

La retirada de andrógenos induce la reprogramación de células de cáncer de próstata a cancer stem cells.

Belén G. Sánchez^a, Alicia Bort, José María Mora-Rodríguez, Inés Díaz-Laviada

Universidad de Alcalá, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Departamento de Biología de Sistemas, Unidad de Bioquímica y Biología Molecular, 28871 Alcalá de Henares, Madrid, España.

a. belen.sanchezg@edu.uah.es

VII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022.

14 a 18 de marzo, 2022. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: AMPK; células neuroendocrinas; cancer stem cells; pluripotencia; cáncer de próstata

Resumen

En los últimos años, la plasticidad celular ha surgido como un modo de evasión de la terapia en el cáncer de próstata. Las células tumorales, cuando se exponen a terapias anticancerígenas, pueden adoptar el fenotipo neuroendocrino que se asocia con un fracaso del tratamiento y un mal pronóstico. En este estudio, demostramos que la retirada de andrógenos a largo plazo indujo un fenotipo neuroendocrino en las células LNCaP seguido de una rediferenciación hacia "cancer stem cells". Las células LNCaP incubadas durante 30 días en medio libre de andrógenos o con el antagonista del receptor de andrógenos 2-hidroxiiflutamida desarrollaron una morfología neuroendocrina y aumentaron la expresión de los marcadores neuroendocrinos β III-tubulina y enolasa específica de neuronas (NSE). Cuando las células se incubaron durante 90 días en un medio sin andrógenos, crecieron como esferas flotantes y mostraron una mayor expresión de los marcadores de resistencia CD133, ALDH1A1 y el transportador ABCB1A. Los factores de transcripción pluripotentes Nanog y Oct4 y el factor angiogénico VEGF estaban aumentados mientras que la expresión de E-cadherina estaba inhibida. Asimismo, la viabilidad celular reveló que esas células eran resistentes al docetaxel y a la 2-hidroxiiflutamida. La retirada de andrógenos también indujo la disminución de la expresión de la quinasa activada por AMP (AMPK). Sorprendentemente, la sobreexpresión de AMPK en las cancer stem cells consiguió disminuir la expresión de los marcadores de pluripotencia y VEGF, mientras restableció los niveles de E-cadherina. Además, la sensibilidad a docetaxel se restableció en las cancer stem cells transfectadas con AMPK. Por tanto, nuestro modelo proporciona un nuevo mecanismo regulador de la plasticidad del cáncer de próstata a través de la implicación de AMPK.

Agradecimientos: Esta investigación ha sido financiada por el Instituto de Salud Carlos III a través del proyecto PI20/01327 (Cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional 'Una manera de hacer Europa') y por la Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno (Beca Patrocinio 2019-001). Parte de este trabajo se ha realizado mediante la instalación de NANOBIOSIS. Los autores agradecen a Natalia Huertas por su asistencia técnica.

Cita: Sánchez, Belén G.; Bort, Alicia; Mora-Rodríguez, José María; Díaz-Laviada, Inés (2022) La retirada de andrógenos induce la reprogramación de células de cáncer de próstata a cancer stem cells. *Actas del VII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022*. 14 a 18 de marzo, 2022. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid, España. *dianas* 11 (1): e202203a04. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e202203a04 <http://www3.uah.es/dianas?e202203a04>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © Sánchez BG, Bort A, Mora-Rodríguez JM, Díaz-Laviada I. 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/>