

EFECTO DE LA DESDIFERENCIACIÓN Y DEL PERFIL GENÉTICO DE P53 EN LA EXPRESIÓN DE LOS MIEMBROS DE LA FAMILIA BCL-2 EN CÉLULAS HEPÁTICAS CANCERÍGENAS TRATADAS CON INHIBIDORES TIROSINA QUINASA.

Raúl Fernández Rodríguez², Matilde Revuelta González¹ y Jordi Muntané²

1 Departamento de Física, Química y Sistemas Naturales, Universidad Pablo de Olavide, Crta de Utrera Km 1, 41013 Sevilla, España.

2 Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío /CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

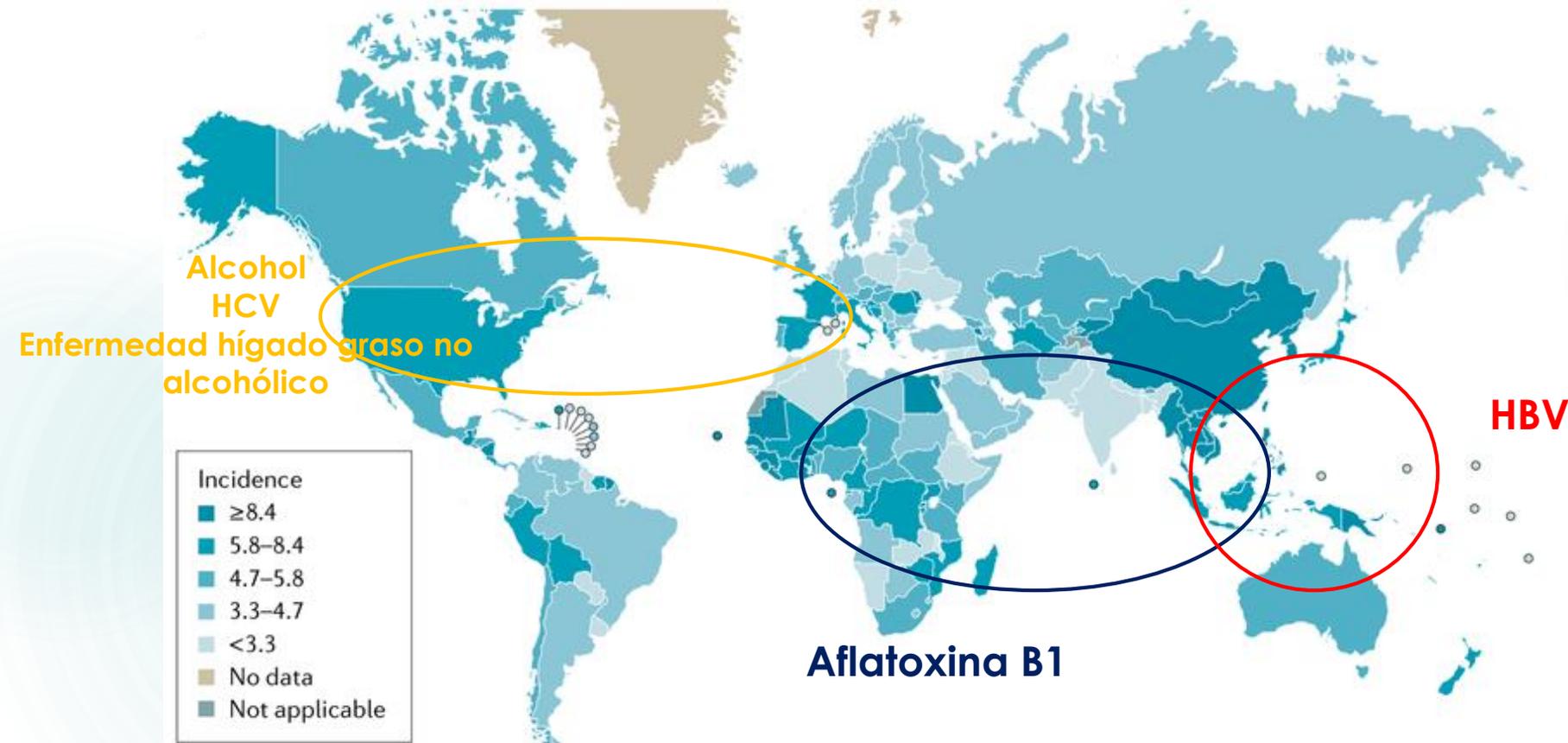
Introducción

Métodos y objetivo

Resultados

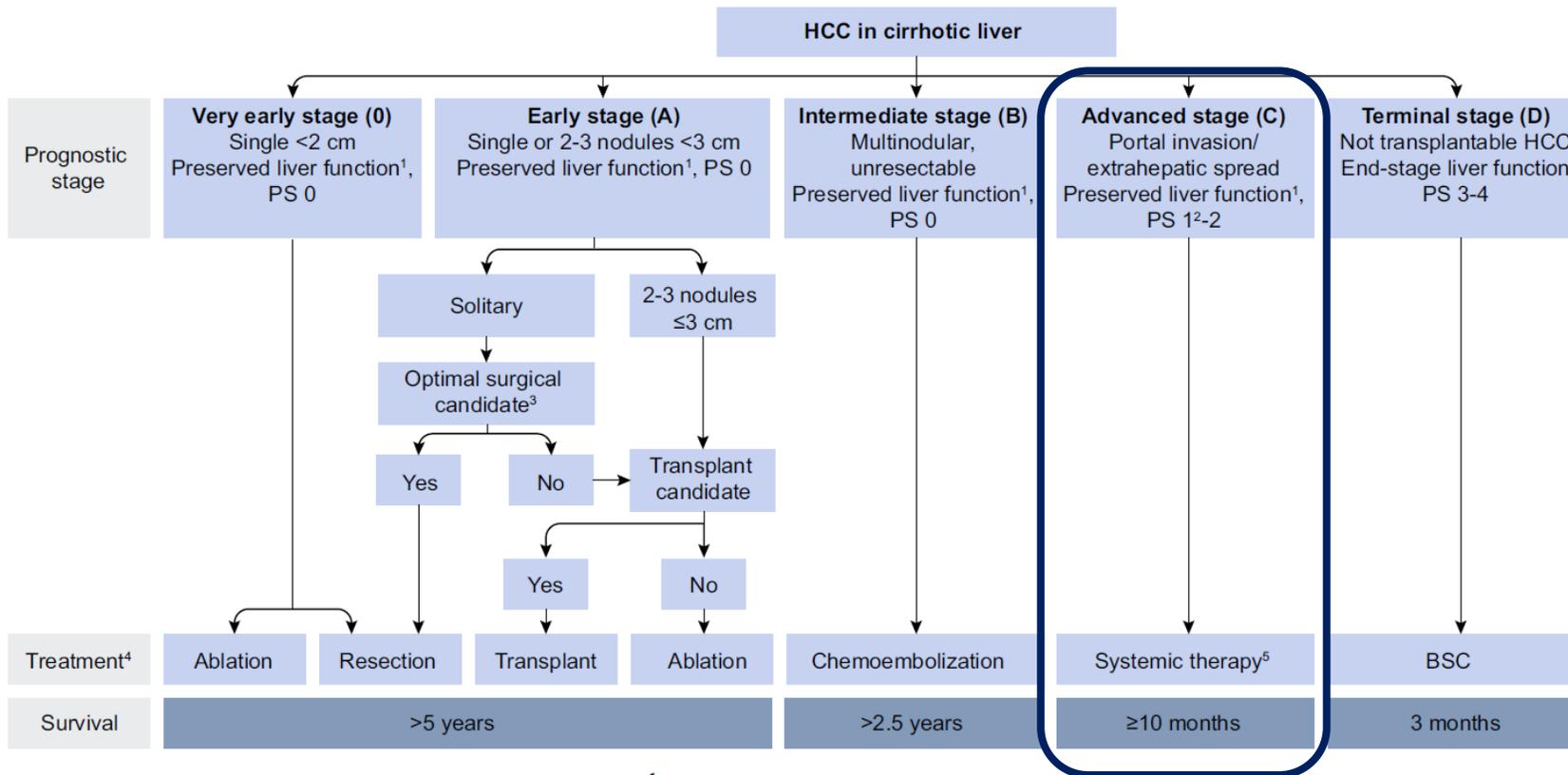
Conclusiones

Introducción: Hepatocarcinoma



- Es el 6° tipo más común de neoplasia.
- 854,000 nuevos casos/año
- La cuarta causa más frecuente de muerte por cáncer en todo el mundo.

Clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) de carcinoma hepatocelular



Criterios de clasificación

- Función hepática
- Número, tamaño e invasión del tumor. Presencia de tumores extrahepáticos.
- Estado del paciente.

