

# La vía glucolítica es necesaria para la supervivencia de las células tumorales tiroideas con el oncogén V<sup>600E</sup>BRAF

Beatriz Gallego Tamayo, Eva María Jiménez-Mora, Antonio Chiloeches Gálvez.

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

III Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2018.  
20-22 de marzo, 2018. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

**Palabras clave:** glucolisis; 2-Deoxyglucosa; V<sup>600E</sup>BRAF; tiroides.

## 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 Valina 600 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, ya que, por una parte estas células crean resistencia a este tratamiento y, por otra, causan importantes efectos adversos en 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, las células tumorales reprograman su metabolismo energético por modificaciones en la expresión y actividad de enzimas metabólicas, para favorecer la proliferación acelerada. Por ello, el metabolismo de las células tumorales es una diana emergente para el tratamiento del cáncer, pudiendo usarse como terapia combinada con otros compuestos para aumentar la eficacia del tratamiento [5-8]. Por todo esto, estudiamos el papel que posee el metabolismo glucídico en células tumorales tiroideas que presentan la mutación V<sup>600E</sup>BRAF sobre la viabilidad celular y la sensibilidad al tratamiento con PLX4720, un inhibidor de V<sup>600E</sup>BRAF. Nosotros demostramos, en primer lugar, que la falta de glucosa o la inhibición de su metabolismo, con el compuesto 2-Deoxyglucosa, disminuye la supervivencia, determinada mediante ensayo de MTT, en la línea celular BHT101, derivada de un tumor anaplásico tiroideo. A continuación, estudiamos la relación del oncogén V<sup>600E</sup>BRAF con la captura de glucosa, medida con una sonda fluorescente y citometría de flujo, y la expresión de proteínas reguladoras de la vía glucolítica GLUT1, HK2, LDHA y PKM2, por inmunodetección y RT-qPCR. La eliminación de la actividad y expresión de BRAF, mediante el tratamiento de las células con el inhibidor PLX4720 o tras su silenciamiento con siRNA, disminuyen la captura de glucosa por parte de las células BHT101, así como los niveles todas las proteínas estudiadas. Por último, para comprobar si la inhibición del metabolismo glucídico aumenta la sensibilidad a PLX4720, determinamos el efecto sobre la viabilidad celular del tratamiento conjunto con el inhibidor de la glucolisis 2-Deoxyglucosa y el PLX4720. Nuestros resultados muestran que el tratamiento con PLX4720 junto con la inhibición de la glucolisis produce mayores efectos sobre la disminución de la viabilidad celular que cada tratamiento por separado, observándose un efecto sinérgico. Todos estos datos indican que V<sup>600E</sup>BRAF modula el metabolismo glucídico y que la glucolisis es necesaria para la supervivencia de las células tumorales tiroideas, por lo que podría ser utilizada como una diana terapéutica en los tumores tiroideos con la mutación V<sup>600E</sup>BRAF que no responden adecuadamente al tratamiento convencional con PLX4720.

1. Migzhao, Xing. 2013. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nature Reviews/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. Karasides M, Chiloeches A, Hayward R, Niculescu-Duvaz D, Scanlon I, Friedlos F, y cols. 2004. B-RAF is a therapeutic target in melanoma. *Oncogene*, 23(37): 6292-6298.
4. Flaherty, K., Puzanov, I., Sosman, J., Kim, K., Ribas, A., McArthur, G., et al. 2009. Phase I study of PLX4032: Proof of concept for V600EBRAF mutation as a therapeutic target. *J Clin Oncol.*, 27.
5. Vander Heiden MG, et al. 2010. Evidence for an alternative glycolytic pathway in rapidly proliferating cells. *Science*. 329: 1492-99.
6. N.D. Amoedo, E. Obre, R.Rossignol. 2017. Drug Discovery strategies in the field of tumor energy metabolism: limitations by metabolic flexibility and metabolic resistance to chemotherapy. *Biochim. Biophys. Acta*.
7. Nissim Hay. 2016. Reprogramming glucose metabolism in cancer: can it be exploited for cancer therapy. *Nature reviews*. 16:635-649.
8. WangS-Y, WeiY-H, ShiehD-B, LinL-L, ChengS-P, WangP-W, et al. 2015. 2-Deoxy-DGluco Can Complement Doxorubicin and Sorafenib to Suppress the Growth of Papillary Thyroid Carcinoma Cells. *PLoS ONE*10(7): e0130959. doi:10.1371/journal.pone.0130959.

**Cita:** Beatriz Gallego Tamayo, Otros Autores (2018) La vía glucolítica es necesaria para la supervivencia de las células tumorales tiroideas con el oncogén V600EBRAF . *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): e201803a22. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e201803a22. URI http://hdl.handle.net/10017/15181*

**Copyright:** © 2018 Beatriz Gallego Tamayo et al. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>