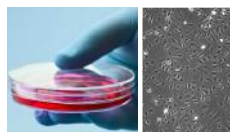
10ns Debats de recerca

31

Models de laboratori

Línies cel·lulars

Cèl·lules HeLa



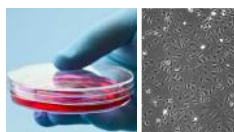
10ns Debats de recerca

32

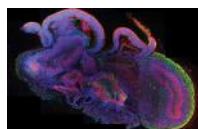
Models de laboratori

Línies cel·lulars

Animals



Miniòrgans



10ns Debats de recerca

33

Miniòrgans



10ns Debats de recerca

34

Mini-intestins

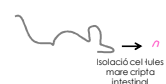
Isolació cel·lules
mare cripta
intestinal

ORGANOID

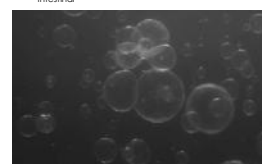
10ns Debats de recerca

35

Mini-intestins

Isolació cel·lules
mare cripta
intestinal

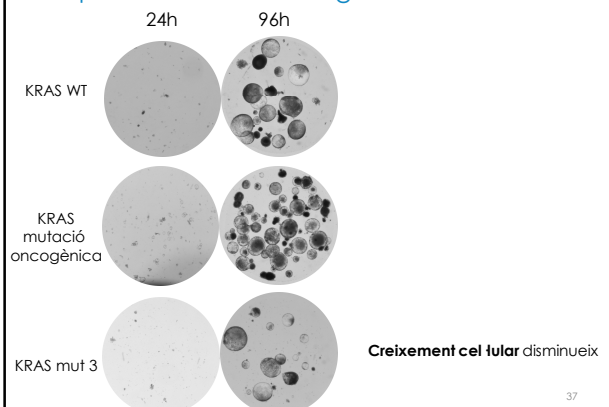
ORGANOID



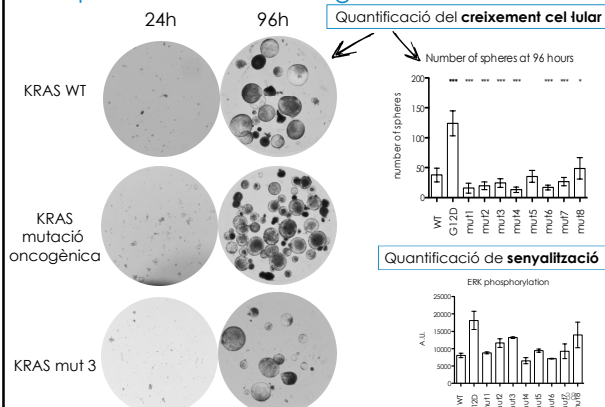
10ns Debats de recerca

36

Exemple de resultats obtinguts



Exemple de resultats obtinguts



Perspectives

La **eliminació dirigida de interaccions** així com l'ús de **miniòrgans** permeten un enfocament més **fisiològic**.

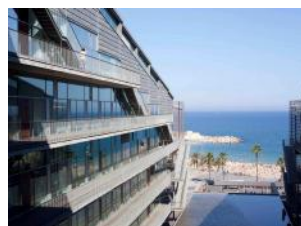
Aquest estudi pot ser aplicat per entendre els **efectes de diferents mutacions** de KRas en diferents patologies (càncer, RASopaties).

Una **comprensió més precisa de la xarxa de Ras** ajudarà en el desenvolupament de nous fàrmacs per als càncer provocats per KRas.

10ns Debats de recerca

39

Gràcies!



CRG
Centre de Regulació Genòmica