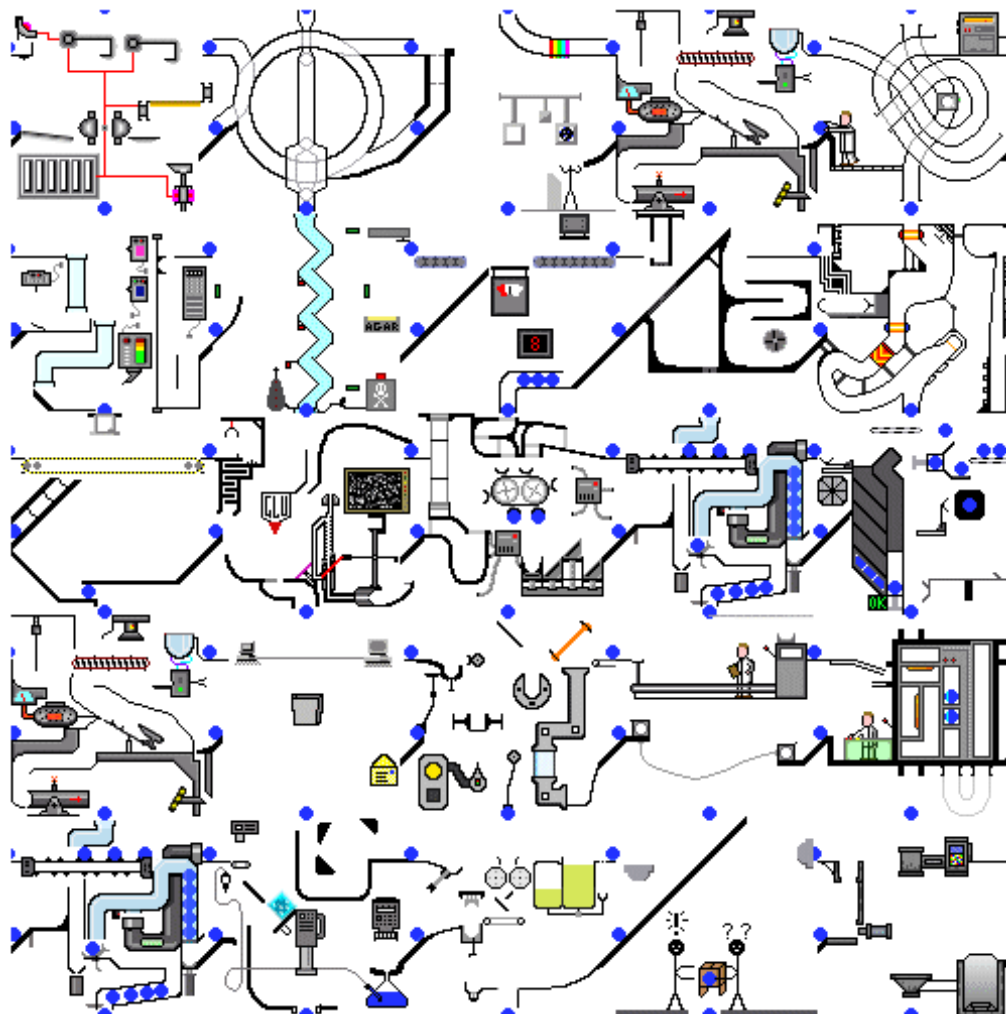




Vias de señalización en el cáncer de próstata: identificación de nuevos biomarcadores pronósticos



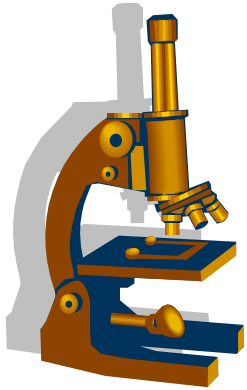
Inés de Torres

Alteraciones moleculares en cáncer

- Una única alteración oncogénica no implica un diagnóstico de malignidad
- Acumulación de al menos 6 alteraciones oncogénicas
- Diferente papel transformante oncogenes
- Marcada redundancia de alteraciones oncogénicas

Vía de señalización

Conjunto jerárquico de genes que trabajan de manera secuencial para transmitir la información desde el exterior de la célula hasta el núcleo.

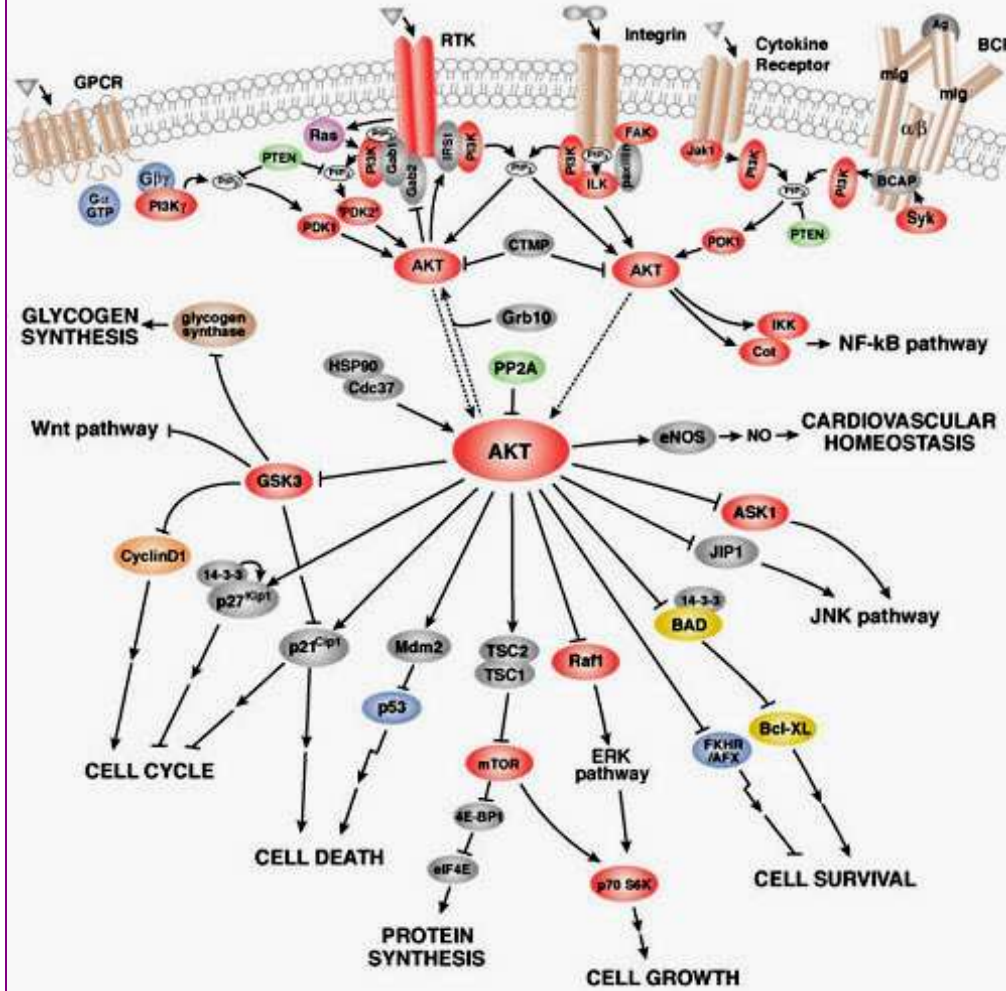


¿Qué papel tiene el uropatólogo en el estudio de las vías de señalización?



- Evaluar la expresión de los diversos factores involucrados en las rutas de señalización celular y de factores de crecimiento en el cancer de próstata
- Correlacionar la expresión de los diversos factores activados en sus diferentes rutas celulares
- Correlacionar la expresión dichos factores con las características clinico- patológicas.
- Partipar en ensayos clínicos (p.ej fase 1 evaluando las biopsias postratamiento en los pacientes con inhibidores/diana terapéutica).

Akt/PKB Signaling Pathways

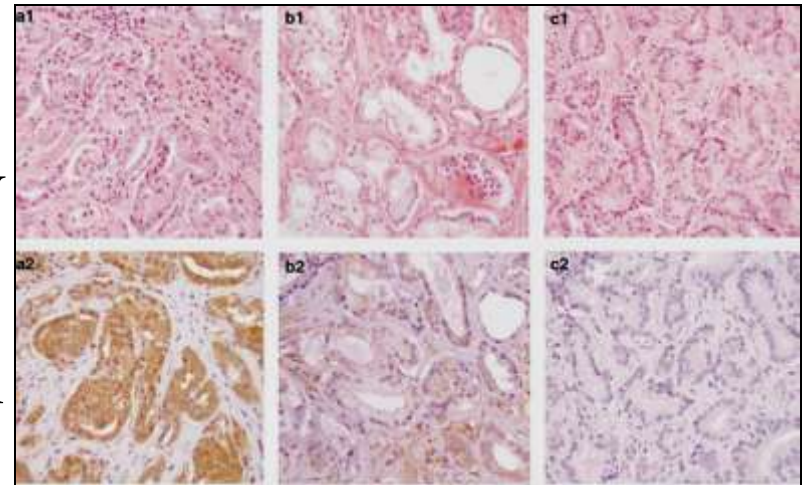


PI3K/AKT/mTOR

- En casi todos los tumores hay activación constitutiva de esta vía
- La alteración oncogénica varía, incluso dentro del mismo tipo de tumor
- En próstata esta vía está regulada a la alta (30-50%) con frecuencia a través de pérdida de PTEN

- Los cambios moleculares en la vía PI3K/Akt/mTOR en el cáncer de próstata están asociados a estadios avanzados, mayor grado histológico y aumento de riesgo de recidiva bioquímica. Su regulación a la alta se asocia a la fosforilación de AR en la transición de cáncer HD a cáncer HR.

