



P-038 - RELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL GEN ABCG2/BCRP CON LOS GENES INDUCTORES DE LA TRANSICIÓN EPITELIO MESÉNQUIMA EN EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

A. Moral Duarte¹, E. Mato Matute², C. González Blanco¹, J.I. Pérez García¹, O. Bell Ramírez², E. Lerma Puerta¹ y A. de Leiva Hidalgo¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ²CIBER-BBN, Barcelona.

Resumen

Introducción: La transición epitelio mesénquima (EMT)) es un proceso clave en la remodelación de los tejidos y en la malignización de los tumores (metástasis y recurrencia tumoral). Existen diferentes factores de transcripción que lo controlan, siendo el gen ZEB1, factor clave del proceso. Por otra parte, el papel de las células madre en el desarrollo de tumores es un hecho aceptado y aunque existen estudio que relacionan este tipo celular con una activación aberrante del proceso de EMT, poco se sabe sobre cómo y qué genes pueden estar interactuando. En el tejido tiroideo se ha descrito la presencia de células progenitoras que expresan el gen ABCG2/BCRP, implicado en la resistencia a la quimioterapia. Sin embargo, no se conoce si existe relación entre el proceso de EMT, la presencia de células progenitoras y el desarrollo del carcinoma de tiroides

Objetivos: Investigar si la expresión del gen ABCG2/BCRP (marcador de células progenitoras) se asocia con la expresión del gen ZEB1 y otros genes inductores de la EMT, implicados en la desdiferenciación celular, utilizando como modelo celular una línea celular de carcinoma papilar de tiroides (TPC-1).

Métodos: Se analizó mediante RT-PCR a tiempo real la expresión génica de los principales genes implicados en las vías de señalización de EMT: ZEB1, TWIST, N-caderina, E-caderina, vimentina y SNAIL1 en células parentales (TPC-1) y células ABCG2/BCRP positivas (sublínea TPC-1 MITO-resistente) que habían sido seleccionadas con la droga mitoxantrone. Asimismo se estudió la capacidad migratoria y de invasión de estas líneas celulares. Estos análisis también fueron realizados después de silenciar el gen ZEB1 con tecnología de siRNA (small interfering RNA).

Resultados: El hallazgo más relevante en las células TPC-1 seleccionadas (TPC-1 MITO-resistente) con respecto a las células parentales TPC-1 fue la presencia de una sobrerregulación en los genes ZEB1, TWIST, N-caderina y survivina (anti-apoptótico); sin expresión del gen E-caderina. Por el contrario los genes de vimentina y SNAIL1 no mostraron cambios significativos en sus expresiones. Además, estas células seleccionadas presentaron una migración más rápida, teniendo una mayor capacidad de invasión y una sobrerregulación del gen de la survivina. Las células presentaban una mayor capacidad de migración y de invasión. El silenciamiento del gen ZEB1 produjo una re-expresión nuclear de E-caderina con una infraregulación de los genes: vimentina, N-caderina y survivina, además de una disminución significativa en la migración celular.

Conclusiones: La expresión del gen ABCG2/BCRP se asocia con el factor de transcripción ZEB1 y otros genes inductores de la EMT, implicados en la dediferenciación del carcinoma papilar de tiroides. Estos datos pueden ayudar a entender la progresión tumoral y por tanto contribuir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.