

La autofagia modula la sensibilidad al Cisplatino en células de carcinoma anaplásico de tiroides

Beatriz Gallego Tamayo, Eva María Jiménez Mora, Antonio Chiloeches

Departamento Biología de Sistemas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid. España. Email: bgallego28@gmail.com.

I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016.
15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: autofagia; cisplatino; tiroides; apoptosis

Resumen

El cáncer de tiroides es el tumor endocrino más común y, aunque es altamente curativo, presenta una elevada tasa de recurrencia [1]. Una de las mutaciones más frecuentes en este tipo de tumores es la sustitución de la Val600 por un glutámico (V600E) en la proteína BRAF. Esta mutación causa una hiperactivación de la vía de las ERK-MAPKs, favoreciendo la proliferación e invasividad tumoral e inhibiendo la muerte celular por apoptosis [2,3]. Sin embargo, las terapias con inhibidores de BRAF no dan los resultados esperados en el tratamiento del cáncer de tiroides, causando importantes efectos adversos de lesiones de la piel asociadas a hiperproliferación, llegando en algunos casos a producirse carcinomas de células escamosas y queratoacantomas en un 15-30% de los pacientes [4]. Debido a esto, se plantea la necesidad de utilizar terapias combinadas para aumentar la efectividad y especificidad del tratamiento en este tipo de cáncer. Por otra parte, la autofagia es un proceso celular por el cual se produce un reciclaje de los componentes celulares, mediante su incorporación a lisosomas a través de la formación de unas vesículas denominadas autofagosomas [5]. Este proceso ha adquirido gran importancia en el estudio del cáncer y se le han atribuido tanto efectos pro-tumorales, ya que actúa como método de defensa frente a situaciones de estrés celular, como antitumorales llevando a la muerte celular por sí misma o mediante apoptosis [6,7]. Además, se ha visto que este proceso catabólico puede ser el causante de ciertas quimiorresistencias en células tumorales [8]. Por todo ello, estudiamos el papel que posee la autofagia en células tumorales tiroideas que presentan la mutación V600EBRAF sobre la viabilidad celular y la respuesta al agente terapéutico Cisplatino. Para ello, analizamos la viabilidad celular y la apoptosis, mediante MTT y citometría de flujo, tras el tratamiento con Cisplatino, en presencia y ausencia de los inhibidores de la autofagia Bafilomicina A1 o 3-metiladenina (3-MA), en la línea celular derivada de un tumor anaplásico tiroideo BHT101. Nuestros resultados indican que la autofagia regula la supervivencia en estas células. Por otra parte, el tratamiento con Cisplatino conlleva una reducción de la viabilidad y un aumento de la muerte celular. Además, mediante experimentos de inmunodetección, observamos que el tratamiento con Cisplatino también modula la autofagia en las células BHT101, al modificar los niveles de la proteína p62 y los de la proteína LC3-II, marcadores del proceso de autofagia. Por último, el tratamiento con Cisplatino junto con la inhibición de la autofagia produce mayores efectos sobre la supervivencia que cada tratamiento por separado. Todos estos datos indican que la autofagia es un proceso modulador de la supervivencia de las células tumorales tiroideas y que el Cisplatino lo altera. Estos datos sugieren que la autofagia puede ser utilizada como una diana terapéutica en los tumores tiroideos con la mutación ^{V600E}BRAF resistentes a Cisplatino.

1. Migzha, Xing. 2013. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nature Rev/Cancer* 13:184-99.
2. Kam-Tsun, Tang y Chen Hsen, Lee. 2010. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: pathogenic role and clinical implications. *J Chin Med Assoc.*, 73 (3):113-128.
3. Karasarides M, Chiloeches A, et al. 2004. B-RAF is a therapeutic target in melanoma. *Oncogene* 23(37): 6292-8.
4. Flaherty, K., Puzanov, et al. 2009. Phase I study of PLX4032: Proof of concept for V600EBRAF mutation as a therapeutic target. *J Clin Oncol.*, 27.
5. Boya P, et al. Emerging regulation and functions of autophagy. 2013. *Nat Cell Biol.* 15: 713-20.
6. Lin CI, et al. 2009. Autophagy: a new target for advanced papillary thyroid cancer therapy. *Surgery*, 146: 1208-14.
7. Vucicevic L, Misirkic M, et al. 2011. Compound C induces protective autophagy in cancer cells through AMPK inhibition-independent blockade of Akt/mTOR pathway. *Autophagy*, 7(1): 40-50.
8. Fukuda T, et al. 2015. The anti-malarial chloroquine suppresses proliferation and overcomes cisplatin resistance of endometrial cancer cells via autophagy inhibition. *Gynecol Oncol.* 137(3):538-45.
9. García-Cano J, Ambrose G, et al. *Oncotarget*. 2015. Exploiting the potential of autophagy in cisplatin therapy: A new strategy to overcome resistance. 20:6 (17):15551-65.

Cita: Beatriz Gallego Tamayo, Eva María Jiménez Mora, Antonio Chiloeches (2016) La autofagia modula la sensibilidad al Cisplatino en células de carcinoma anaplásico de tiroides. 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): e20160314. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e20160314. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © 2016 Beatriz Gallego Tamayo 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/>