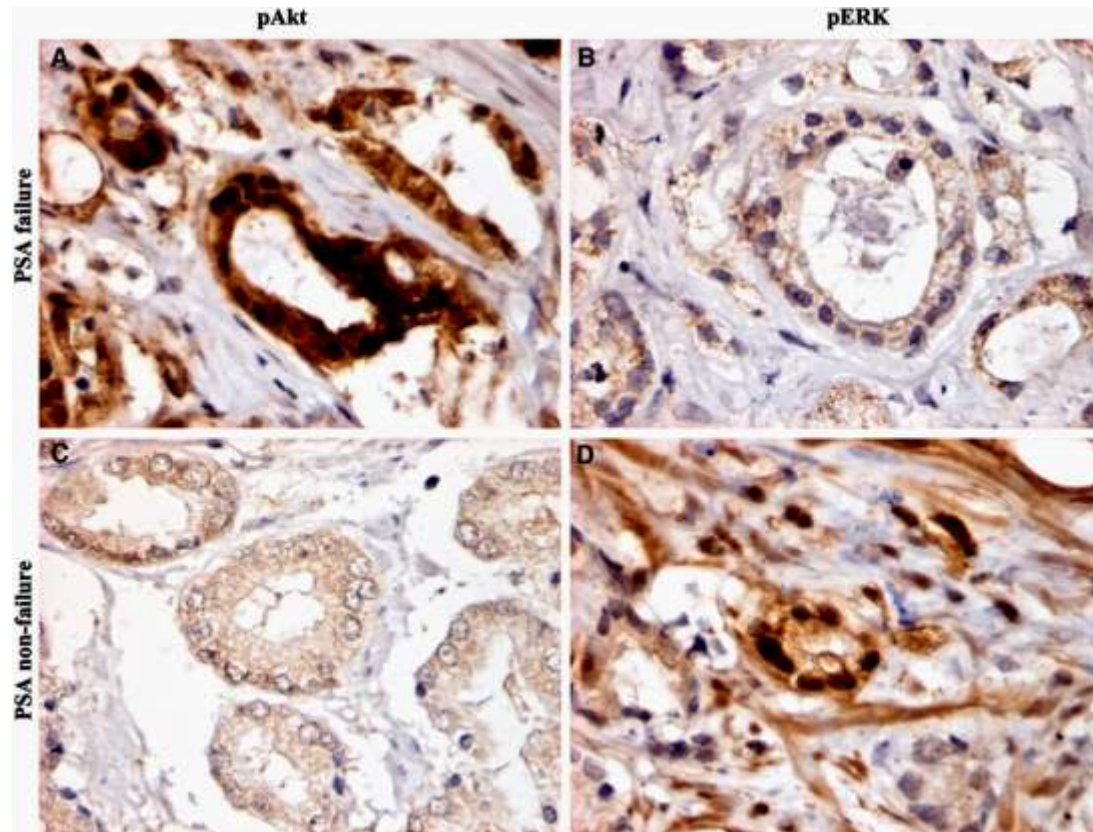
- Deleciones y mutaciones en PTEN provocan un aumento de la actividad de la vía PI3K/Akt/mTOR



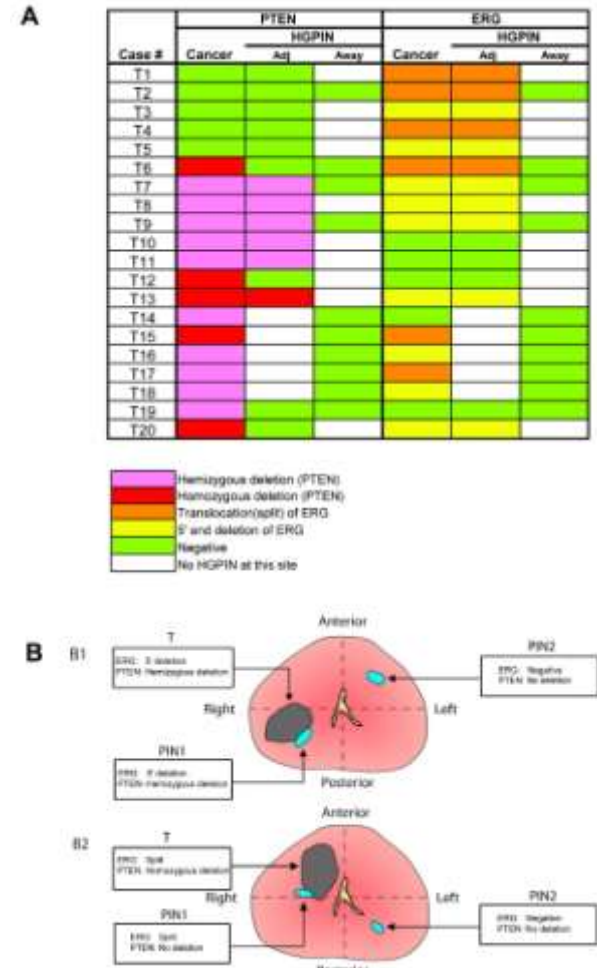
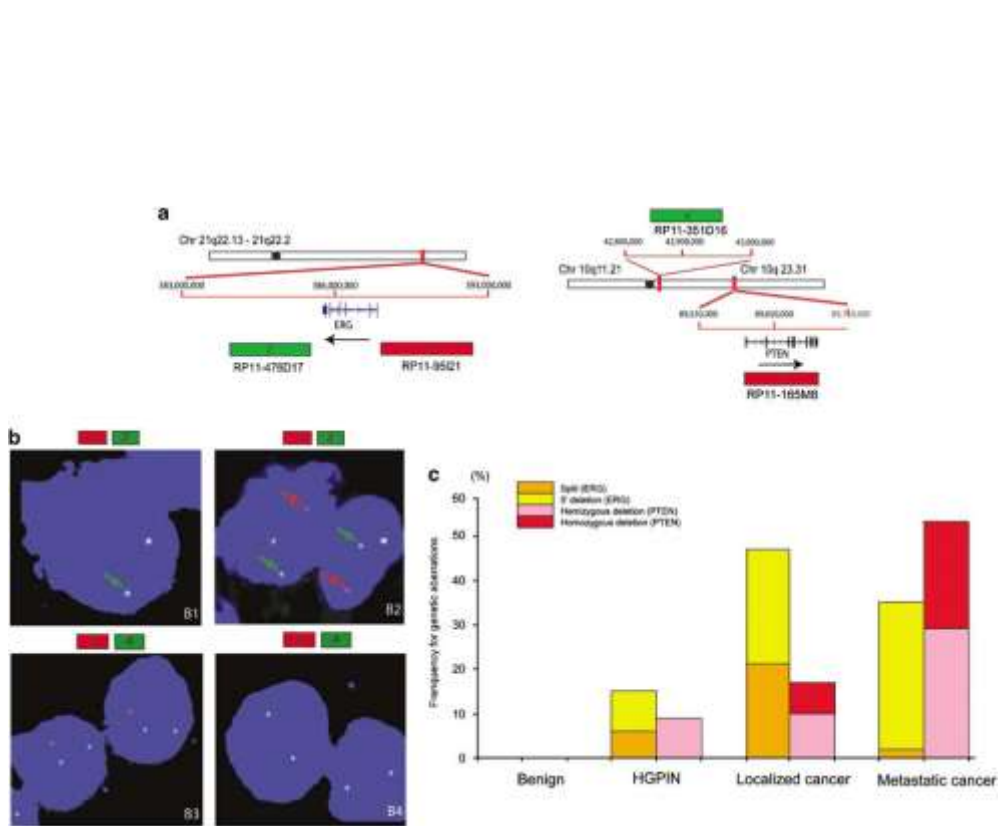
- La pérdida de expresión de PTEN y el aumento de expresión de pAkt se correlacionan con el grado de Gleason y el estadio patológico.

