

## Desarrollo de tumores neuroendocrinos tras la desactivación de la familia Retinoblastoma en pulmón de ratón

Sara Lázaro<sup>1</sup>, Miriam Pérez Crespo<sup>1</sup>, Ana Belén Enguita<sup>2</sup>, Pilar Hernandez<sup>1</sup>, Javier Galindo<sup>1</sup>, Jesús María Paramio<sup>1</sup>, Mirentxu Santos Lafuente<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Oncología Molecular, CIEMAT, Avenida Complutense 40, 28040 Madrid. Email: sara.lazaro@ciemat.es

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital 12 de Octubre Avda de Córdoba, s/n. 28041 Madrid

I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016.

15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

**Palabras clave:** familia retinoblastoma; cáncer de pulmón; DHPN; uretano

### Resumen

El cáncer de pulmón es el cáncer con mayor mortalidad a nivel mundial. El 20-25% del total de tumores de pulmón muestra propiedades de células neuroendocrinas (NE). Este tipo de tumores se divide según sus características morfológicas y su grado de proliferación en: Carcinoides Típicos (TC, del inglés typical carcinoid) y Carcinoides Atípicos (AC, del inglés atypical carcinoid) que muestran, respectivamente, un grado bajo e intermedio de proliferación; Carcinomas Microcíticos (SCLC, del inglés small cell lung cancer) y Carcinomas Neuroendocrinos de Célula Grande (LCNEC, del inglés large cell neuroendocrine carcinoma) de alto grado de proliferación. Los tumores que preceden a las etapas malignas normalmente son nódulos benignos proliferativos de células NE, llamados "tumorlets" [1-2]. La familia de proteínas de Retinoblastoma (Rb) tiene un papel fundamental en el control del ciclo celular y está involucrada en la represión de la transcripción y la supresión tumoral [3]. El gen RB1 se encuentra mutado en un 90% de los carcinomas microcíticos humanos [4]. Con el fin de mejorar el conocimiento de la enfermedad, el tratamiento, el diagnóstico y la detección precoz, hemos desarrollado un nuevo modelo de cáncer de pulmón en el cual se delecionan los tres miembros de la familia Rb ( $Rb1^{F/F}$ ;  $Rb1^{-/-}$ ;  $Rb2^{F/F}$ ). La delección de los genes  $Rb1$  y  $Rb2$  en las células pulmonares se llevó a cabo por inoculación intratraqueal o instilación intranasal del adenovirus Adeno5-CMV-Cre en ratones  $Rb1^{F/F}$ ;  $Rb1^{-/-}$ ;  $Rb2^{F/F}$ , en adelante ratones TKO. Además, se determinó la susceptibilidad de los ratones TKO a los carcinógenos químicos N-bis(2hidroxipropil)nitrosamina (DHPN) o uretano. Estableciéndose así varios grupos de estudio independientes: ratones sin carcinógeno (control y TKO), ratones tratados con DHPN (control + DHPN y TKO + DHPN) y ratones tratados con uretano (control + uretano y TKO + uretano). La delección de los tres miembros de la familia Rb, transcurridos de 9 a 24 meses, indujo la aparición espontánea de tumorlets en un 37% de los ratones; estas lesiones mostraban características similares a los tumorlets observados en humanos. Los ratones que, tras la infección, se trataron con DHPN desarrollaron en un 50% de los casos tumores NE, favoreciendo específicamente la aparición de TC. El tiempo de aparición de tumor en los ratones tratados con cualquiera de los dos carcinógenos no fue, en ningún caso, superior a 13 meses desde el inicio del experimento. En relación al tratamiento con el carcinógeno uretano, se observó que todos los animales (tanto infectados como no infectados) desarrollaban tumores NE, principalmente TC y AC. En ausencia de diferencias significativas en el número o el tamaño de los tumores que aparecieron se realizó un análisis del ciclo celular, observándose un aumento de actividad en el grupo infectado con el adenovirus, determinado por un aumento de células positivas para Ki67 e histona H3 fosforilada. La presencia de expresión de p53, p19ARF y p16ink4a en todos los tipos tumorales (tanto espontáneos como inducidos por carcinogénesis) podría explicar, al menos en parte, la ausencia de progresión a tumores de alto grado. Podemos concluir que la inactivación de los tres miembros de la familia Rb en pulmón da lugar a tumores NE de bajo grado. El grado de malignidad aumenta en los tumores desarrollados en ratones tratados con DHPN y uretano sin progresar a los estados más avanzados de la enfermedad. Estos datos sugieren cierta relación entre los miembros de la familia Rb y el desarrollo específico de tumores NE, apuntando a la implicación de otros factores adicionales responsables de la malignización.

1. Travis, W.D. 2009. *Lung tumours with neuroendocrine differentiation*. Eur J Cancer. 45 Suppl 1: 251-66.
2. Travis, W.D. 2014. *Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine*. Thorac Surg Clin. 24(3): 257-66.
3. Viatour, P. and J. Sage. 2011. *Newly identified aspects of tumor suppression by RB*. Dis Model Mech. 4(5): 581-5
4. Meuwissen R, Berns A. 2005. *Mouse models for human lung cancer*. Genes Dev.; 19: 643-664

**Cita:** Sara Lázaro, Miriam Pérez Crespo, Ana Belén Enguita, Pilar Hernandez, Javier Galindo, Jesús María Paramio, Mirentxu Santos Lafuente (2016) Desarrollo de tumores neuroendocrinos tras la desactivación de la familia Retinoblastoma en pulmón de ratón. Panel. Actas del I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016. 15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Dianas 5 (1): e201603A2. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e201603A2. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © 2016 Autor Nombre Apellidos et al. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>