



"Una manera de hacer Europa"

## Identificación del proyecto

Identificación de dianas terapéuticas mediadoras de transición epitelio mesénquima (EMT) y quimioresistencia en cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP). (EXPTE. PI13/00140)

## Descripción del proyecto

Recientemente hemos descrito que el fenotipo mesenquimal asociado a activación del receptor Met induce quimioresistencia y un comportamiento agresivo en el cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP). Estos hallazgos, han permitido proponer un ensayo clínico fase I/II con un inhibidor de Met y quimioterapia en pacientes con CPCP y EMT asociada a activación de Met. Sin embargo, en muestras de pacientes afectos de CPCP hemos observado con frecuencia un fenotipo mesenquimal en ausencia de activación/fosforilación de Met, por lo que proponemos el estudio de mediadores adicionales de este evento en CPCP. Objetivo: Identificar nuevos mediadores de EMT y quimioresistencia en CPCP que sean potenciales dianas terapéuticas de fármacos dirigidos en desarrollo. Material y métodos: Preclínica (in vitro e in vivo): En modelos in vivo establecidos en el laboratorio en los que la inhibición de Met revierte la quimioresistencia (H69M, H841), analizaremos el papel de genes modulados por inhibición de Met en la recuperación de la quimiosensibilidad (arrays de expresión, PCR). En modelos de CPCP mesenquimales (quimioresistentes) no dependientes de Met (SHP77), evaluaremos si la inhibición de dichos genes (shRNA) revierte quimioresistencia. Identificaremos dianas terapéuticas (p.e. receptores tirosin cinasa) inductores de EMT relacionados con dichos genes y seleccionaremos fármacos dirigidos contra estas dianas para testarlos solos o en combinación con quimioterapia (tratamientos combinados con xenoinjertos ratón). Clínica: Obtendremos muestras de suero seriadas (estudio biomarcadores por ELISA, DNA circulante mediante TruSeq Amplicon®-Cancer Panel Mutation Análisis o secuenciación masiva) y tumor (inmunohistoquímica/fluorescencia) de pacientes al diagnóstico y a la progresión (rebiopsias) para confirmar los hallazgos preclínicos obtenidos.

## Financiación

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

101.035,0

**Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"**