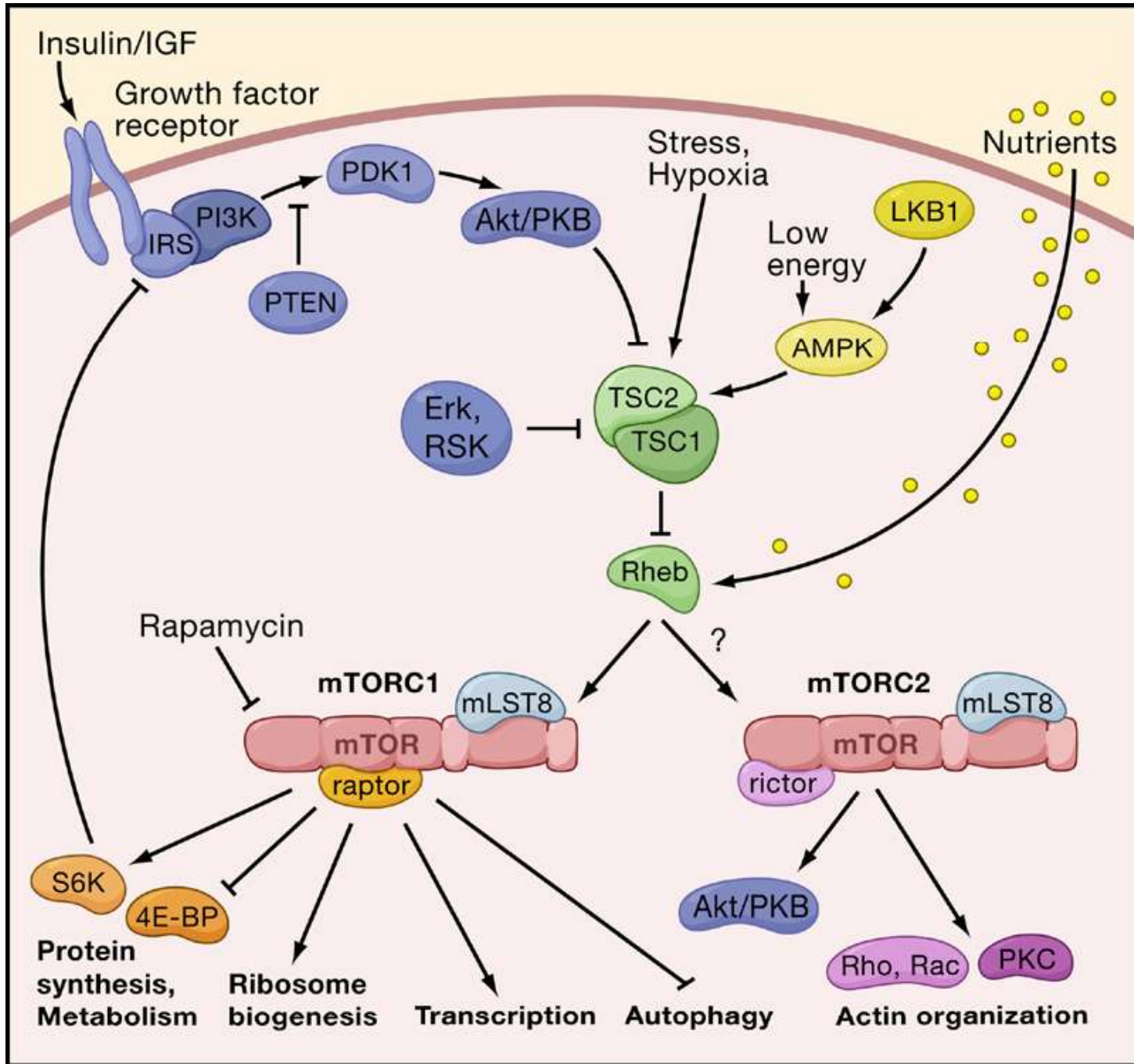
- La expresión de p-Akt y PTEN combinadas es el mejor predictor de recidiva bioquímica a los 5a.
90% PTEN (-) y altos niveles de pAkt recidivan.
88% PTEN (+) y bajos niveles de pAkt no recidivan.

Prostate cancer from patients with PSA failure (A and B) and non-failure (C and D).

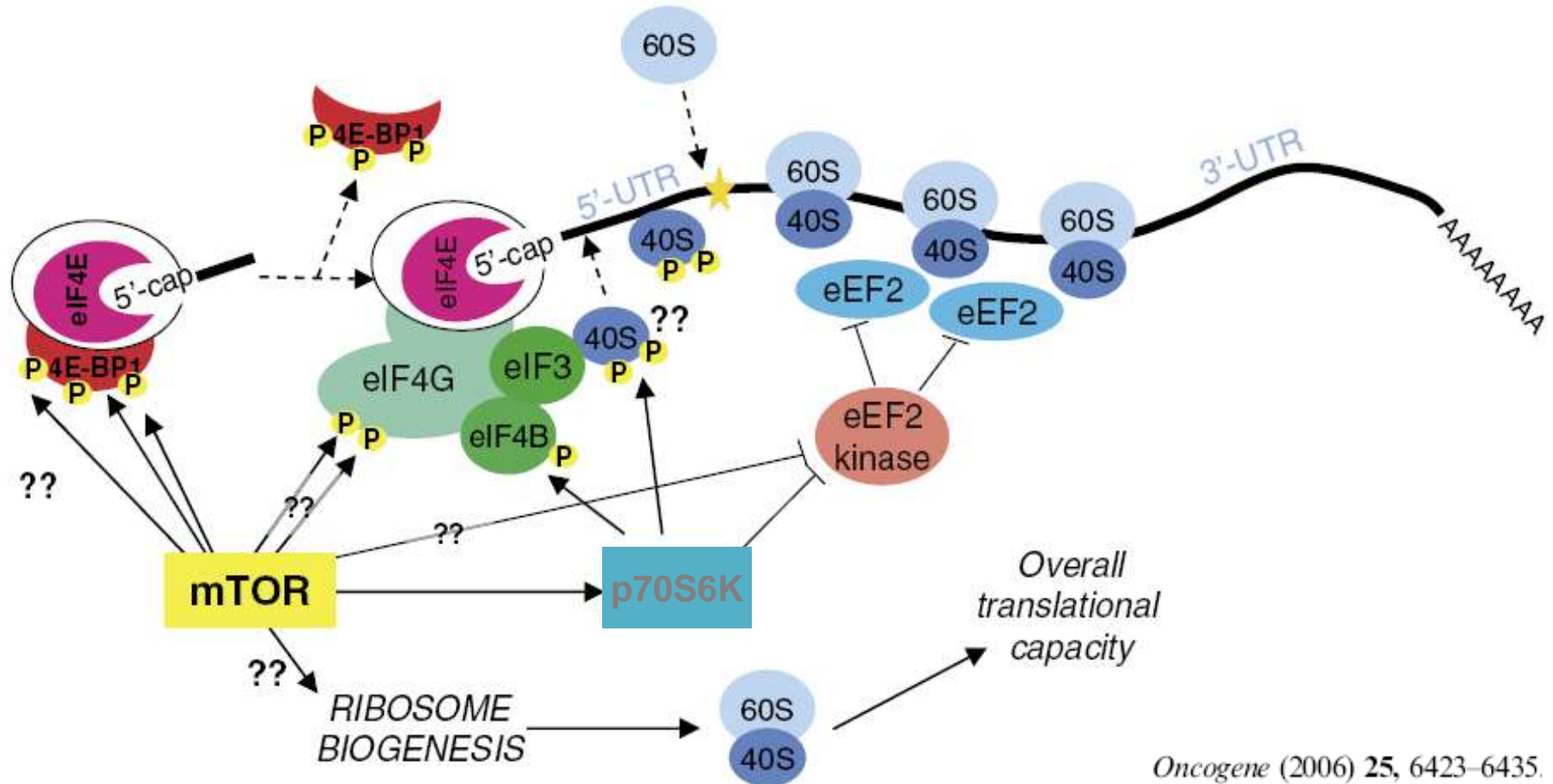


La deleción de PTEN con reordenamiento para ERG se correlaciona con progresión de enfermedad.





Regulación de la traducción



p4E-BP1 en Cáncer de Próstata

55 prostatectomías

30: pT2

25: pT3

53: pN0

2: pN1

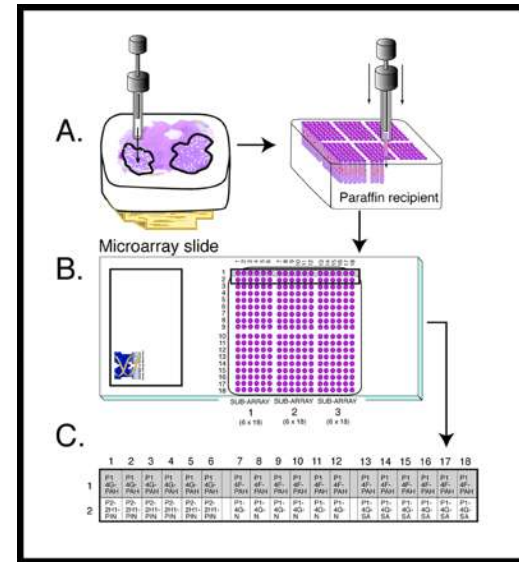
TMA: Normal, Tumor – Margen
y HGPIN asociado

HGPIN aislado en 8 cistectomías

66 casos con Bx de HGPIN
repetidas media 2.5 (1-5):

BN (-): 49 (74.3%)