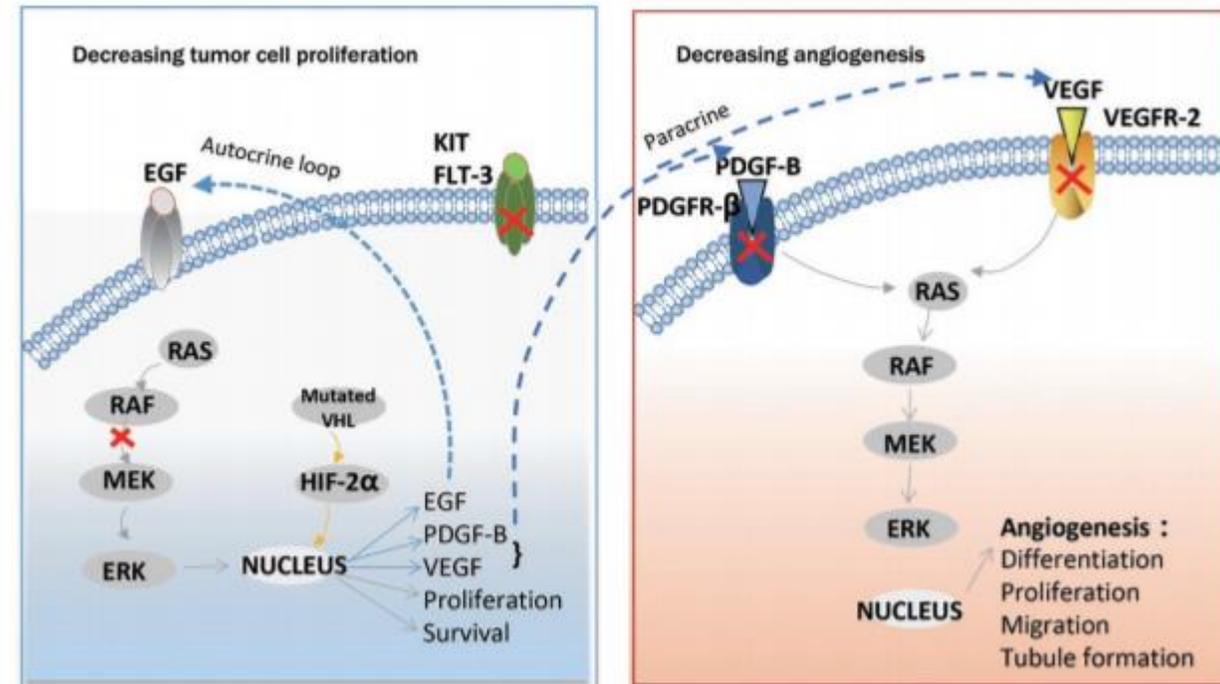
Primera línea → Sorafenib ; Segunda línea → Regorafenib

En estudios clínicos → Lenvatinib y Cabozantinib

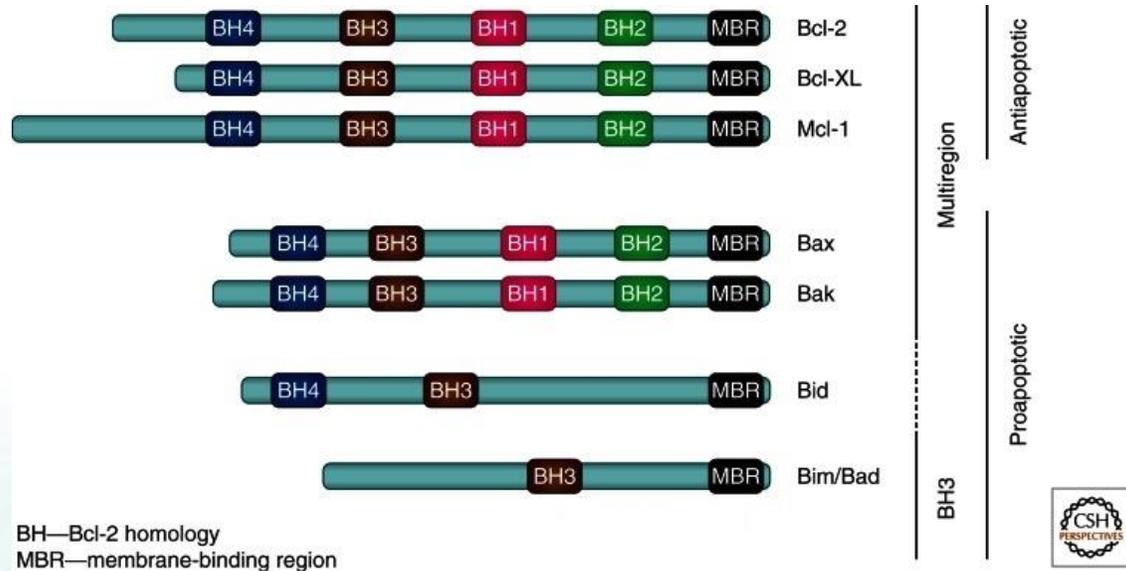
Efecto de Sorafenib en hepatocarcinoma

| | VEGFR | PDGFR | cMet | FGFR | TIE2 | Raf | AXL | RET | KIT | FL3 | BRAF |
|--------------|-------|-------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Sorafenib | X | X | | | | X | | X | X | X | |
| Regorafenib | X | X | | X | X | X | | X | X | | X |
| Lenvatinib | X | X | | X | | | | X | X | | |
| Cabozantinib | X | | X | | | | X | X | X | X | |

