

**Título:** ANÁLISIS PRECLÍNICO DE COMPUESTOS CON CAPACIDAD ANTITUMORAL EN CÁNCER UROTELIAL.

**Nombre:** Rubio Martin, Carolina

**Universidad:** Universidad Complutense de Madrid

**Departamento:** Universidad Complutense de Madrid

**Fecha de lectura:** 07/10/2019

**Programa de doctorado:** Programa de Doctorado en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina por la Universidad Complutense de Madrid

**Dirección:**

> **Director:** Marta Gloria Dueñas Porto

> **Director:** Jesús M Paramio González

**Tribunal:**

> **presidente:** MARÍA ÁNGELES VICENTE LÓPEZ

> **secretario:** JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ PERALTO

> **vocal:** CLOTILDE COSTA NOGUEIRA

> **vocal:** Félix Guerrero Ramos

> **vocal:** Eduardo López Collazo

**Descriptores:**

> BIOQUIMICA

**El fichero de tesis** no ha sido incorporado al sistema.

**Resumen:** El cáncer urotelial (CU) representa el noveno tumor más frecuente en todo el mundo y el segundo cáncer más frecuente del sistema genitourinario. En el momento del diagnóstico aproximadamente el 70 por ciento de los carcinomas de células transicionales (CCT) son carcinomas uroteliales no músculo invasivos (CUNMI), y el 30 por ciento restante son carcinomas uroteliales músculo invasivos (CUMI). Los CUNMI tienen un pronóstico favorable con una alta tasa de recurrencia (50-70 por ciento), y en el 15 por ciento de los casos pueden progresar a CUMI. Los CUMI tienen un peor pronóstico, con una alta tasa de metástasis que provoca que la supervivencia de estos pacientes sea muy baja (6 por ciento) a cinco años desde el momento del diagnóstico. El tratamiento estándar para los CUNMI es la resección transuretral del tumor, seguida regularmente por quimioterapia o inmunoterapia adyuvante intravesical. El tratamiento para el CUMI no ha avanzado desde 1970 más allá del empleo de quimioterapia convencional, la cistectomía y, más recientemente, el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario. El objetivo principal de este proyecto es presentar datos científicos que apoyen las bases para un nuevo enfoque terapéutico en el CU, mediante el uso del inhibidor de CDK4/6, palbociclib, en combinación con el quimioterápico cisplatino.

Todas las líneas celulares RB1 (RB1 mut y RB1 wt, respectivamente) evaluadas mostraron sensibilidad a la inhibición de CDK4/6 por el inhibidor palbociclib, independientemente del estado mutacional de RB1. En los

perfiles de ciclo celular de los genotipos RB1 wt, la parada de ciclo celular tuvo lugar en la fase G1. Sin embargo, las células RB1 mut la parada se produjo en la fase G2/M. En experimentos in vivo de xenoinjertos en ratones inmunodeficientes, también se demostró la efectividad del tratamiento con palbociclib independientemente del estado de RB1 del tumor. Los tumores tratados presentaron disminución de proliferación, reducción de mitosis e inducción de apoptosis. Los análisis de estudios transcriptómicos de células tratadas con palbociclib revelaron a FOXM1 como el regulador de los cambios observados por el tratamiento. Esto fue confirmado en los xenoinjertos realizados, donde observamos una disminución de la forma fosforilada de FOXM1 producida por el tratamiento.

Al evaluar la expresión de FOXM1 en una serie de muestras de pacientes con CUNMI encontramos que, el aumento de expresión de FOXM1 está asociado con malignidad, recurrencia y mayor grado y estadio histológico de los tumores. El tratamiento estándar para pacientes con CUMI e cisplatino, pero debido a las comorbilidades de los pacientes, muchos no son elegibles para esta terapia. Los resultados de experimentos in vitro mostraron una fuerte interacción sinérgica entre cisplatino y palbociclib en todas las líneas celulares. En los ensayos de xenoinjertos se demostró que el tratamiento combinado produjo una reducción significativa del crecimiento tumoral, con una reducción de la proteína FOXM1 fosforilada, un menor nivel de proliferación y una inducción de apoptosis. En el modelo de ratón transgénico de CUMI generado mediante la delección de Rb1, Pten, y Trp53 en las células uroteliales basales de animales deficientes en Rb1. El tratamiento combinado de palbociclib y cisplatino en el modelo animal demostró nuevamente su efectividad independiente del estado de RB1, mostrando una disminución de FOXM1 fosforilada.

En conjunto, estos resultados ofrecen una base racional para posibles ensayos clínicos en pacientes de CU empleando palbociclib, sólo o en combinación con cisplatino, y proponiendo la determinación de los niveles de FOXM1 como posible biomarcador predictivo de respuesta a dichos tratamientos.