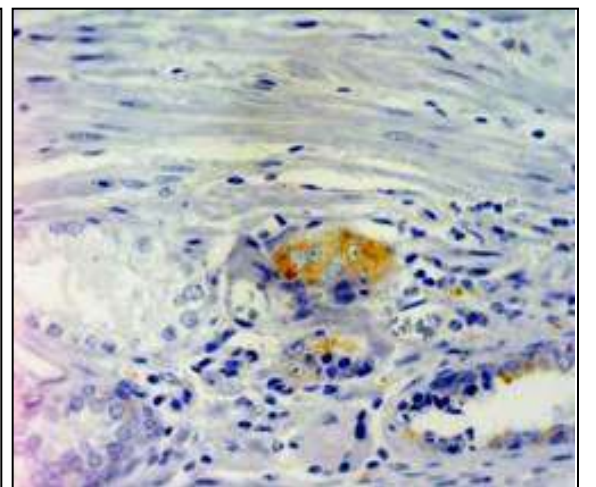
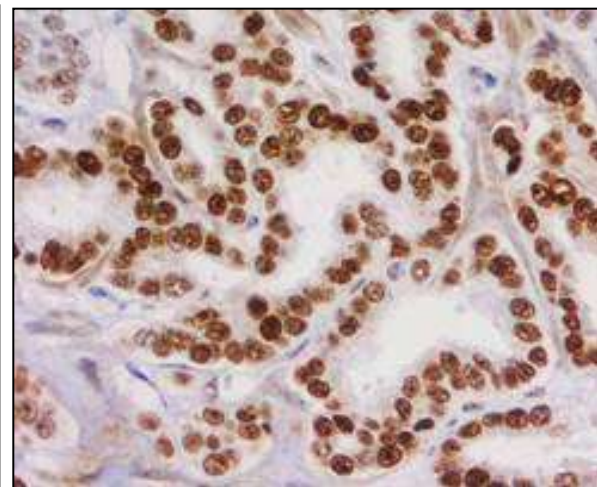
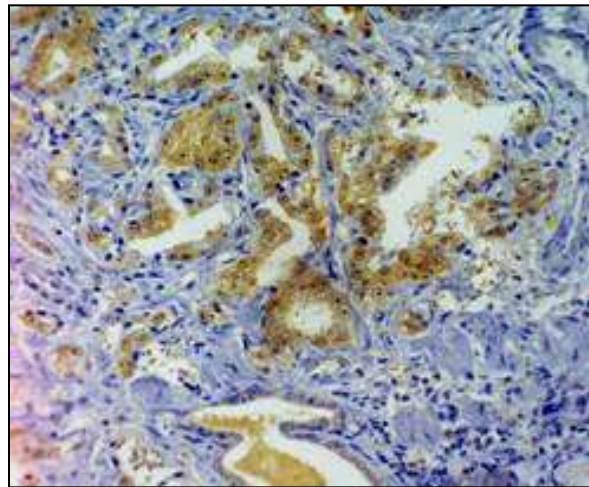
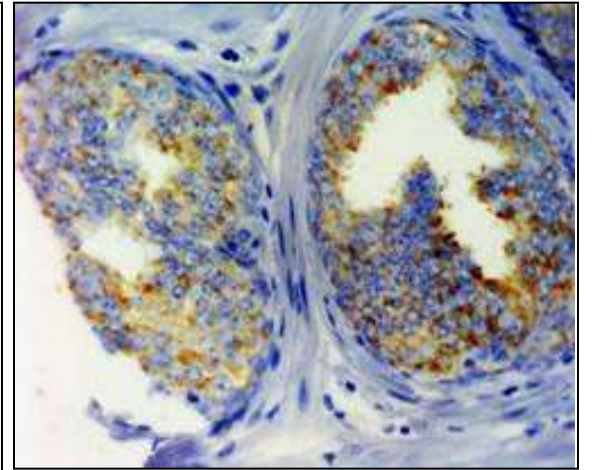
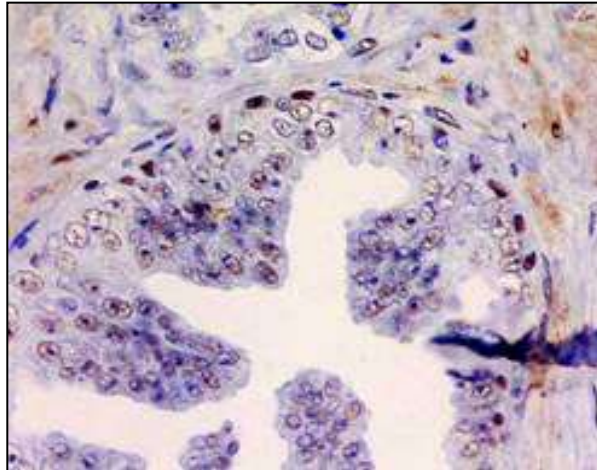
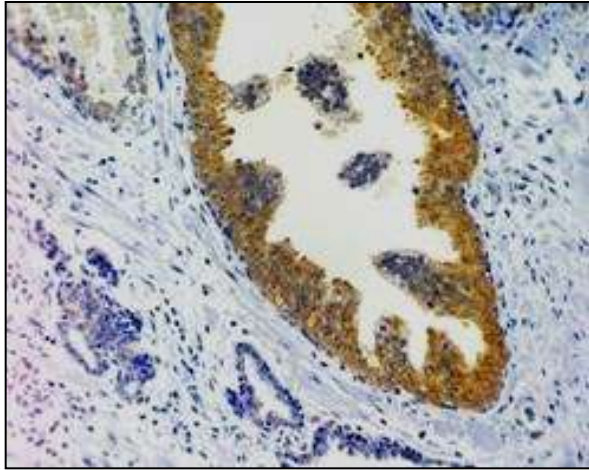
BN (+): 17 (25.7%)



p4E-BP1

¿ La expresión de p4E-BP1 en la lesión preneoplásica de PIN de alto grado podría definirnos un subgrupo de alto riesgo de cancer ?

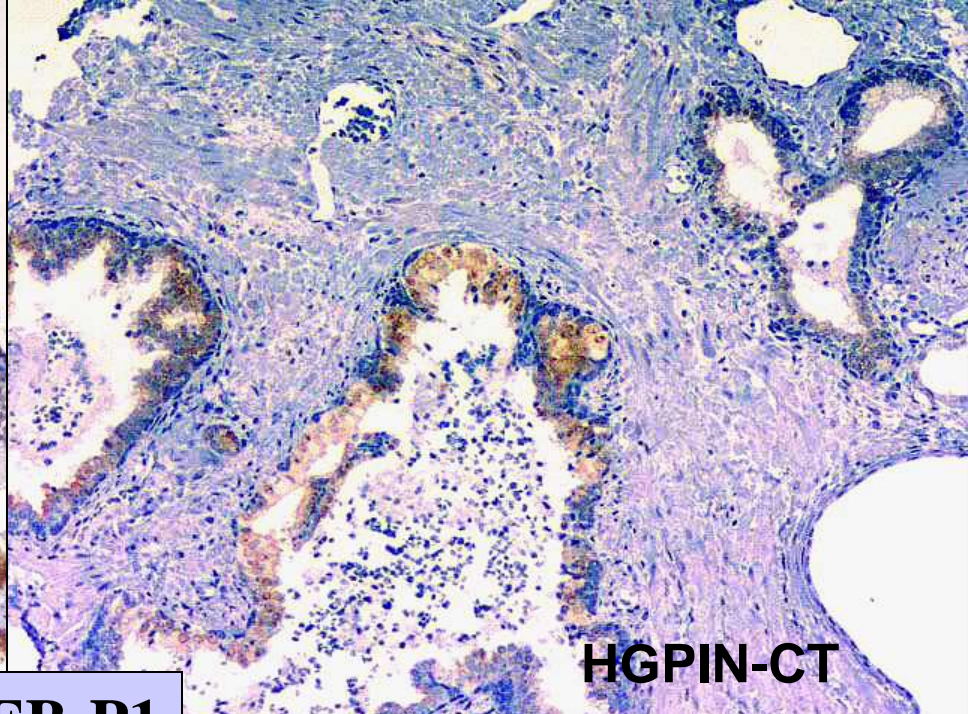
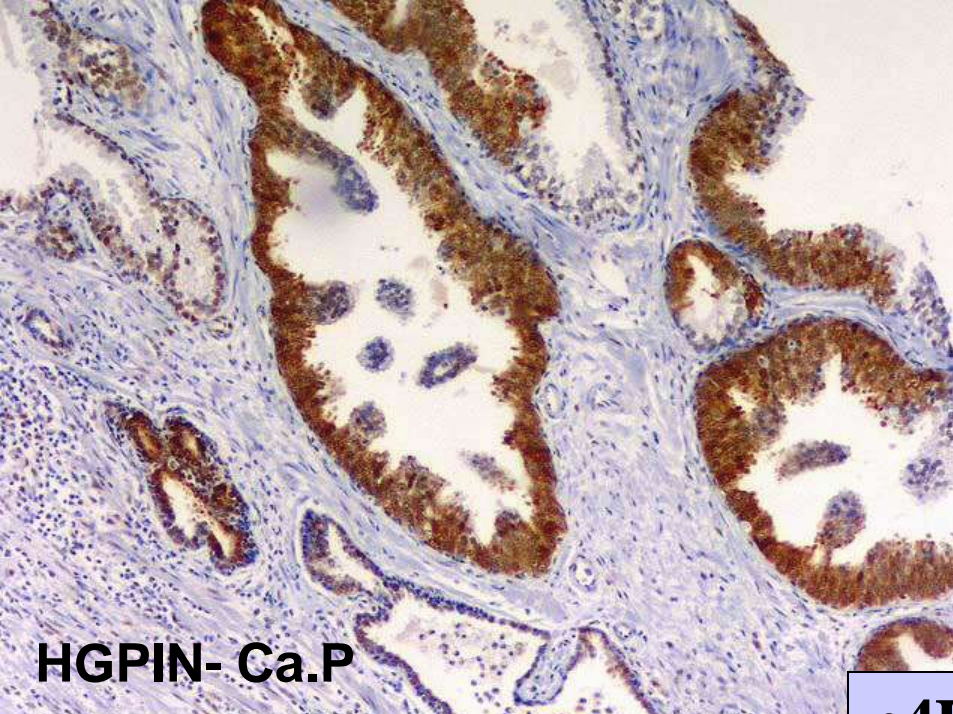
¿podría ser un buen biomarcador predictivo ?