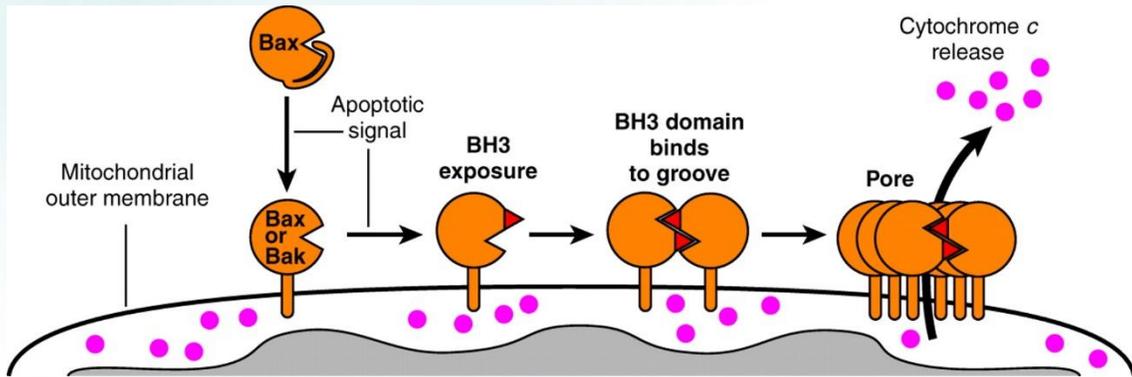
- Inhibición de la supervivencia, proliferación, diferenciación, migración, invasión, metástasis y vascularización al inhibir receptores de los factores de crecimiento.
- Aumento de la muerte celular por TRAIL (*(TNF)-related apoptosis-inducing ligand*) al reducir el efecto de las tirosinas fosfatasas que activaban: **STAT3, Mcl-1, Survivina y Ciclina D1**
- Aumento de la apoptosis celular.



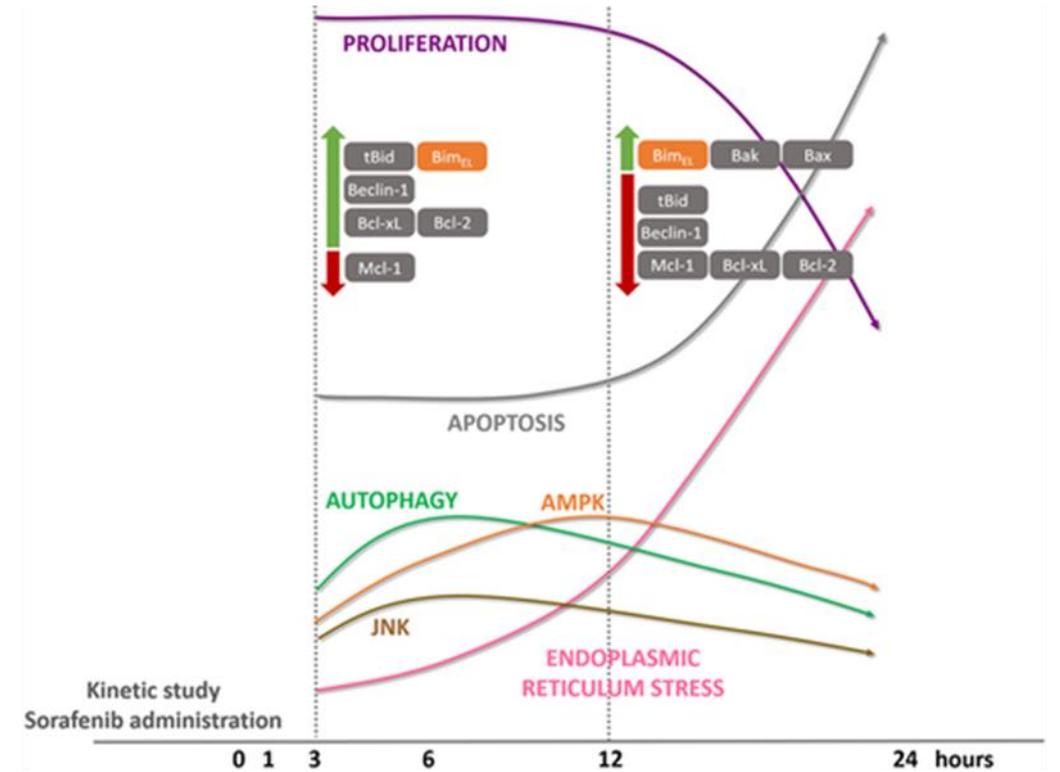
Familia Bcl-2 y “shift” autofagia-apoptosis



Shamas-Din, A., Kale, J., Leber, B. & Andrews, D. W. Mechanisms of action of Bcl-2 family proteins. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* (2013)



Dewson, G., & Kluck, R. M. (2009). Mechanisms by which Bak and Bax permeabilise mitochondria during apoptosis. *Journal of Cell Science.*



Rodríguez-Hernández, M. A., González, R., de la Rosa, Á. J., Gallego, P., Ordóñez, R., Navarro-Villarán, E., ... Muntané, J. (2018). Molecular characterization of autophagic and apoptotic signaling induced by sorafenib liver cancer cells. *Journal of Cellular Physiology.*

