

## Silenciamiento epigenético de CLDN3 en células de cáncer de próstata resistentes a los tratamientos hormonales

M<sup>a</sup> Jesús Orea Martínez<sup>1</sup>, Ana González-Corpas<sup>1</sup>, Begoña Colás<sup>1</sup>, Javier Angulo<sup>2</sup>, Santiago Ropero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Biología de Sistemas. Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, Madrid, España.

<sup>2</sup> Departamento de Urología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España.

III Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2018.

20-22 de marzo, 2018. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata; receptor de andrógenos; modificaciones epigenéticas; CLDN3; 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. Aunque prolonga la supervivencia, la respuesta a estos tratamientos es limitada y de forma casi invariable los pacientes desarrollan resistencia al bloqueo hormonal continuado. 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. 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. La comparación de los datos obtenidos del array de metilación y del array de expresión nos proporcionó una lista de genes desregulados en LNCaP abl por cambios en el estado de metilación de su promotor: EGF, ELF5 y HY1 se encuentran sobreexpresados por hipometilación de su región promotora y CLDN3, MARCKS y THBS1 presentan una disminución en su expresión por hipermetilación en su promotor. Nosotros hemos seleccionado CLDN3 para nuestro estudio porque codifica para una proteína implicada en las uniones estrechas entre células. La pérdida de expresión de CLDN3 en LNCaP abl está asociada con marcas de inhibición transcripcional en su región promotora (me3K27H3). En LNCaP encontramos marcas de activación transcripcional en la región promotora de CLDN3 (AcH3 y me3K4H3). Finalmente, hemos querido analizar la relevancia funcional en los cambios de expresión de CLDN3 en nuestro sistema celular, para ello realizamos ensayos de invasión en ambas líneas celulares, observando un incremento en el proceso de invasión en LNCaP abl. Para verificar este fenotipo decidimos inhibir la expresión de CLDN3 en LNCaP y repetir los experimentos, comprobando que la pérdida de expresión de CLDN3 incrementa la invasión, recuperando el fenotipo invasivo de LNCaP abl. 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. En particular el silenciamiento epigenético de CLDN3 puede tener un papel relevante en el desarrollo de CRPC.

**Cita:** Orea MJ, González A, Colás B, Angulo JC, Ropero S (2018) Silenciamiento epigenético de CLDN3 en células de cáncer de próstata resistente a los tratamientos hormonales. Actas del III Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2018. 20-22 de marzo, 2018. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Dianas 7 (1): e201803a21. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e201803a21. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © 2018 Orea MJ 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/>