

RESUMEN

A pesar de los nuevos avances en el tratamiento del cáncer de pulmón, su tasa de incidencia y mortalidad siguen en cabeza en todo mundo. Concretamente, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa casi el 85% de todos los cánceres de pulmón, siendo su supervivencia a 5 años muy reducida. En base a dicho escenario, el objetivo principal de este trabajo es el de caracterizar de manera exhaustiva los exosomas secretados por las células del CPNM. Se sabe que estas microvesículas están involucradas en números procesos celulares, por lo que pueden contener gran cantidad de información acerca de las características moleculares del tumor.

Para ello se han empleado cultivos primarios y líneas comerciales crecidas en diferentes condiciones, así como muestras de sangre periférica obtenida de los pacientes con CPNM. Un primer screening llevado a cabo en los exosomas secretados *in vitro*, ha permitido obtener un gran número de mRNAs y miRNAs relacionados con diferentes procesos biológicos y vías de señalización. Además, algunos genes como *FDFT1* y *SNAI1* han destacado por su sobreexpresión en exosomas procedentes de las células crecidas en formación de tumoresferas (modelos 3D), las cuales están enriquecidas en población de células madre tumorales. A su vez, otros marcadores presentes en el interior de estas microvesículas, se han mostrado relacionados con dos de los subtipos histológicos más frecuentes: adenocarcinoma (LUAD) y carcinoma escamoso (LUSC).

Posteriormente, para validar los hallazgos obtenidos en exosomas, los marcadores más significativos fueron analizados *in silico* en una cohorte de muestras de tejido, compuesta por 661 pacientes con CPNM (TCGA database). Estos resultados han revelado una asociación entre la expresión del gen *SNAI1* y la supervivencia de estos pacientes (OS y RFS $p < 0.05$). Además, los genes *XAGE1B*, *SEPP1* y *TTF-1* (previamente determinados en exosomas), mantienen una relación significativa con el grupo de pacientes LUAD; mientras que *CABYR*, *RIOK3* y *CAPRIN1* se mantienen sobreexpresados en LUSC (Mann-Whitney test $p < 0.05$). Estos marcadores también se han analizado en una cohorte de 186 pacientes con CPNM procedentes del Hospital General Universitario de Valencia, donde se corroboró la asociación de *SNAI1* con la supervivencia de los pacientes en estadios tempranos (RFS en pacientes LUAD, $p < 0.05$), así como la sobreexpresión de *CABYR* y *RIOK3* en pacientes LUSC, y de *XAGE1B* y *TTF-1* en LUAD.

Por otra parte, el aislamiento de los exosomas presentes en la sangre periférica de pacientes en estadios avanzados, ha permitido identificar otros marcadores asociados a características clínico-patológicas relevantes. A su vez, el contenido de estas microvesículas ha sido empleado para la detección de mutaciones génicas ligadas al manejo clínico del CPNM.

En resumen, los resultados obtenidos en este trabajo ponen de manifiesto el potencial de los exosomas como fuente de biomarcadores para el estudio de las diferentes etapas de desarrollo del CPNM. Estas microvesículas ofrecen una visión completa y en tiempo real, de las características de la enfermedad, pudiendo ser aisladas de forma repetida y mediante técnicas mínimamente invasivas.