Introducción

Métodos y objetivos

Resultados

Conclusiones

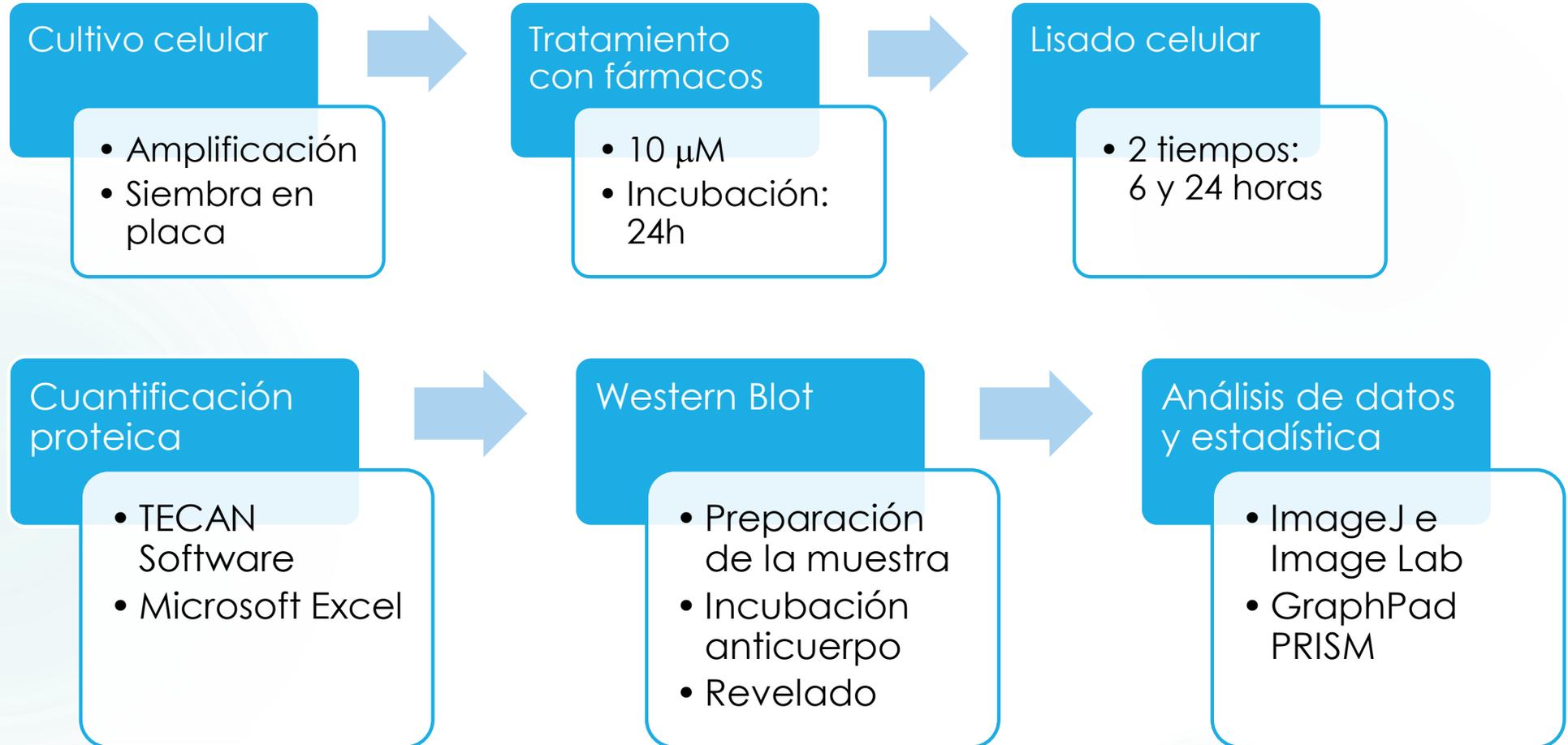
Objetivos

- ❑ Caracterización molecular de las proteínas de la familia Bcl-2 inducidas por inhibidores de receptores tirosina quinasa en las diferentes líneas celulares.
 - Sorafenib
 - Regorafenib
 - Lenvatinib
 - Cabozantinib
- ❑ Evaluar el efecto de los diferentes estados de desdiferenciación celular y del perfil genético de p53.

