

RESUMEN

Título: PATRONES DE AMPLIFICACIÓN DE EGFR EN EL GLIOBLASTOMA, E IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES IMPLICADOS EN SUS PRINCIPALES VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

Doctorando: Lara Navarro Cerveró

En España, más de 4000 personas serán diagnosticadas anualmente con un tumor maligno cerebral que en su mayoría recaerá en el grupo que se denomina 'Gliomas Malignos'. Están clasificados de I a IV. La mayoría son glioblastomas (grado IV) (GB), siendo estos el tipo más agresivo. Se espera que la supervivencia media para los pacientes tratados con el protocolo estándar sea de alrededor de 15 meses. La esperanza de vida tan reducida se debe a que son tumores muy proliferativos y heterogéneos. Esto subraya la necesidad de buscar alternativas para mejorar su manejo.

Los estudios de esta tesis se centran en caracterizar biomarcadores y alteraciones genéticas en los diferentes estatus de presentación del EGFR que permitan abordar mejor el conocimiento de este tumor, así como confirmar su valor pronóstico o predictivo de respuesta al tratamiento. Los artículos I y II exploraron diferentes biomarcadores encontrando que la proteína Major Vault Protein (MVP) y el estado de metilación del factor de ribosilación de ADP 1 (ARF1) son marcadores que proporcionan información para comprender mejor los mecanismos moleculares que subyacen al comportamiento agresivo de los glioblastomas.

En el primer estudio (artículo I) investigo el papel de la expresión de la proteína MVP dentro de los diferentes estatus de presentación de EGFR y su relación con la presentación de PTEN. Así como su correlación con la resistencia a múltiples fármacos al reducir la acumulación celular de agentes quimioterapéuticos en pacientes con glioblastoma. Este estudio mostró que un incremento en la expresión de MVP es un factor pronóstico independiente de peor respuesta clínica a la quimioterapia y/o supervivencia global.

El propósito del segundo estudio (artículo II) fue caracterizar el estado de metilación de genes relevantes para el GB que estuvieran asociados con alteraciones del gen EGFR, y que pudieran ser considerados como biomarcadores de mejor pronóstico. Se encontró una asociación significativa con una molécula implicada en el proceso de tráfico vesicular, el factor de ribosilación de ADP 1 (ARF1). Los resultados presentados en esta publicación proporcionan una base para una nueva hipótesis que conecta la amplificación del gen EGFR en células GB con la metilación del promotor del gen ARF1, el tráfico de vesículas, el recambio de membranas y el aumento del metabolismo tumoral. Los mecanismos subyacentes a estas conexiones y sus consecuencias funcionales quedan pendientes de establecer.

En el tercer estudio (artículo III) se analizaron las alteraciones del número de copias somáticas (SCNA), junto con la detección de EGFRvIII y la amplificación de EGFR en una serie de 137 pacientes con GB. Encontrando asociaciones estadísticamente significativas entre la amplificación de EGFR y/o EGFRvIII, y SCNA en CDKN2A, MSH6, MTAP y ADD3. Siendo tanto EGFRvIII como las pérdidas en ADD3 marcadores independientes de mal pronóstico. La mayoría de estos genes se encontraban implicados en las principales vías de señalización de EGFR.

En conclusión, los resultados de estos estudios aportan nuevos conocimientos de alteraciones genéticas que probablemente están implicadas con los mecanismos que conducen al desarrollo del glioblastoma.

Compendio de artículos que sustentan esta tesis

La presente tesis doctoral incluye tres trabajos originales publicados en revistas científicas indexadas en el Science Citation Reports, los cuales se detallan a continuación:

Alteration of major vault protein in human glioblastoma and its relation with EGFR and PTEN status.

Navarro L^{1*}, Gil-Benso R^{1*}, Megías J¹. Muñoz-Hidalgo L¹, SanMiguel T¹, Callaghan RC¹, González-Darder JM², López-Ginés C¹, Cerdá-Nicolás MJ^{1,3}.

*Equal collaboration to this work. Neuroscience. 2015 Jun 25; 297:243-51.

doi: 10.1016/j. neuroscience. 2015.04.005. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25869624.

Association between epidermal growth factor receptor amplification and ADP-ribosylation factor 1 methylation in human glioblastoma.

López-Ginés, C^{1*}, **Navarro, L**^{4.*}, Muñoz-Hidalgo, L⁴, Buso, E⁶, Morales, JM⁶, Gil-Benso, R¹, Gregori-Romero, M¹, Megías J¹, Roldán, P², Segura-Sabater, R⁴, Almerich-Silla, JM, Monleón, D^{1,4}, Cerdá Nicolás, MJ¹. *Equal collaboration to this work. Cell Oncol (Dordr). 2017 Aug;40(4):389-399. doi: 10.1007/s13402-017-0329-5. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28631186.

Identification of New Genetic Clusters in Glioblastoma Multiforme: EGFR Status and ADD3 Losses Influence Prognosis.

Navarro, L^{1,7.*}, San-Miguel, T^{1,4.*}, Megías, J^{1,4}, Santonja, N⁷, Calabuig, S^{1,8,9}, Muñoz-Hidalgo, L¹, Roldán, P², Miguel Cerdá Nicolás^{1,4,3} and López-Ginés^{1,4}. *Equal collaboration to this work. Cells. 2020 Nov 6;9(11):E2429. doi: 10.3390/cells9112429. PMID: 33172155.

-
- (1) Department of Pathology, Universitat de València, Valencia, Spain.
 - (2) Department of Neurosurgery, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain.
 - (3) Service of Pathology, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain.
 - (4) INCLIVA Foundation, Valencia, Spain.
 - (5) Unidad Central de Investigación en Medicina, Universitat de València, Valencia, Spain.
 - (6) Departamento de Estomatología, Universitat de València, Valencia, Spain.
 - (7) Department of Pathology, Hospital General Universitario Valencia, Valencia, Spain.
 - (8) Molecular Oncology Laboratory, Fundación para la Investigación Hospital General Universitario Valencia, Valencia, Spain.
 - (9) Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, Madrid, Spain.