

Perfil de metilación de líneas celulares de cáncer de próstata resistentes a los tratamientos hormonales

María Jesús Orea Martínez, Ana González Corpas, Begoña Colás, Santiago Ropero

Departamento de Biología de Sistemas. Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, Madrid, España.

oreamariajesus@gmail.com

II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017.

14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Sesión 1b, Cáncer.

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. Dado que la metilación de la región promotora de los genes se correlaciona con una disminución en la expresión de los mismos [5], cruzamos los datos obtenidos en el array de metilación con los datos de un array previamente publicado [6] donde se comparó el perfil de expresión de este mismo sistema celular. De estos ensayos hemos seleccionado dos grupos de genes en función de las diferencias de metilación y expresión; el primer grupo incluye los genes que se encuentran hipermetilados en las células LNCaP abl con respecto a las LNCaP y por tanto presentan una disminución en su expresión, y un segundo grupo donde los genes seleccionados se encuentran hipometilados y con un aumento de expresión en la línea LNCaP abl. De estos hemos seleccionado para su posterior estudio un gen de cada grupo; CLDN3 y EGF; CLDN3 es un gen que interviene en las uniones estrechas entre células y que se encuentra hipermetilado y sin expresión en la línea LNCaP abl y EGF (factor de crecimiento epidérmico) que se encuentra hipometilado y con un aumento de expresión en la línea resistente al tratamiento con antriandrógenos. Una vez validados los datos de expresión y de metilación en ambos genes analizamos la relevancia funcional de los cambios de expresión de estos dos genes en nuestro sistema celular. Dado que CLDN3 está involucrado en la unión entre células [7] decidimos realizar ensayos de adhesión, migración e invasión, y encontramos que la adhesión y la migración disminuye en las células que no responden a los tratamientos hormonales (LNCaP abl) mientras que la invasión aumentó en estas mismas células. A la vista de los resultados obtenidos podemos concluir que 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, cuyos cambios de expresión podrían tener un papel relevante en el desarrollo de tumores de próstata resistentes 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; et al. 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. 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.
6. Wang, Quianben. 2009. Androgen Receptor Regulates a Distinct Transcription Program in Androgen Independent Prostate Cancer. *Cell*: 138(2):245-256.
7. Morin J, Patrice. 2005. Claudin Proteins in Human Cancer: Promising New Targets for Diagnosis and Therapy. *Cancer Res*: 65, 9603-9606.

Cita: Orea MJ, González A, Colás B, Ropero S (2017) Perfil de metilación de líneas celulares de cáncer de próstata resistentes a los tratamientos hormonales. *Actas del II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017*. 14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Sesión 1b, Cáncer. *Dianas* 6 (1): e20170301b02. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e20170301b02.
URI <http://hdl.handle.net/10017/15181> **Copyright:** ©2017 Orea MJ, González A, Colás B, Ropero S. 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/>