Líneas celulares

| | Bien diferenciadas | Pobrementemente diferenciadas |
|-------------------|--------------------|-------------------------------|
| WT p53 expression | HepG2 | JHH-2 |
| p53 mutation | Huh7 | JHH-4 |

Flujo de trabajo



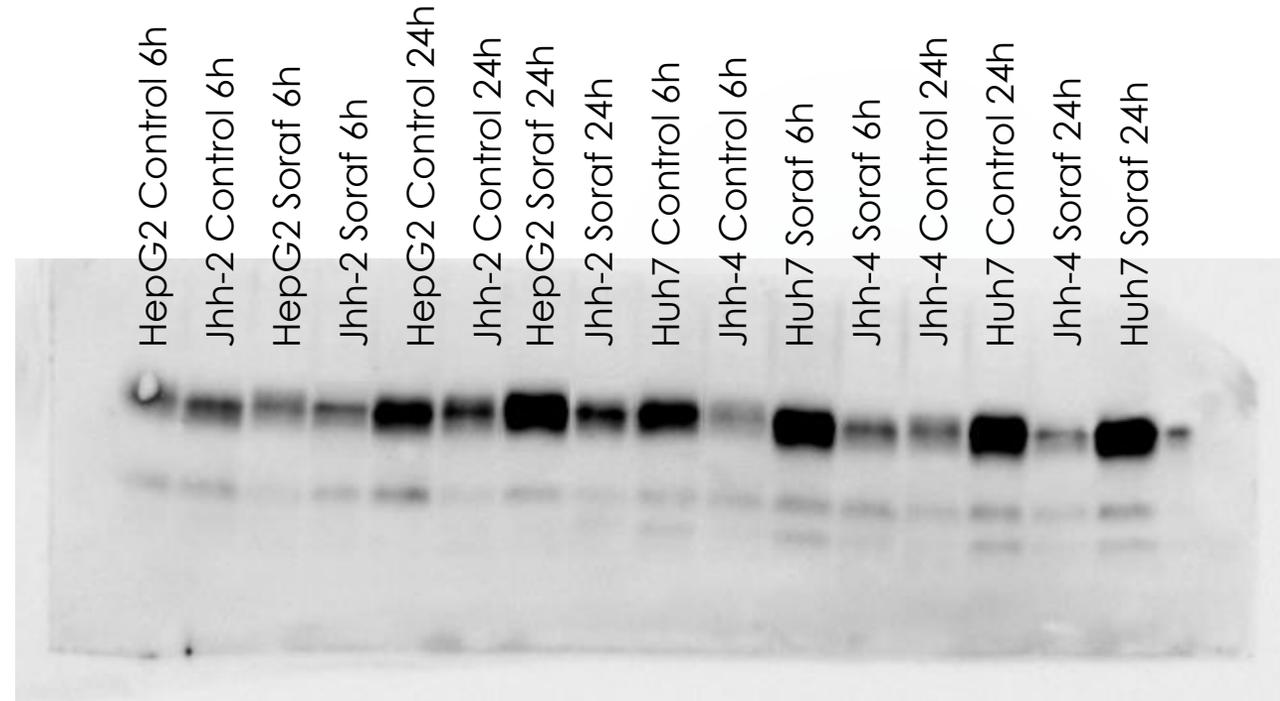
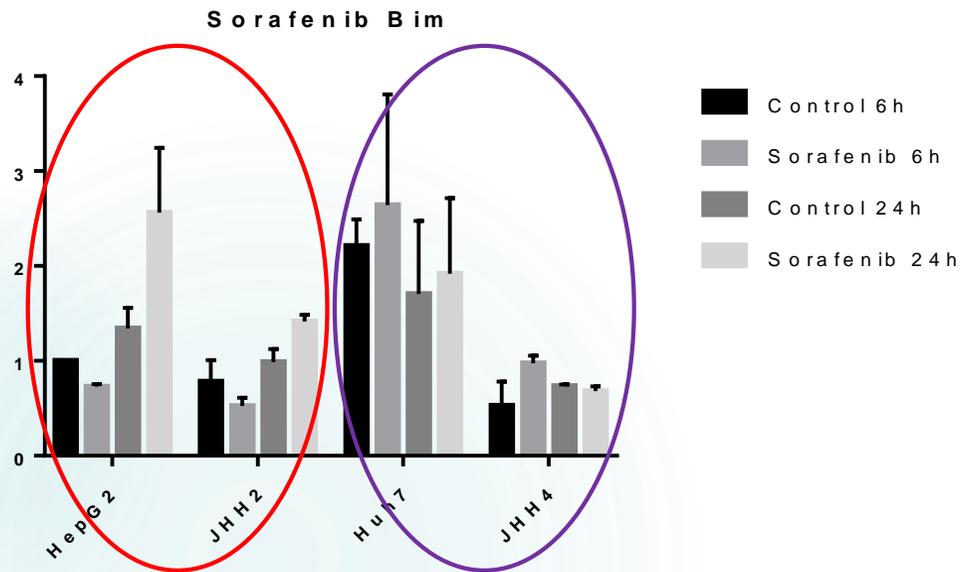
Introducción

