

Introducción al estudio del papel de la asparragina a la inhibición de V^{600E}BRAF en cáncer de tiroides

Alicia Álvarez Álvarez^a, Beatriz Gallego Tamayo, Pablo Baquero Valls, Antonio Chiloeches Gálvez

Departamento de Biología Sistemas. Universidad de Alcalá.

a. alicia.alvareza@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: asparragina; BRAF; estrés del retículo; cáncer de tiroides

Resumen

La asparragina (Asn) es un aminoácido no esencial cuya síntesis de *novo* se obtiene a partir de la glutamina y asparato por la enzima asparragina sintetasa (ASNS).

A pesar de que en las últimas décadas se ha puesto el foco en la glutamina como el aminoácido no esencial con mayor relevancia en el metabolismo tumoral, recientemente se ha descrito que la asparragina es capaz de recuperar la proliferación celular en condiciones restrictivas de glutamina poniendo en el punto de mira a este aminoácido como un mecanismo para la supervivencia de las células tumorales. Además, se sabe que la expresión de la ASNS puede verse estimulada como consecuencia de respuestas de estrés del retículo. Entre los diferentes tipos de estrés, en la literatura se destaca la vía de PERK y la quinasa CGN2, convergiendo ambas en la activación del eje eIF2a-ATF4.

La mutación V^{600E}BRAF se encuentra en el 60% de los carcinomas tiroideos. Frente a este oncogén se han desarrollado inhibidores específicos como el Vemurafenib (PLX4032) o su análogo PLX4720. Sin embargo, la efectividad de estos tratamientos es variable en los diferentes tipos celulares y con frecuencia aparecen resistencias a ellos. De esta manera, las vías de estrés del retículo se activan como mecanismo de resistencia a Vemurafenib en tumores con la mutación V^{600E}BRAF, incluso se ha descrito que el propio oncogén desencadena estas respuestas para asegurar la supervivencia tumoral.

Estudiamos si existe una relación entre la resistencia a la inhibición de BRAF en nuestros modelos celulares de cáncer anaplásico tiroideo con la mutación V^{600E}BRAF y la expresión de la ASNS y la asparragina. Comprobamos que la retirada de asparragina mediante el tratamiento con L-asparraginasa (ASNase) disminuye la viabilidad de las líneas celulares estudiadas. De la misma manera, la combinación de ASNase y el inhibidor de BRAF PLX4720 reduce la supervivencia celular de una forma sinérgica. Comprobamos que el tratamiento con PLX4720 aumenta los niveles de asparragina, sugiriendo que este cambio puede intervenir en algún tipo de mecanismo de resistencia. Además, nos encontramos desarrollando unos modelos celulares *knockouts* para el gen de la ASNS mediante la tecnología CRISPR/Cas9. Preliminarmente se ha estudiado la proliferación celular en las células generadas observando una disminución del crecimiento tumoral en las células deficientes en ASNS. Estos resultados abren el camino al estudio de la relación entre la resistencia a la inhibición de BRAF y la asparragina y de qué manera este aminoácido interviene en el metabolismo tumoral.

Cita: Álvarez Álvarez, Alicia; Gallego Tamayo, Beatriz; Baquero Valls, Pablo; Chiloeches Gálvez, Antonio (2022) Introducción al estudio del papel de la asparragina a la inhibición de V^{600E}BRAF en cáncer de tiroides. 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): e202203a10. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e202203a10 <http://www3.uah.es/dianas?e202203a10>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © Álvarez-Álvarez A, Gallego-Tamayo B, Baquero-Valls P, Chiloeches-Gálvez A. 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/>