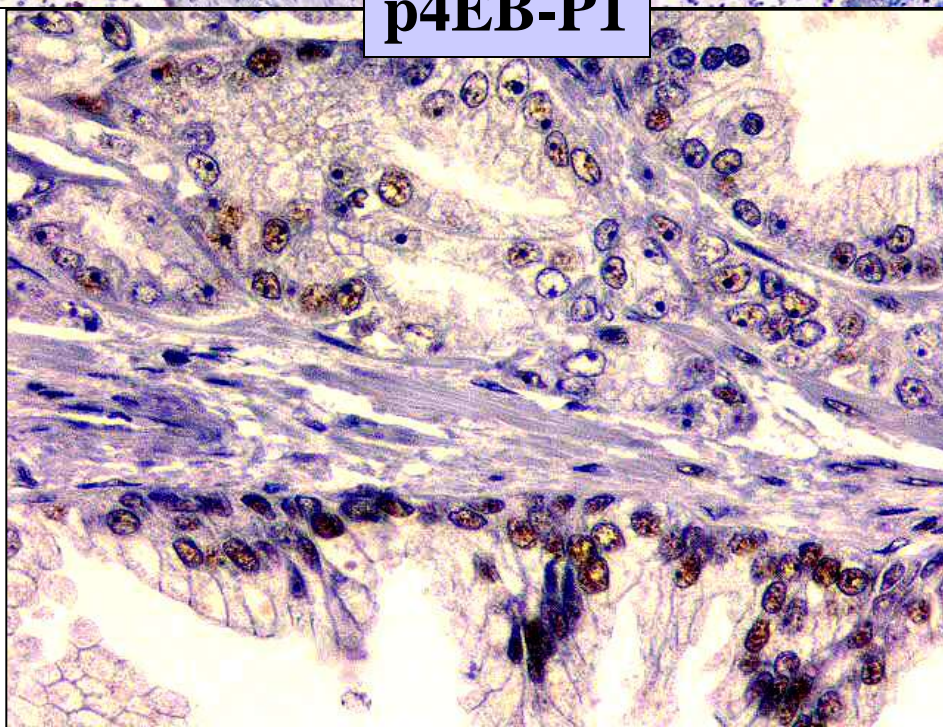
pAkt

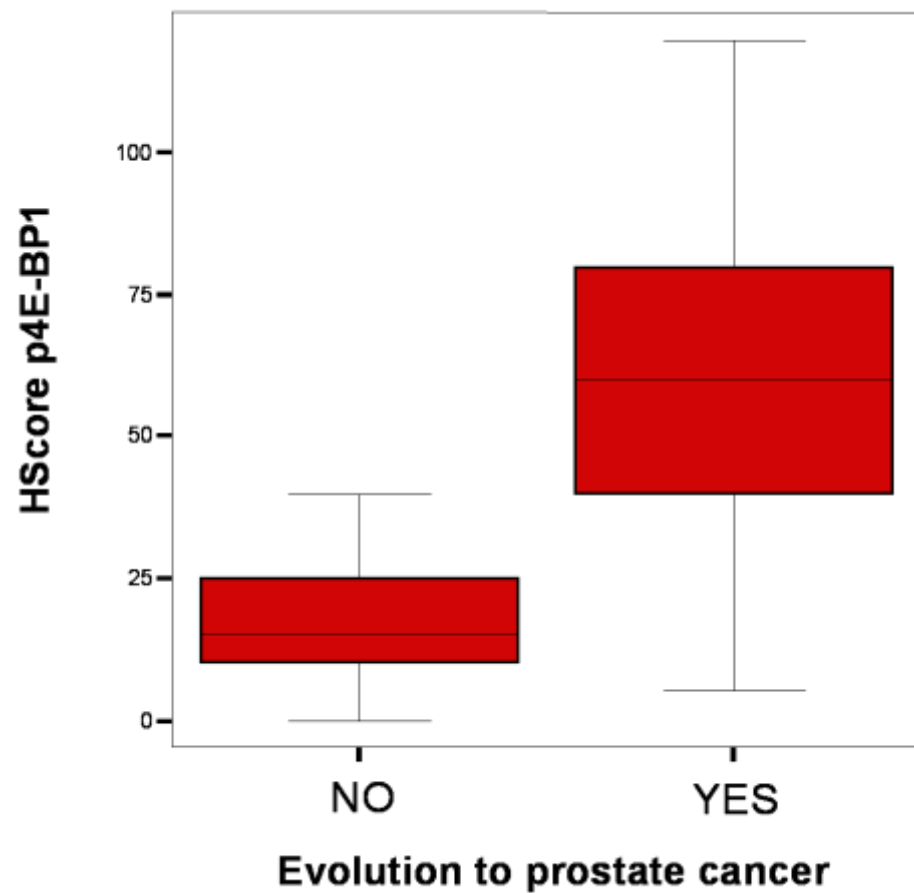
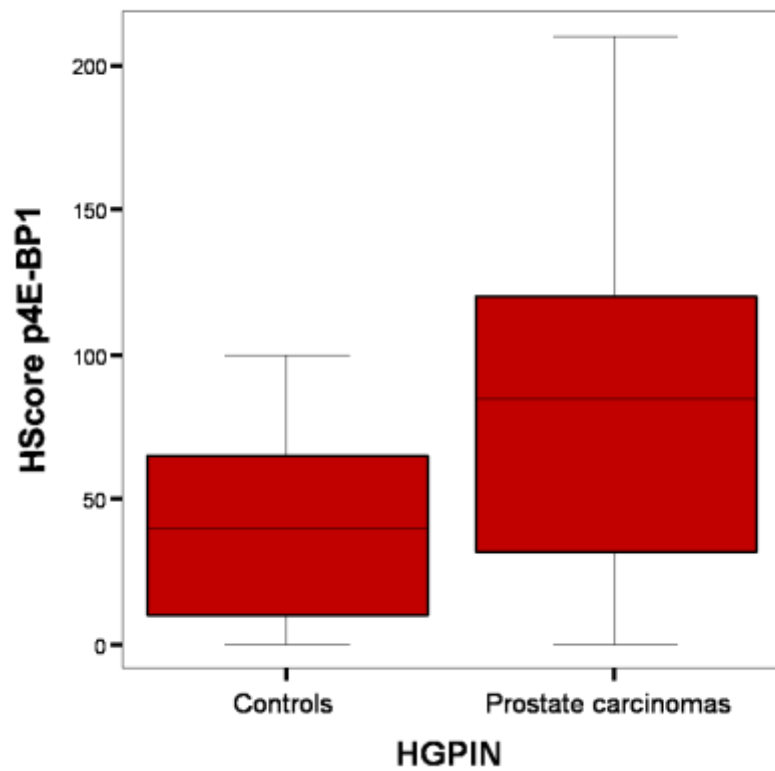
pP70S6K

