



Becas colaboración curso 2019/2020

Fecha: 07 Junio 2019

Vicerrectorado de Investigación, Innovación y Transferencia

Subcomisión de I+D+i

Propuesta del departamento *BIOTECNOLOGIA*

Núm Proyecto: 2019/02/00006

Responsable

Jantus Lewintre, Eloisa

E-mail

ejantus@btc.upv.es

Ext.

Responsable

Sirera Pérez, Rafael

E-mail

rsirera@btc.upv.es

Ext

79556

Título proyecto

Terapias dirigidas contra la señalización mediada por receptores con actividad tirosina quinasa en adenocarcinomas de pulmón con mutaciones en KRAS. Proyecto REscUE

Valoración proyecto

4

Descripción proyecto

El cáncer de pulmón todavía es el tumor más reticente para lograr que los pacientes dispongan de una larga supervivencia. De todos los tumores de pulmón alrededor del 80% corresponde al cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Las mutaciones en el gen KRAS están presentes en los tumores de pulmón en aproximadamente el 25% de los CPNM. Los pacientes cuyos tumores tienen estas mutaciones suelen tener un mal pronóstico, e incluso si su cáncer responde al tratamiento inicial con quimioterapia, la enfermedad casi invariablemente progresa. Por lo tanto, es necesario continuar buscando formas seguras y eficaces para tratar tumores KRAS mutantes. Sin embargo, los esfuerzos para desarrollar terapias que se dirijan directamente a las proteínas mutantes RAS en los tumores han sido obstaculizados por varios factores, incluyendo su compleja biología y sus propiedades estructurales y bioquímicas únicas. Una forma en que se están intentando superar la dificultad de dirigirse directamente a las proteínas RAS es buscar un objetivo alternativo: identificar y dirigir los tratamientos hacia las vías de señalización de las que son altamente dependientes para llevar a cabo sus funciones promotoras de tumores. Entre estas vías, se encuentra la vía de MEK. Pero, desafortunadamente, los ensayos clínicos con terapias dirigidas, con inhibidores de MEK, han dado pocos beneficios. Estudios previos de nuestro grupo en colaboración con el Dr. Rosell han demostrado que un inhibidor de MEK, el selumetinib utilizado en células de CPNM con mutación en KRAS causa un rebote de la vía de señalización aumentado la actividad de ERK, AKT y STAT3, así como la fosforilación de YAP1, expresión de NOTCH3 y activación de AXL y MET.

Basados en estos antecedentes, en el proyecto REscUE trataremos de explorar la expresión de receptores con actividad tirosina quinasa (RTK) y no RTK, incluidos SFK y CDCP1 en líneas celulares y cultivos primarios de células derivadas de pacientes CPCNP con diferentes mutaciones en KRAS tratados con inhibidores de MEK con el fin de comprender mejor todos mecanismos de resistencia al tratamiento en estos modelos in vitro e identificar nuevas aproximaciones terapéuticas basadas en terapias dirigidas combinatorias.



Becas colaboración curso 2019/2020

Fecha: 07 Junio 2019

Para ello, testaremos, la combinación de inhibidores de MEK junto a un inhibidor oral (TPX-0005), capaz de bloquear la activación de JAK2, Src, YES, LYN, y otro factor importante en la señalización de los RTKs como FAK.

Actividades a realizar por el alumno

- 4.1. Análisis del perfil transcripcional de líneas celulares de CPCNP con mutaciones de KRAS
- 4.2. Generación de líneas celulares con mutaciones de KRAS resistentes a inhibidores de MEK
- 4.3. Análisis por NGS de células sensibles y resistentes a inhibidores de MEK.
- 4.4. Efecto sobre cultivos celulares de la combinación de inhibidores de MEK junto al inhibidor de Src / FAK / JAK2 (TPX-0005)
- 4.5. Efecto de TPX-0005 en las vías de señalización STAT3, Src-YAP1 y RTK

Horario

El horario a realizar por el alumno se adecuará a su disponibilidad, requiriéndose unas 20 horas semanales de trabajo efectivo en el proyecto.