

## Cdk4 como diana terapéutica en el cáncer de vejiga

Carolina Rubio<sup>1,2</sup>, Cristina Segovia<sup>1,2</sup>, Fernando López-Calderón<sup>1</sup>, Marta Dueñas<sup>1,2</sup>, Mónica Martínez-Fernández<sup>1,2</sup>, Irene Otero<sup>1,3</sup>, Federico de la Rosa<sup>1,4</sup>, Felipe Villacampa<sup>1,4</sup>, Daniel Castellano<sup>1,3</sup>, Jesús M Paramio<sup>1,2</sup>.

1 Grupo Oncología Molecular, Instituto de Investigación 12 de Octubre. Avda de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. Email: [crubiomh@gmail.com](mailto:crubiomh@gmail.com).

2 Unidad de Oncología Molecular, CIEMAT. Avda Complutense 40, 28040 Madrid.

3 Departamento de Urología, Hospital "12 de Octubre" Avda de Córdoba, s/n. 28041 Madrid

4 Departamento de Oncología médica, Hospital "12 de Octubre" Avda de Córdoba, s/n. 28041 Madrid

I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016.

15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

**Palabras clave:** Terapia; células, cáncer de vejiga; cdk4/6; cisplatino; Foxm1.

### Resumen

El cáncer es uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo. De todos los tipos de cáncer existentes, el cáncer de vejiga (CV) es uno de los más comunes en los países industrializados [1]. La mayoría de los tumores de CV se originan en las células epiteliales de la de la pared vesical, siendo más del 90% de los casos carcinomas de células transicionales (CCT). En el momento del diagnóstico aproximadamente el 70% de los CCT son carcinomas de vejiga no músculo invasivos (CVNMI). Estos son tratados mediante resección transuretral (RTU) con instilación local en la mayoría de los casos y, aunque tienen un pronóstico más favorable, muestran una alta tasa de recurrencia, llegando en algunos casos a progresar a carcinomas de vejiga músculo invasivos (CVMI). Dichos tumores invasivos son tratados mediante cistectomía y/o quimioterapia basada en platino, y además poseen un peor pronóstico, ya que la aparición de metástasis produce una alta mortalidad [2]. Por ello, la investigación del CV cada vez se centra más en la búsqueda de dianas moleculares como opción de tratamiento, con el fin de mejorar la supervivencia del paciente y la prevención de la recurrencia del tumor. Palbociclib (PD-0332991) es un inhibidor de cdk4/6, el cual ha sido previamente probado para tratar diversas enfermedades malignas caracterizadas por la presencia del gen RB1 [3]. Para evaluar el efecto de este inhibidor en el CV se han utilizado una serie de líneas celulares con características genómicas conocidas, que difieren en su estado de pRB. De forma inesperada, se observó una respuesta similar tanto *in vitro* como en xenoinjertos *in vivo* entre las líneas pRb normales y las líneas celulares pRb mutantes, aunque se observaron diferentes efectos tanto a nivel de ciclo celular como bioquímico. La caracterización genómica de las células tratadas mostró una fuerte divergencia de la expresión génica, entre pRb normales y mutantes, como consecuencia del tratamiento con Palbociclib. Los análisis bioinformáticos revelaron que FoxM1 podría ser un posible regulador común de algunos genes disminuidos en ambos casos. Es importante destacar que FoxM1 es un sustrato de cdk4/6 que ha sido relacionado con la adquisición de resistencia a Cisplatino (CDDP) en cáncer [5-6]. Después del tratamiento con Palbociclib en todas las líneas celulares se observó una reducción de la fosforilación de FoxM1. De manera sorprendente, se vio que dicha fosforilación es un potencial factor de peor pronóstico en muestras clínicas de pacientes con CVNMI. Cuando se realizaron tratamientos combinados de CDDP con Palbociclib se observó una mayor sensibilidad a CDDP, esto apunta a que la combinación de ambos fármacos podría mejorar la perspectiva terapéutica en el CV.

1. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., and Jemal, A. 2014. Cancer statistics. CA. Cancer J. Clin. Vol (64):9-29
2. Knowles, M. A., & Hurst, C. D. 2015. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. Nature Reviews Cancer. Vol (15): 25-41.
3. Turner, N.C., et al. 2015. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine. Vol (373): 209-219.
4. Barretina, J., et al. 2012. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. Nature. Vol (483): 603-607.
5. Anders, L., et al. 2011. A systematic screen for CDK4/6 substrates links FOXM1 phosphorylation to senescence suppression in cancer cells. Cancer cell. Vol (20): 620-634.
6. Zhang, X., et al. 2014. Targeting of mutant p53-induced FoxM1 with thiostrepton induces cytotoxicity and enhances carboplatin sensitivity in cancer cells. Oncotarget. Vol (5): 11365.

**Cita:** Carolina Rubio, Cristina Segovia, Fernando López-Calderón, Marta Dueñas, Mónica Martínez-Fernández, Irene Otero, Federico de la Rosa, Felipe Villacampa, Daniel Castellano, Jesús M Paramio (2016) Cdk4 como diana terapéutica en el cáncer de vejiga. Comunicación oral. Actas del I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016. 15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Dianas 5 (1): e20160312. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e20160312. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © 2016 Carolina Rubio et al. 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/>