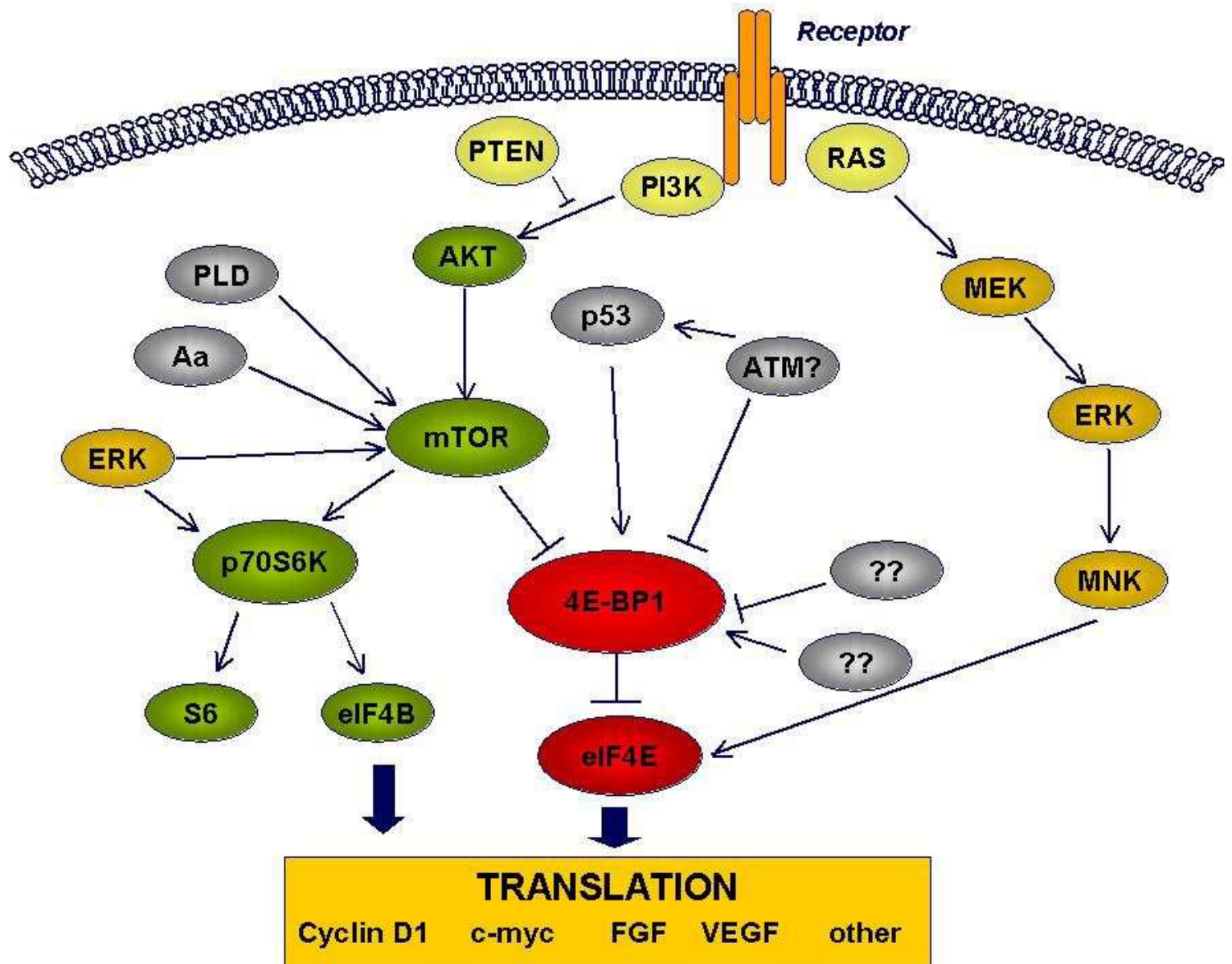
pS6



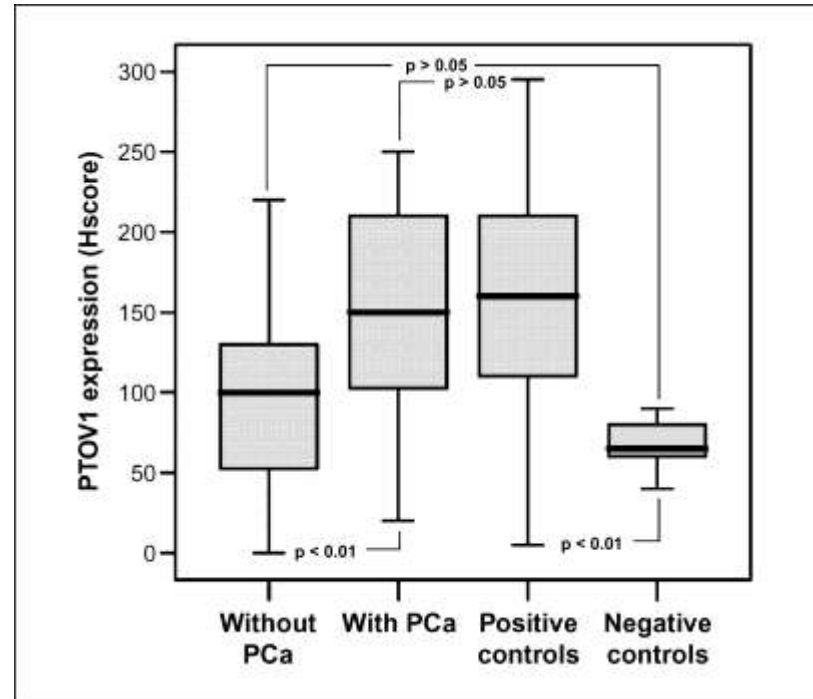
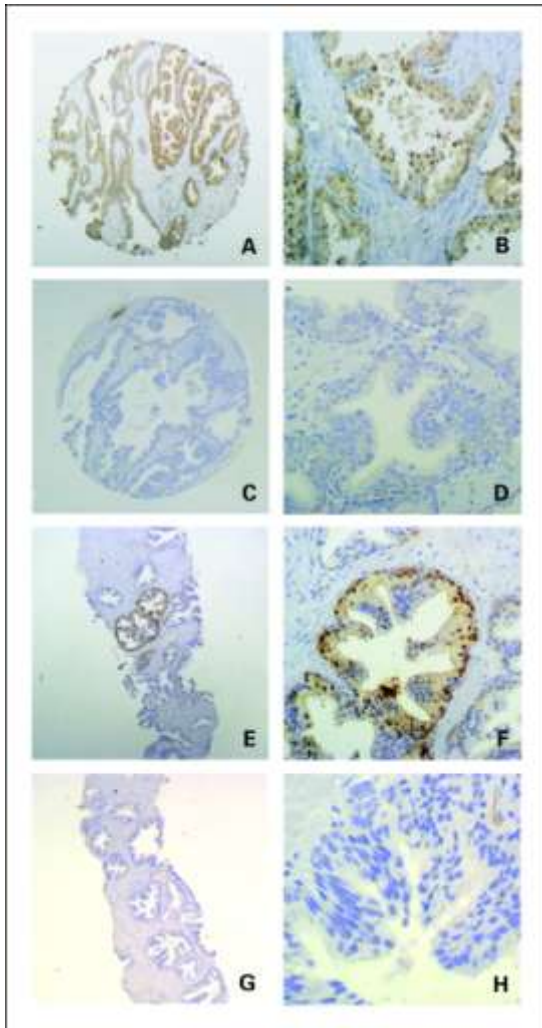
p4EB-P1





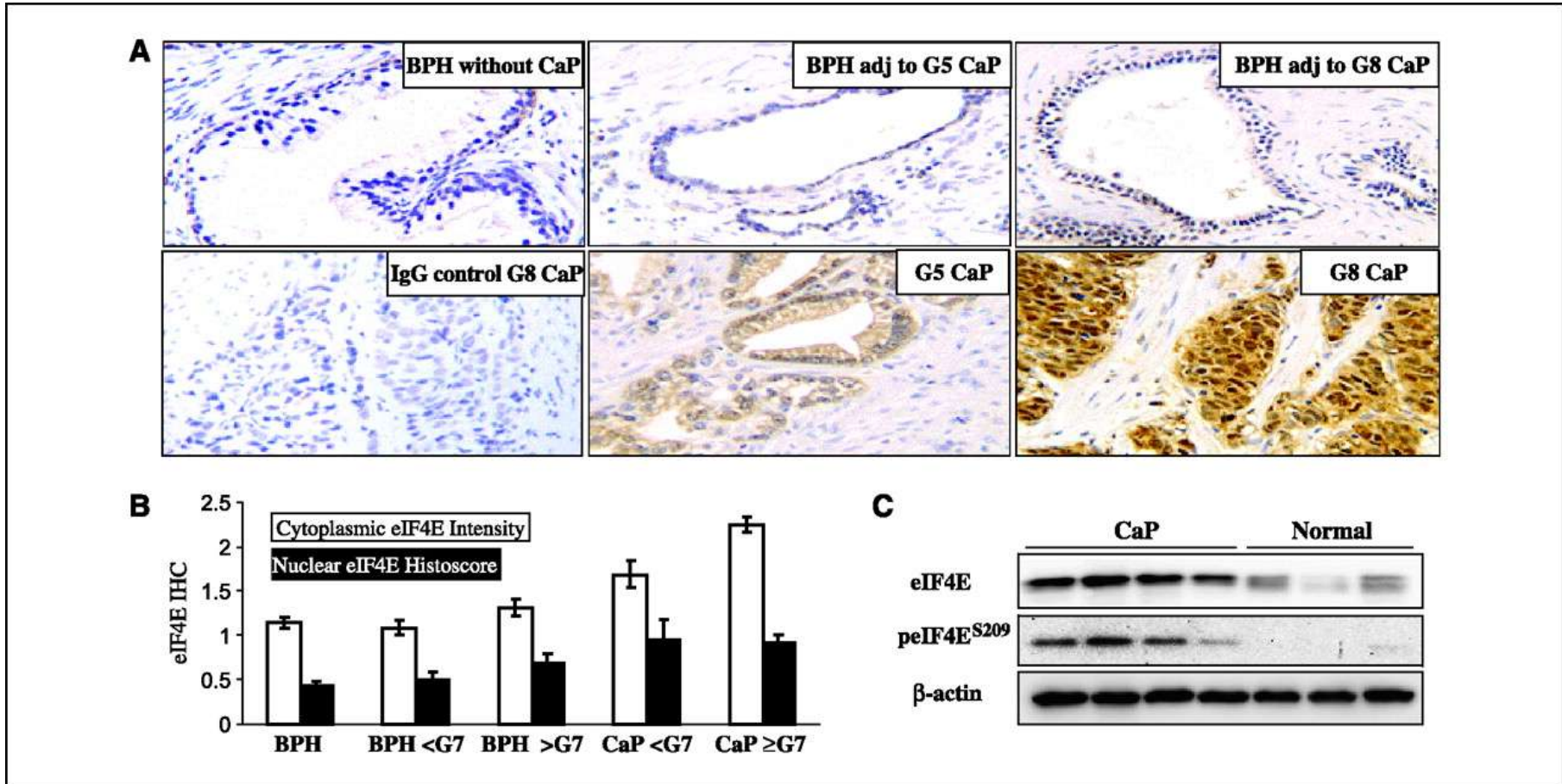


A and B, strong PTOV1 expression in HG-PIN lesions in tissue microarray samples of radical prostatectomy specimens with prostate cancer.



Morote J et al. Clin Cancer Res 2008;14:2617-2622

eIF4E expression in primary human prostate cancer tissues.