Métodos y objetivo

Resultados

Conclusiones

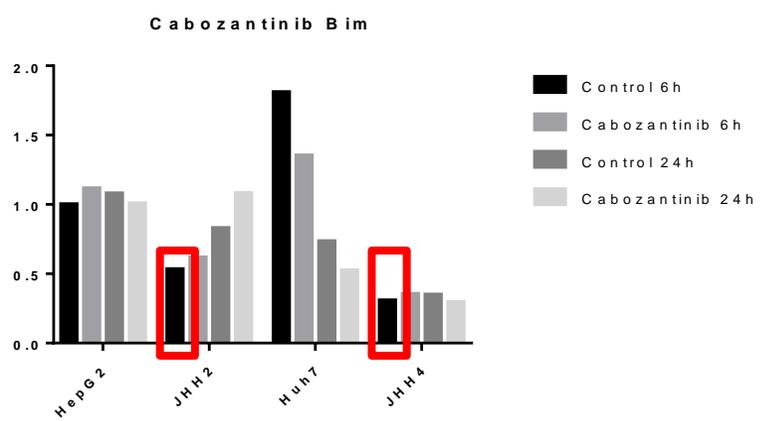
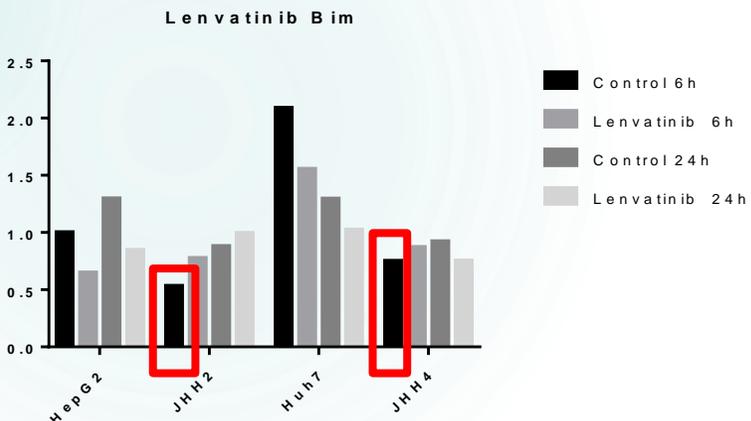
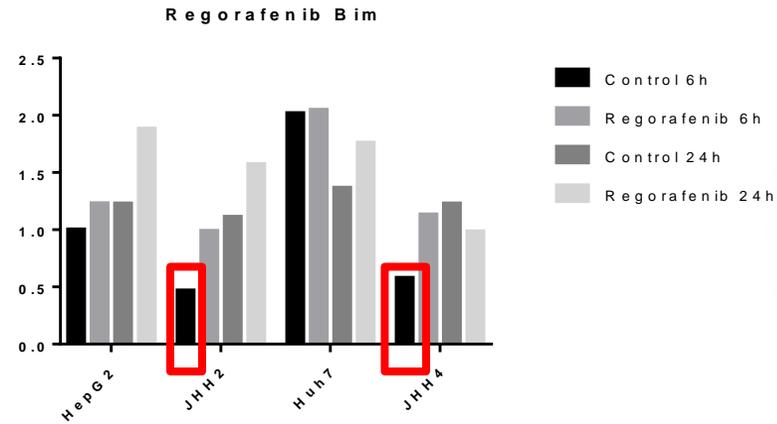
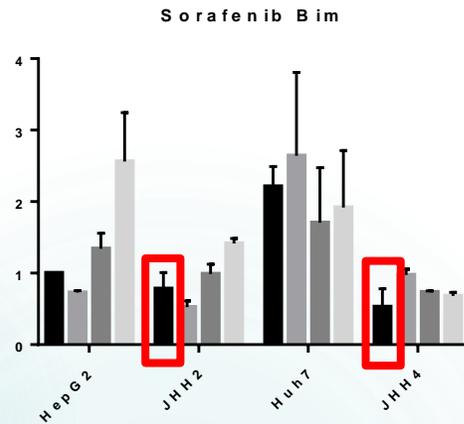
Efecto de Sorafenib en Bim



↑ Sorafenib 24h en HepG2 y JHH2 (WT para p53)

