

Estudio del papel de la DNA polimerasa Theta en la progresión del cáncer de próstata y su relevancia como diana terapéutica.

Irene de Miguel García^a, José M. Mora-Rodríguez, María Couto Muga, Nieves Rodriguez Henche, Inés Díaz-Laviada, Pedro A.. Mateos-Gómez

Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá. 28871, Alcalá de Henares, Madrid, España.

a. irenedemigueltgarcia@gmail.com

VI Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2021.

29 de marzo a 30 de abril, 2021. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: Cáncer de próstata resistente a la castración (CPmRC); roturas de la doble hebra (DSB); unión de extremos no homólogos alternativa (A-NHEJ); DNA Polimerasa Theta (POL θ); estrés replicativo.

Resumen

El cáncer de próstata (CP) es el segundo cáncer más diagnosticado y la quinta causa de muerte por cáncer en la población masculina. Hay pacientes que presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico (CPm) y otros progresan hacia ese estadio durante el tratamiento. Se desconocen todos los mecanismos específicos implicados, sin embargo, la señalización continua del receptor de andrógenos se considera fundamental para su desarrollo, motivo por el que es la diana de los tratamientos actuales. A pesar de su eficacia, los tumores adquieren resistencia alcanzando un estado conocido como cáncer de próstata resistente a la castración (CPmRC), forma letal de la enfermedad.

Un factor crítico implicado en la resistencia al tratamiento es la heterogeneidad tumoral. La integridad del genoma se ve comprometida por el daño que sufre el ADN, y sobre todo por las roturas de la doble hebra (DSB). En respuesta se activan vías de reparación como la unión de extremos no homólogos alternativa (A-NHEJ), en la que interviene la DNA Polimerasa Theta (POL θ). Esta polimerasa se sobreexpresa en algunos tumores, correlacionándose con peor pronóstico y respuesta al tratamiento. Nuestros resultados junto con otros sugieren que POL θ está sobreexpresada en CP, siendo necesaria para la supervivencia de las células tumorales. Nuestra hipótesis es que las alteraciones genéticas en el CP favorecerían el uso de la reparación de DSB por A-NHEJ, pudiendo considerar su inhibición como tratamiento en este tipo de tumores, tanto de las formas más letales de la enfermedad, como de aquellos estadios previos que evitarían la adquisición de resistencia.

Por otra parte, la sobreexpresión del oncogén N-Myc se ha relacionado con la progresión del mCRPC con fenotipo neuroendocrino. N-Myc favorece el inicio de la replicación y el estrés replicativo, así como el aumento de la proliferación celular. Recientemente, se ha mostrado que Pol θ media reparaciones atenuando el estrés replicativo y facilita el reinicio en las horquillas de replicación. Para determinar si Pol θ protege a las células de CP del estrés replicativo proponemos usar las líneas celulares LNCaP y PC3 sometidas a estrés replicativo, inducido por el tratamiento con Hidroxiurea, Camptotecina y Etopósido. Ambas líneas celulares serán infectadas con un shRNA contra Pol θ para comparar el resultado con un shControl. Analizaremos la supervivencia con un ensayo colorimétrico tras la exposición a los fármacos.

Cita: de Miguel García, Irene; Mora-Rodríguez, José M.; Couto Muga, María; Rodriguez Henche, Nieves; Díaz-Laviada, Inés; Mateos-Gómez, Pedro A. (2021) Estudio del papel de la DNA polimerasa Theta en la progresión del cáncer de próstata y su relevancia como diana terapéutica. Actas del VI Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2021. 29 de marzo a 30 de abril, 2021. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 10 (1): e202103a10. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e202103a10 <http://www3.uah.es/dianas?e202103a10>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © de-Miguel-García I, Mora-Rodríguez JM, Couto-Muga M, Rodriguez-Henche N, Díaz-Laviada I, Mateos-Gómez PA. Algunos derechos reservados. 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/>