Dianas Terapéuticas en Ca. Prostata

Inhibidores mTOR

Rapamicina: ↓ pAkt ↓ p6K y ↓ p4EB-P1

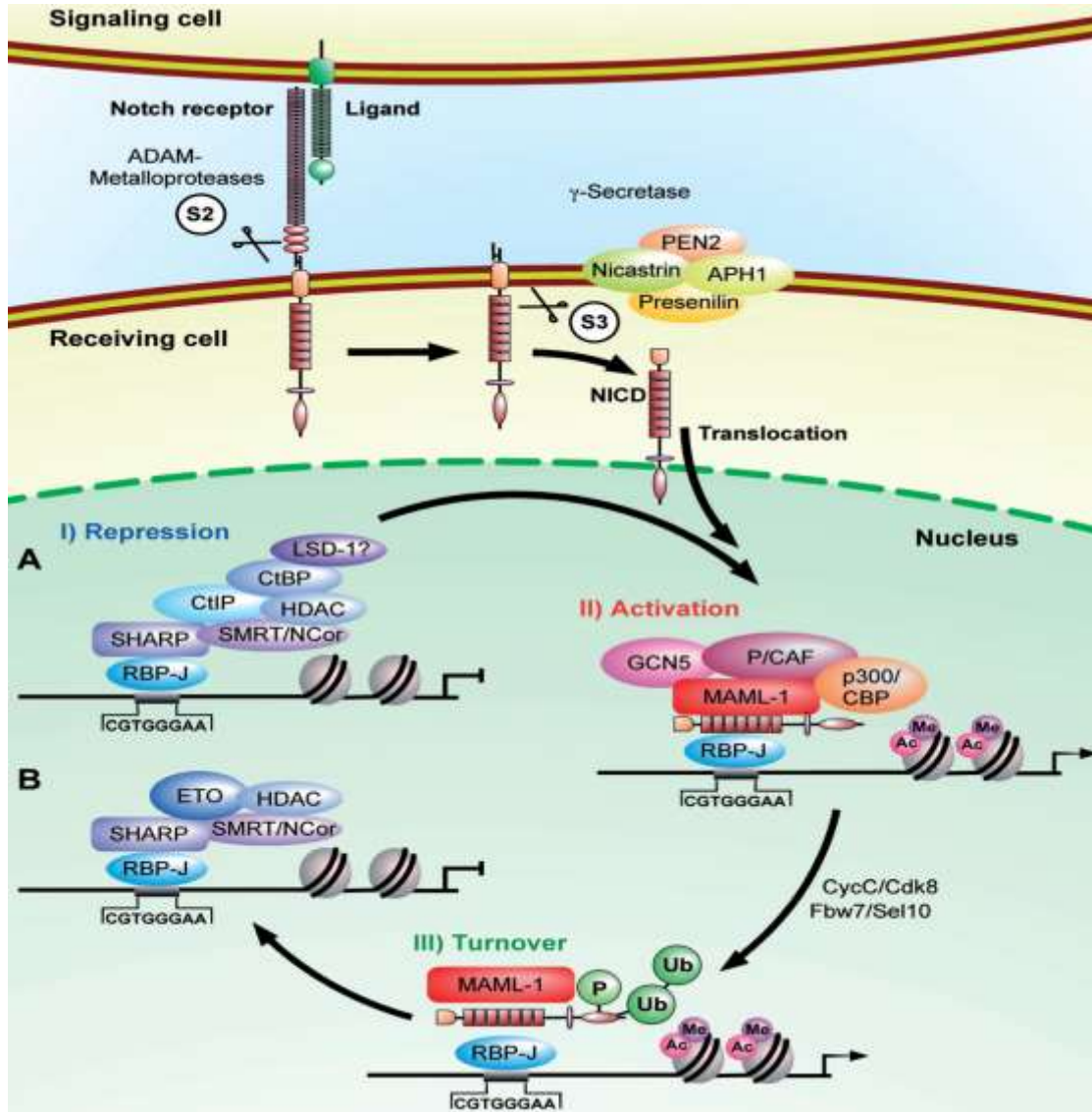
RAD-001 (Everolimus), CCI-799 (Temsirolimus) y AP23573 (Deforolimus)

** Rapamicina o RAD001: tratamiento neoadyuvante previo a prostatectomía en pacientes con HGPIN y Ca prostata con delección/mutación de PTEN (Fase II)

Inhibidores Akt

Perifosin y Celecoxib (disminuyen en Ca metastásico células circulantes tumorales y aumenta la supervivencia (Fase II)

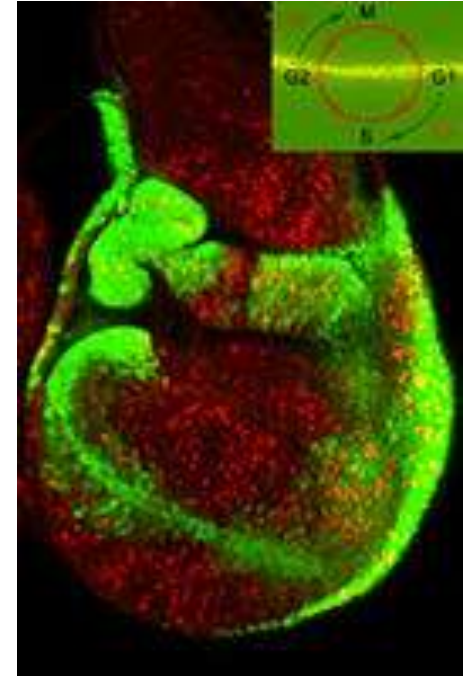
Notch signaling system



TARGET GENES:
 -Hairy/Enhancer of Split (**HES**)
 -HES-related with YRPW motif (**HEY**)

Via de señalización NOTCH

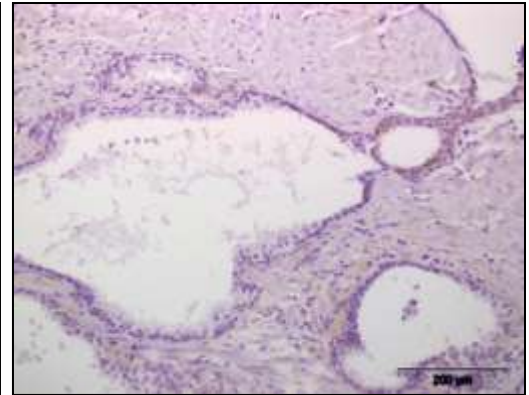
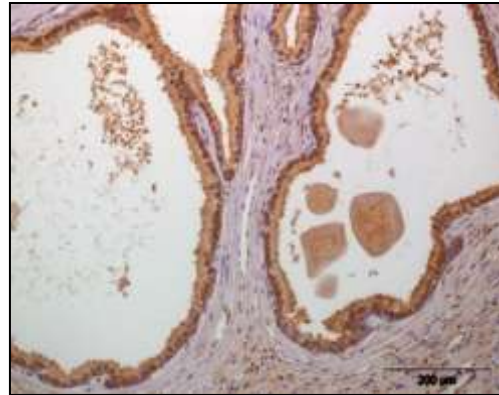
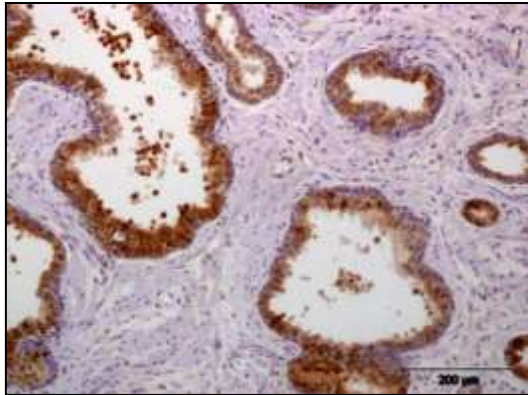
- Esta implicada en el desarrollo de los tejidos y mantenimiento del equilibrio proliferación y diferenciación celular. En el desarrollo de la próstata normal
- En cáncer la activación de Notch induce proliferación, inhibe la diferenciación de células transformadas contribuyendo a la progresión y a la aparición de metástasis.
- HEY1 es un represor de la actividad transcripcional del receptor de andrógenos (AR) y un regulador (+) de la actividad p53.
- Existen inhibidores terapéuticos potenciales diana de la vía Notch.



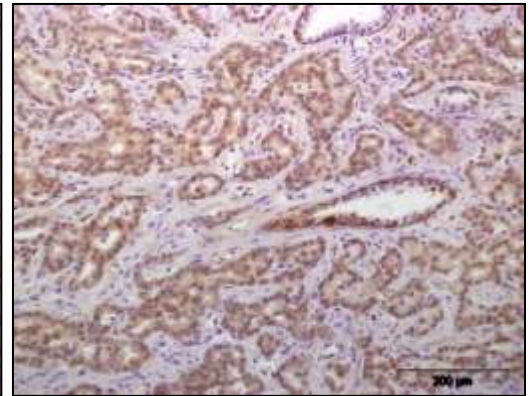
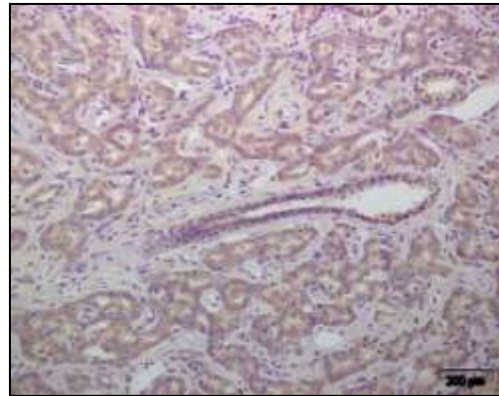
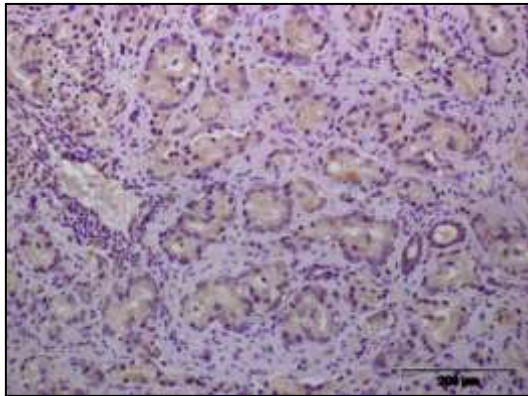
n: 21