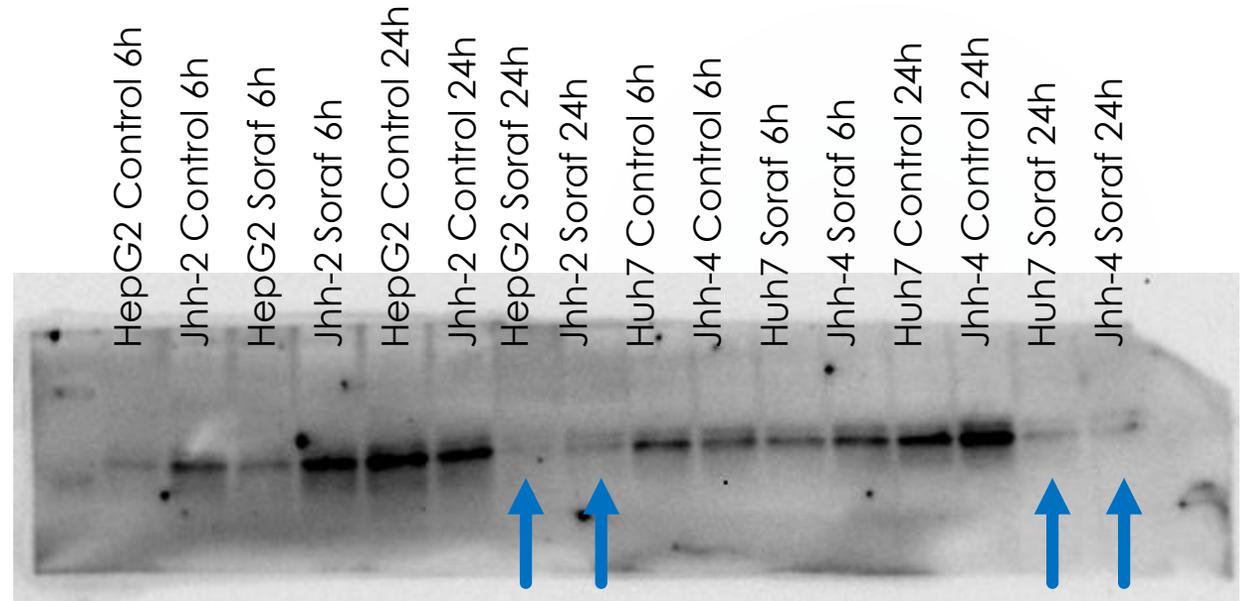
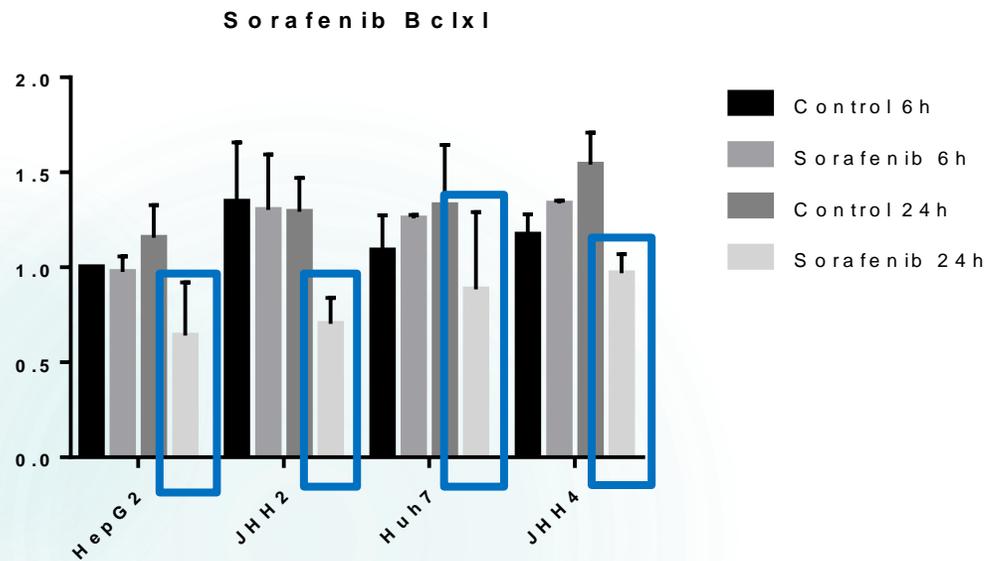
Sin efecto en líneas con p53 mutado

Efecto de la diferenciación en Bim



Las líneas celulares más desdiferenciadas (JHH2 y JHH4) expresan en menor medida la proteína Bim.

Efecto de Sorafenib en Bcl_{XL}



Se observa un descenso en la expresión en todas las líneas celulares tras el tratamiento con sorafenib a las 24 horas.

Introducción

Métodos y objetivo

Resultados

Conclusiones

Conclusiones

- ❑ En el caso de Bim, se denota que la mutación en p53 (Huh7 y JHH4) de algunas líneas celulares las hace menos susceptibles tras 24 horas de tratamiento con sorafenib.
- ❑ Las líneas celulares más desdiferenciadas (JHH2 y JHH4) expresan en menor medida la proteína Bim en su control.
- ❑ Bcl_{XL} disminuye su expresión tras el tratamiento con sorafenib a las 24 horas en todas las líneas celulares estudiadas.
- ❑ Es necesario el incremento de la “N” para poder validar los resultados y las tendencias observadas; así como el desarrollo de un análisis exhaustivo con los fármacos restantes.

Agradecimientos:

- Doctora Matilde Revuelta
- Doctor Jordi Muntané
- Elena Navarro
- Patricia de la Cruz
- María Negrete
- Álvaro Vega
- Laura Contreras
- María Isabel Caballos

Gracias por su atención