



## 6 - PAPEL DE LOS COFACTORES YAP/TAZ EN LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA A INHIBIDORES DE QUINASAS EN CÁNCER DE TIROIDES

C. Fernández-Méndez<sup>1</sup> y P. Santisteban<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biología del Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols CSIC-UAM. Madrid. <sup>2</sup>CIBERONC. Centro de Investigación Biomédica en Red.

### Resumen

El tratamiento del carcinoma de tiroides refractario a radio-yodo no ofrece buenos resultados ya que se desarrollan mecanismos de resistencia que favorecen el agravamiento de la enfermedad. Identificar las moléculas implicadas es clave para mejorar el éxito de estas terapias. Los cofactores de la vía de señalización Hippo, YAP/TAZ, han sido asociados a los mecanismos de resistencia a inhibidores de quinasas RAS/RAF en cáncer. Dado que YAP/TAZ se encuentran aumentados en los carcinomas tiroideos y se asocian con una mayor progresión, el objetivo de nuestro trabajo ha sido estudiar su participación en la resistencia a dichos inhibidores. Se usaron células CAL62, derivadas de carcinoma anaplásico, que presentan mutación en K-RAS y pérdida de función en NF2, una quinasa que regula negativamente a YAP/TAZ. Se realizaron tratamientos con trametinib, un inhibidor de MEK1/2 aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de tiroides. Se analizaron la viabilidad celular y los cambios en la señalización intracelular en presencia o ausencia de YAP/TAZ. Se estudió el efecto de la combinación del tratamiento de trametinib con dasatinib, inhibidor de la quinasa SRC, o con verteporfin, inhibidor de YAP/TAZ. Los resultados indican que los niveles de YAP/TAZ aumentan tras 9 días de tratamiento con trametinib, siendo su localización preferentemente nuclear donde se encuentran activos transcripcionalmente. Células silenciadas mediante ARN de interferencia para la expresión de uno u otro cofactor mostraron menor resistencia a concentraciones crecientes de trametinib. La combinación de este inhibidor junto con dasatinib y verteporfin resultó también en una disminución de la viabilidad celular. Estos datos sugieren que terapias dirigidas contra las proteínas YAP/TAZ usadas en combinación con trametinib u otros inhibidores de las quinasas de la vía MAPK podrían mejorar el éxito del tratamiento contra el cáncer de tiroides gracias a una disminución de la resistencia.