

**Título:** "VALOR PRONÓSTICO DE MARCADORES ESTROMALES EN CÁNCER DE COLÓN"

**Nombre:** Herrera Torres , Mercedes

**Universidad:** Universidad Autónoma de Madrid

**Departamento:** Biología

**Fecha de lectura:** 30/06/2014

**Programa de doctorado:** RD 778/1978

**Dirección:**

- > **Director:** Cristina Peña Maroto
- > **Codirector:** Felix Bonilla Velasco
- > **Tutor/Ponente:** CARLOS SENTÍS CASTAÑO

**Tribunal:**

- > **presidente:** Juan Antonio Vargas Núñez
- > **secretario:** JAVIER SANTOS HERNÁNDEZ
- > **vocal:** ALBERTO MUÑOZ TEROL
- > **vocal:** JOSÉ PALACIOS CALVO
- > **vocal:** DAVID GARCÍA MOLLEVT

**Descriptor:**

- > ONCOLOGIA CLINICA
- > GENETICA CLINICA

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

**Resumen:** El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes en los países desarrollados de Norte América y Europa. Las investigaciones desarrolladas en los últimos años han demostrado la importante contribución del microambiente en la progresión tumoral, de manera que el conocimiento de la activación del estroma y la caracterización molecular de la comunicación entre células tumorales y estromales pueden ser útiles en la identificación de nuevos marcadores con valor pronóstico y nuevas dianas terapéuticas.

Desarrollo Teórico

En el presente estudio se ha determinado la implicación pronóstica de diferentes marcadores característicos de estroma activado en pacientes con carcinoma colorrectal. Así, se han analizado los niveles de ARNm y de proteína de los marcadores de fibroblastos asociados a tumores,  $\alpha$ -SMA, FSP1 y FAP, y de macrófagos M2, DCSIGN y CD163, en muestras de tejido normal y tumoral de una serie extensa de pacientes. Se ha observado asociación entre la expresión de estos marcadores estromales y las variables clínicas recidiva y exitus de los pacientes. Asimismo, se ha determinado que los niveles de expresión de estos marcadores considerados de manera conjunta constituyen un marcador pronóstico más adecuado que los marcadores CAF o los marcadores M2 de manera individual, identificando pacientes con peor pronóstico particularmente en aquellos que están en

etapas avanzadas de la enfermedad.

Además, en este estudio se ha demostrado la importancia de los cambios de expresión génica en los fibroblastos asociados a tumores de colon en la progresión del cáncer y se ha definido una firma de expresión génica en los mismos que incluye nuevos marcadores moleculares con claro valor predictivo en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal. Apoyando los datos previamente comentados, el valor pronóstico de estos genes también es más evidente en aquellos pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad. Para ello, se han establecido cultivos primarios de fibroblastos asociados a tumores de colon que han sido clasificados en base a su capacidad para promover la migración en células tumorales, sus características de activación y sus perfiles de expresión molecular. También se ha detectado expresión de marcadores de pluripotencia y capacidad de diferenciación en los fibroblastos asociados a tumores. Los nuevos marcadores descritos están implicados en funciones de importancia inmediata para el microambiente del tumor como la regulación de la producción de citoquinas y la modulación del sistema inmune.

#### Conclusión

En este contexto, este estudio, mediante su doble objetivo principal ha confirmado, por una parte, que la sobreexpresión de una serie de marcadores de estroma activado, no específicos de célula tumoral, están relacionados con la evolución de los pacientes y, en segundo lugar, el papel modificador que sobre el tumor puede ejercer la célula predominante del estroma tumoral o CAF.