

V^{600E}BRAF regula el flujo autofágico en células tumorales tiroideas

Eva María Jiménez Mora*, Beatriz Gallego Tamayo y Antonio Chiloeches Gálvez

Departamento de Biología de Sistemas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, 28871, Madrid. evajmora@yahoo.es

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

Palabras clave: cáncer papilar de tiroides; V^{600E}BRAF; autofagia; LC3; p62; mTOR; AMPK

Resumen

La mutación en el gen de BRAF que codifica para la proteína V^{600E}BRAF es una de las alteraciones más comunes en cáncer papilar de tiroides (PTC) [1]. Son muchos los estudios que demuestran que esta mutación aparece en los PTCs más invasivos, agresivos y con mayor capacidad para metastatizar. También se ha demostrado una asociación significativa de esta mutación con la progresión clínica, recurrencia y fallo en el tratamiento de los PTCs [2]. La autofagia es un proceso por el cual la célula recicla moléculas y orgánulos dañados secuestrándolos en vesículas de doble membrana (autofagosomas) y transportándolos para su degradación por fusión con los lisosomas (autofagolisosoma). El aumento de la autofagia puede ser debido a varias causas, entre las que se encuentran la activación de la quinasa AMPK y la inhibición de la quinasa mTOR. Este proceso es importante en la patogénesis de diversas enfermedades, incluido el cáncer. Existen datos que indican que la autofagia está implicada en la iniciación y progresión de cáncer de tiroides, así como, en la resistencia a la terapia, por lo que podría ser utilizada para aplicaciones terapéuticas [3]. Sin embargo, se sabe muy poco sobre el papel que juega la mutación V^{600E}BRAF en el proceso de autofagia y su relación con la progresión de PTCs. El objetivo de este trabajo es estudiar la implicación de esta mutación en la autofagia. Para ello, se han empleado las células de cáncer de tiroides 8505C, que poseen la forma oncogénica V^{600E}BRAF, y WRO, que contienen la forma silvestre de esta proteína, en las que se han estudiado los niveles de los marcadores autofágicos, p62 y LC3, mediante western blot, así como la localización de este último en autofagosomas o autofagolisosomas, mediante detección de fluorescencia con microscopía confocal. Además, para comprobar la posible implicación de V^{600E}BRAF en la autofagia mediada por mTOR y AMPK, se estimaron los niveles de fosforilación de dichas proteínas y de sus sustratos, proteínas S6 y ACC, respectivamente, en ambas líneas. Los resultados obtenidos muestran como, tanto la inhibición de BRAF con el inhibidor PLX 4720, como la eliminación de su expresión mediante siRNA, modifican los niveles de las proteínas p62 y de LC3, marcadores de la autofagia, así como la actividad de mTOR y un aumento de actividad de AMPK. Estos datos se corroboran con la sobreexpresión de V^{600E}BRAF en las células WRO, en las que los niveles de p62 y LC3, la actividad de mTOR y la de AMPK, es contraria a la observada cuando se inhibe V^{600E}BRAF. Nuestros resultados indican que V^{600E}BRAF regula los niveles de los marcadores autofágicos LC3 y p62 en las líneas 8505C y WRO, y que el efecto que tiene sobre la autofagia parece independiente del producido por mTOR y AMPK. Todo esto sugiere que el oncogén BRAF podría ejercer alguna de sus funciones protumorales a través de la modulación de la autofagia celular.

1. Garnett, M.J., Marais, R. 2004. Guilty as charged: BRAF is a human oncogene. *Cancer Cell*. 6(4):313-9
2. Xing, M. 2007. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr .Rev.* 28(7):742-62.
3. Netea-Maier, RT., Klück, V., Plantinga, TS., Smit, JW. 2015. Autophagy in thyroid cancer: present knowledge and future perspectives. *Endocrinol (Lausanne)*. Feb

Cita: Eva María Jiménez Mora, Beatriz Gallego Tamayo y Antonio Chiloeches Gálvez (2016) V^{600E}BRAF regula el flujo autofágico en células tumorales tiroideas. 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): e20160315. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e20160315. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © 2016 Eva María Jiménez Mora 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/>