

Título: MODELOS MÚRIDOS DE CÁNCER DE PULMÓN BASADOS EN LA INACTIVACIÓN DE SUPRESORES TUMORALES

Nombre: Lázaro Encinas, Sara

Universidad: Universidad Autónoma de Madrid

Departamento: Biología molecular

Fecha de lectura: 29/03/2022

Programa de doctorado: Programa de Doctorado en Biociencias Moleculares por la Universidad Autónoma de Madrid

Dirección:

> **Director:** MIRENTXU SANTOS LAFUENTE

> **Codirector:** Jesús M Paramio González

Tribunal:

> **presidente:** ALFONSO CALVO GONZALEZ

> **secretario:** GEMA MORENO BUENO

> **vocal:** LUIS PAZ-ARES RODRÍGUEZ

Descriptor:

> ONCOLOGIA

> BIOQUIMICA

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

> <http://hdl.handle.net/10486/702524>

Localización: REPOSITORIO DE TESIS ¿ BIBLIOTECA UAM

Resumen: El cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer más diagnosticado y el que mayor número de muertes produce a nivel mundial (sumando 2,2 millones del total de cánceres diagnosticados y provocando 1,8 millones de muertes en 2020). Los modelos animales constituyen una herramienta fundamental para la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la enfermedad en humanos, así como para mejorar su baja tasa de supervivencia (10-20% a 5 años), debida principalmente a la escasez de tratamiento efectivos y de métodos de detección precoz. RB1, TP53 y PTEN son importantes supresores tumorales frecuentemente inactivados por mutaciones o cuyas vías de señalización se encuentran alteradas en cáncer humano, incluido el cáncer de pulmón. En este contexto, hemos desarrollado diferentes modelos de ratón para el estudio del cáncer de pulmón, en los que se realiza la delección de distintas combinaciones de supresores tumorales (Rb1, Rb1, Rb12, Pten y Trp53) mediante el uso del sistema Cre/loxP; excepto en el caso de Rb1, que se encuentra inactivo de forma constitutiva y ubicua en los animales. La recombinación de los genes condicionales se realiza mediante inhalación o infección intratraqueal con el vector adenoviral Ad5-CMV-Cre (en todos los tipos de

células del epitelio del pulmón) o con Ad5-K5-Cre (específicamente en células basales que expresan queratina 5). Así, el modelo TKO (ratones Rb1f/f, Rbl2f/f y Rbl1-/- infectados con Ad5-CMV-Cre) desarrolla tumorlets espontáneos (tumores benignos neuroendocrinos) y carcinoides típicos y atípicos (tumores neuroendocrinos de grados bajo y medio) cuando se les administra DHPN o uretano, respectivamente. En el modelo CKO (ratones Rb1f/f, Rbl1-/-, Ptenf/f y Trp53f/f infectados) aparecen tumores neuroendocrinos de alto grado, principalmente LCNEC cuando la inactivación se dirige a diferentes células epiteliales del pulmón y SCLC cuando la delección se produce en células basales. Finalmente, el modelo DKO (ratones Ptenf/f y Trp53f/f infectados) desarrolla adenocarcinomas y carcinomas sarcomatoides, independientemente del tipo de célula al que se dirige la delección; los últimos se favorecen con el tratamiento con naftaleno, previo a la infección con el adenovirus.