

## INTRODUCCIÓ

La transició epiteli-mesènquima (TEM) és el procés que permet a les cèl·lules epitelials tumorals amb un fenotip diferenciat, caracteritzades per establir adhesions cel·lulars estables, desdiferenciar-se cap a un fenotip mesenquimal, adquirint mobilitat i capacitat invasiva.

La regulació de la TEM es dona principalment a partir de l'expressió de factors de transcripció que activaran o inhibiran l'expressió de gens diana. S'han trobat evidències que suggereixen que molts d'aquests factors actuen de forma sinèrgica i utilitzen vies comunes però, recentment, alguns estudis mostren que la inhibició d'un únic factor de transcripció seria suficient per bloquejar la TEM.

## OBJECTIUS

Demostrar que la via del TGF-β és una bona diana terapèutica per inhibir la progressió tumoral i la metàstasi mitjançant la interrupció de la via de senyalització a diferents nivells.

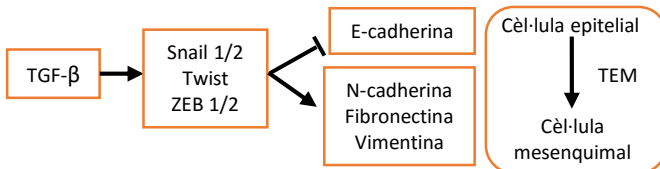


Figura 1. El TGF-β induïx l'expressió dels factors de transcripció Snail 1/2, Twist i ZEB 1/2 que reprimiran l'expressió de gens epitelials (E-cadherina) i activaran l'expressió de gens mesenquimals (N-cadherina, fibronectina i vimentina), contribuint així al procés de TEM.

## RESULTATS

El TGF-β *per se* està implicat en molts processos cel·lulars, incloent la inhibició del creixement, l'estimulació de la migració cel·lular, la TEM, la remodelació de la MEC facilitant l'angiogènesi i la supressió del sistema immunitari. Quan la via del TGF-β està regulada, participa en la homeòstasi del teixit mentre que si està desregulada, impulsa la progressió tumoral.

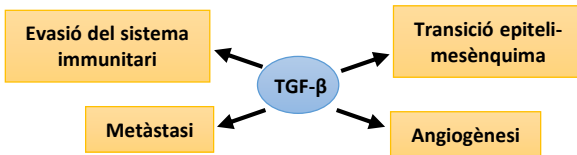


Figura 2. Accions pro-tumorals de la senyalització per TGF-β.

Inhibidors de la senyalització del TGF-β actuals

TIPUS INHIBIDOR	NOM FÀRMAC	ASSAIG CLÍNIC	TIPUS DE CÀNCER
Trampes de lligand (MoAbs)	Fresolimumab (GC-1008)	FASE I/II	Carcinoma cèl·lules renals
Oligonucleòtids antisentit (ASO)	Trabedersen (AP12009)	FASE I/II	Glioblastoma
Molècules petites inhibidores dels receptors quinasa (SMI)	Galunisertib (LY2157299)	FASE II	Melanoma avançat metastàtic
Aptàmers peptídics	TRX-SARA	Preclínica	-----

Taula 1. Informació referent a un exemple de cada tipus d'inhibidors de la senyalització del TGF-β

## RESULTATS

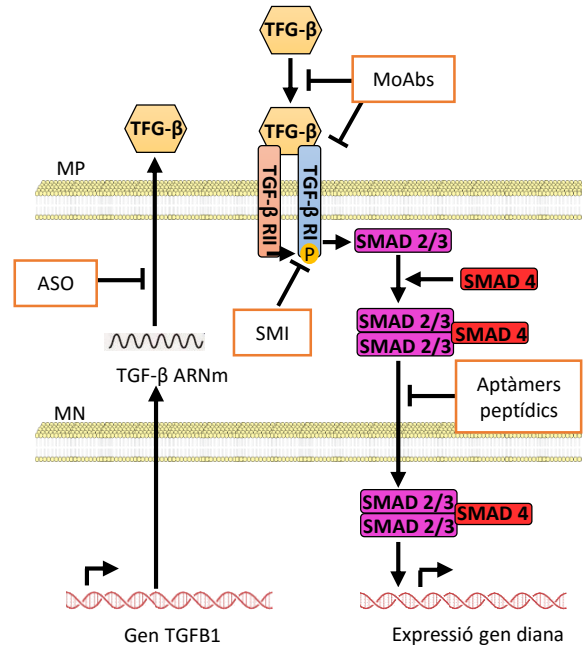


Figura 3. Representació esquemàtica de la via del TGF-β dependent de proteïnes SMAD on es mostren les zones de la via que són inhibides pels fàrmacs estudiats. MP: membrana plasmàtica; MN: membrana nuclear.

## DISCUSSIÓ

La inhibició de la TEM via TGF-β permet l'eliminació dels nínxols on es localitzen les cèl·lules tumorals amb propietats de cèl·lula mare. A més, els inhibidors del TGF-β permeten l'activació del sistema immunitari, necessari pel funcionament òptim de la teràpia adaptativa amb cèl·lules T. Aquests han estat dissenyats per reduir la progressió tumoral i no són citotòxics ni citostàtics, de manera que la combinació amb quimioteràpics convencionals faria més eficient el tractament antitumoral.

La resposta al tractament amb inhibidors és molt individualitzada i depèn de les variacions genètiques innates de l'individu. Per aquest motiu, cal realitzar una selecció dels pacients mitjançant biomarcadors i anàlisi moleculars i histològics.

## CONCLUSIÓ

- La via del TGF-β és una bona diana terapèutica degut a tots els efectes pro-tumorals que estimula.
- Existeixen quatre tipus d'inhibidors que estan donant bons resultats en assajos preclínics i clínics.
- L'administració adequada dels inhibidors seria quan la via del TGF-β ha perdut la capacitat supressora de tumors però encara no s'ha produït metàstasi
- Es necessita encara molta investigació per conèixer l'eficàcia i els possibles efectes adversos produïts per la teràpia.

## REFERÈNCIES SELECCIONADES

1. Akhurst, R.J. & Hata, A. Targeting the TGFβ signalling pathway in disease. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **11**, 790-811 (2012).
2. De Craene, B. & Berr, G. Regulatory network defining EMT during cancer initiation and progression. *Nature Rev. Cancer* **13**, 97-110 (2013).
3. Heerboth, S., Housman, G., Leary, M., Longacre, M., Byler, S., Lapinska, K., Willbanks, A. & Sarkar, S. EMT and tumor metastasis. *Clin. Transl. Med.* **4**, 6 (2015).
4. Lamouille, S., Xu, J. & Derynck, R. Molecular mechanism of epithelial-mesenchymal transition. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **15**, 178-196 (2014).
5. Nacif, M. & Shaker, O. Targeting Transforming Growth Factor-β (TGF-β) in Cancer and Non-Neoplastic Diseases. *Journal Cancer Therapy* **5**, 735-747 (2014).