

# Papel de la metilación del DNA en el desarrollo de resistencia del cáncer de próstata a los tratamientos hormonales

M<sup>a</sup> Jesús Orea Martínez\*, Ana González Corpas, Begoña Colas Escudero y Santiago Roperro Salinas

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

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

**Palabras clave:** Cáncer de próstata; receptor de andrógenos; modificaciones epigenéticas; metilación del DNA; bloqueo hormonal.

## Resumen

El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte entre los hombres en los países desarrollados. La mayoría de los tumores de próstata son dependientes de andrógenos en el momento del diagnóstico, de ahí que uno de los tratamientos clásicos sea el bloqueo hormonal mediante la ablación androgénica con agonistas de la hormona luteinizante (LHRH). Aunque prolonga la supervivencia, la respuesta a estos tratamientos es limitada y de forma casi invariable los pacientes desarrollan resistencia al bloqueo hormonal continuado [1,2]. Los cambios en las modificaciones epigenéticas juegan un papel decisivo en el desarrollo y progresión del cáncer así como en el desarrollo de la resistencia de los tumores a los tratamientos convencionales [3]. En este trabajo nos propusimos analizar el papel de la metilación del DNA en el desarrollo de resistencia de los tumores de próstata al bloqueo hormonal. Para ello hemos comparado el perfil de metilación de las células LNCaP, que expresan el receptor de andrógenos (RA) y responden a los tratamientos hormonales, y las LNCaP abl, que no responden al tratamiento hormonal pero siguen expresando el RA [4], mediante un array que permite determinar el estado de metilación de más de 450.000 CpGs distribuidas a lo largo de todo el genoma. De estos ensayos hemos seleccionado un grupo de genes siguiendo dos criterios: que presente diferencias de metilación y su funcionalidad celular. Atendiendo al primer criterio se han seleccionado dos grupos de genes, el primero que incluye los genes que se encuentran hipermetilados en las células LNCaP abl con respecto a las LNCaP (CLDN3, CEBPD, BSCL2 y MARCKS) y un segundo grupo donde los genes seleccionados (MPP1 y ESR1) se encuentran hipometilados en la línea LNCaP abl. En cuanto a su funcionalidad, estos genes intervienen en procesos tan importantes como son las uniones estrechas entre células (CLDN3) [5]; en la diferenciación celular (BSCL2) [6]; en la respuesta inmune e inflamatoria (CEBPD) [7]; en la regulación del citoesqueleto de actina (MARCKS) [8], en la proliferación celular (MPP1) [9] y en el desarrollo sexual (ESR1) [10]. En primer lugar se validaron los datos obtenidos en el array, mediante PCR específica de metilación (MSP), y secuenciación del DNA tratado con bisulfito de la región promotora de los genes seleccionados. Dado que la metilación del DNA en la región promotora de los genes es una marca epigenética que se relaciona con la pérdida de expresión [11], se determinaron los niveles de mRNA de los genes seleccionados mediante qRT-PCR y observamos que la expresión de los genes CLDN3, CEBPD, MARCKS, BSCL2 disminuye en las células LNCaP abl en las que están metilados, mientras que la expresión de los genes hipometilados (MPP1 y ESR1) en esta línea aumentó con respecto a las células LNCaP. Por último, para confirmar que los cambios en la expresión observados en los genes seleccionados se deben a los cambios en la metilación del promotor, tratamos las líneas celulares de cáncer de próstata LNCaP abl y LNCaP con el agente desmetilante 5-aza-2-deoxicidina. Este tratamiento produjo un aumento de la expresión de los genes CLDN3, CEBPD y MARCKS en las células LNCaP abl y no la modificó en las células LNCaP. Lo contrario ocurrió con los genes que pierden metilación, el tratamiento solo aumentó su expresión en las células LNCaP. En conclusión, en este trabajo hemos identificado un grupo de genes cuya expresión está regulada por cambios en el estado de metilación de su región promotora en líneas celulares de cáncer de próstata que no responden a andrógenos y que, dada su función, podrían tener un papel relevante en el desarrollo de resistencia de los tumores de próstata a los tratamientos hormonales.

1. Dehm, SM; Tindall, DJ. 2007. Androgen receptor structural and functional elements: role and regulation in prostate cancer. *Mol Endocrinol*, 21:2855-2863
2. So, AI; Hurtado-Coll, A; Gleave, ME. 2003. Androgens and prostate cancer. *World J Urol*, 21:325-337.
3. Esteller, M. 2008. Epigenetics in Cancer. *The New England Journal of Medicine* 358: 1148-1159.
4. Culig, Z; Hoffmann, J; Erdel, M; Eder, IE; Hobisch, A; Hittmair, A; Bartsch, G; Utermann, G; Schneider, MR; Parczyk, K; Klocker, H. 1999. Switch from antagonist to agonist of the androgen receptor blocker bicalutamide is associated with prostate tumour progression in a new model system. *British Journal of Cancer*: 81 (2), 242-251.
5. Morin J, Patrice. 2005. Claudin Proteins in Human Cancer: Promising New Targets for Diagnosis and Therapy. *Cancer Res*: 65, 9603-9606.
6. Chen, Weiquin. 2012. Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy 2/Seipin Is Cell-Autonomous Regulator of Lipolysis Essential for Adipocyte Differentiation. *Molecular and Cellular Biology*; 1099-1111.

7. Balamurugan, Kuppasamy; Sterneck, Esta. 2013. The Many Faces of C/EBP $\delta$  and their Relevance for Inflammation and Cancer. *International Journal of Biological Sciences*; 9, 917-933.
8. Finlayson, AE; Freeman, KW. 2009. A Cell Motility Screen Reveals Role for MARCKS-Related Protein in Adherens Junction Formation and Tumorigenesis. *PLoS ONE* 4(11): e7833. doi:10.1371/journal.pone.0007833.
9. Seo, Pil-Soo. 2009. Identification of Erythrocyte p53/MPP1 as a Binding Partner of NF2 Tumor Suppressor Protein/Merlin. *Experimental Biology and Medicine*. 234 (3): 255- 621.
10. J. Bastian, Patrick. 2008. CpG Island Hypermethylation Profile in the Serum of Men With Clinically Localized and Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer. *J Urol*. 179 (2): 529-535.
11. Turek-Plewa, J; Jagodzinski, PP. 2005. The role of Mammalian DNA methyltransferases in the regulation of gene expression. *Cellular & Molecular biology letters* 10: 631-647.

**Cita:** María Jesús Orea Martínez, Ana González Corpas, Begoña Colas Escudero y Santiago Ropero Salinas (2016) Análisis del estado de metilación en líneas de Cáncer de Próstata sensibles y resistentes a andrógenos. 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): e20160354. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e20160354. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © 2016 María Jesús Orea 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/>