11 Gleason \leq 7
10 Gleason $>$ 7

Normal



Tumor

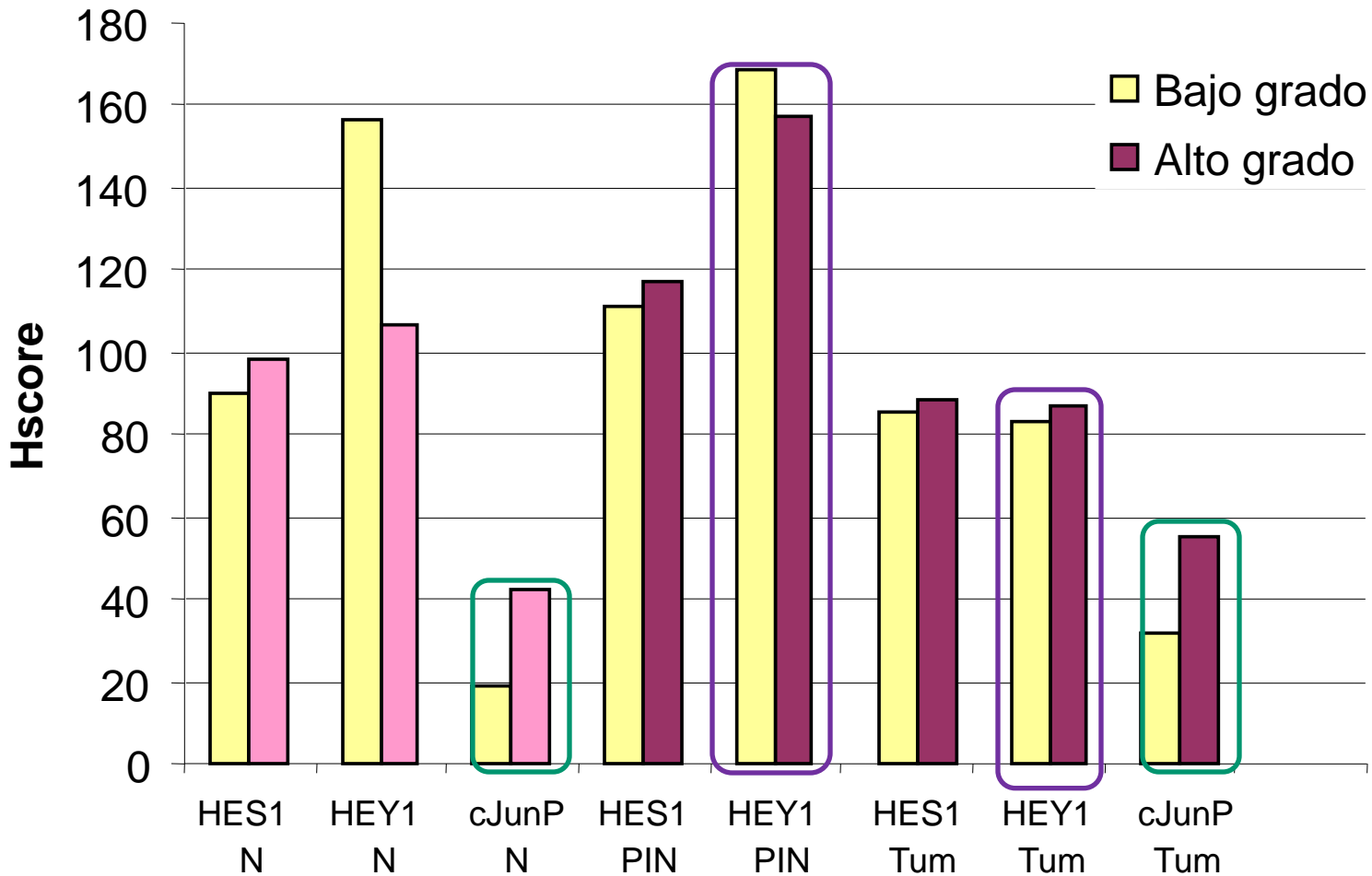


HES1

HEY1

C-JUN

Expresión de Hes1, Hey1 y c-Jun en adenocarcinoma de próstata

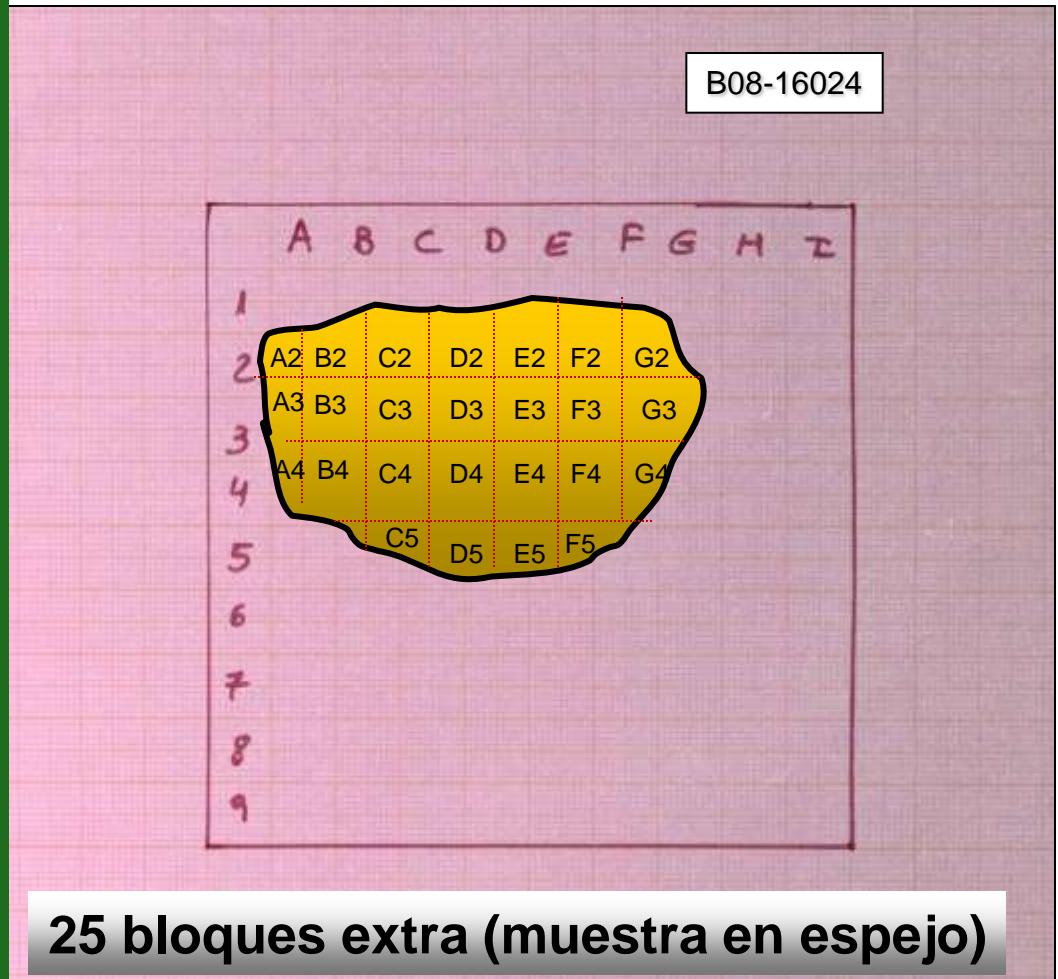
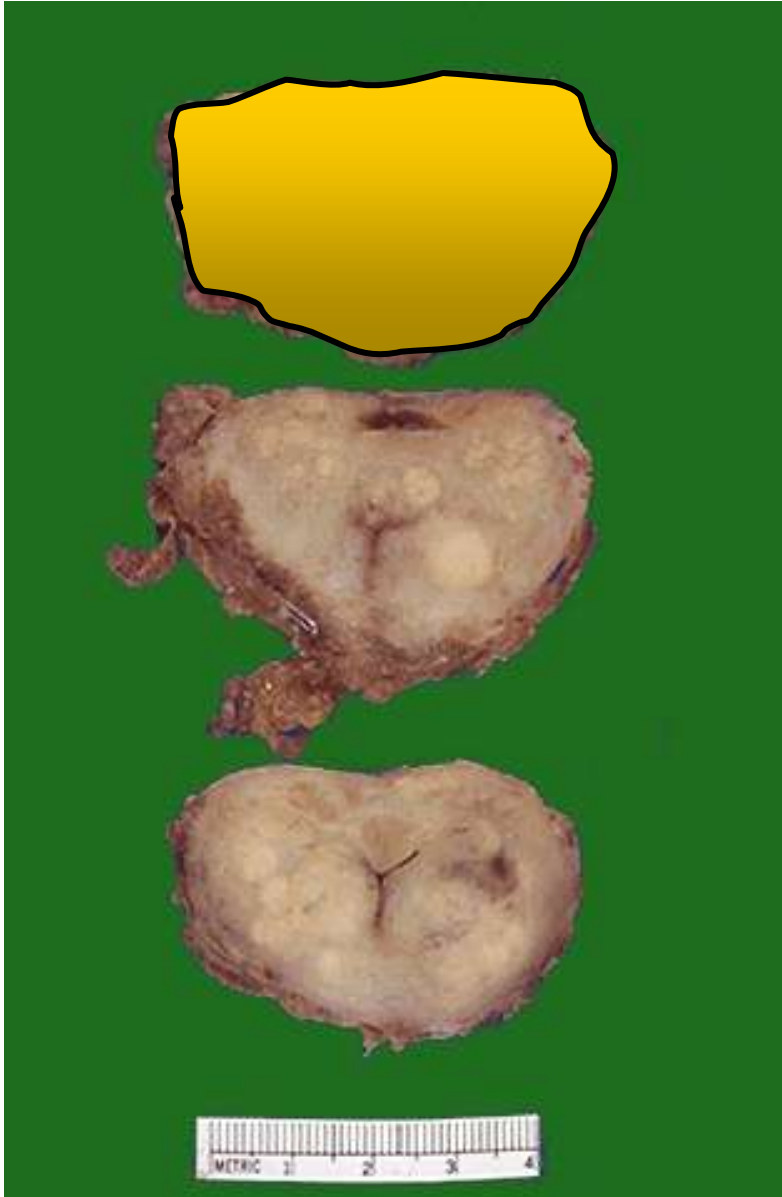


Atrofia Proliferativa Inflamatoria (PIA)

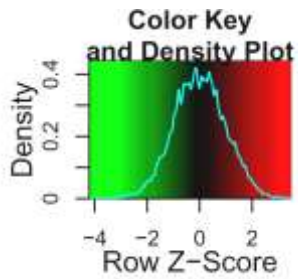
¿Lesión precursora del Ca. Prostata?

- ¿Existe un perfil transcripcional alterado frente a tejido normal y cercano al HGPIN y/o al adenocarcinoma?
- ¿La expresión génica en PIA puede asociarse a un mayor riesgo de CaP?
- ¿Se podrían identificar improntas moleculares que reconozcan la PIA como lesión premaligna?

n: 37 prostatectomias



PIA + HG PIN + TM : 20 casos



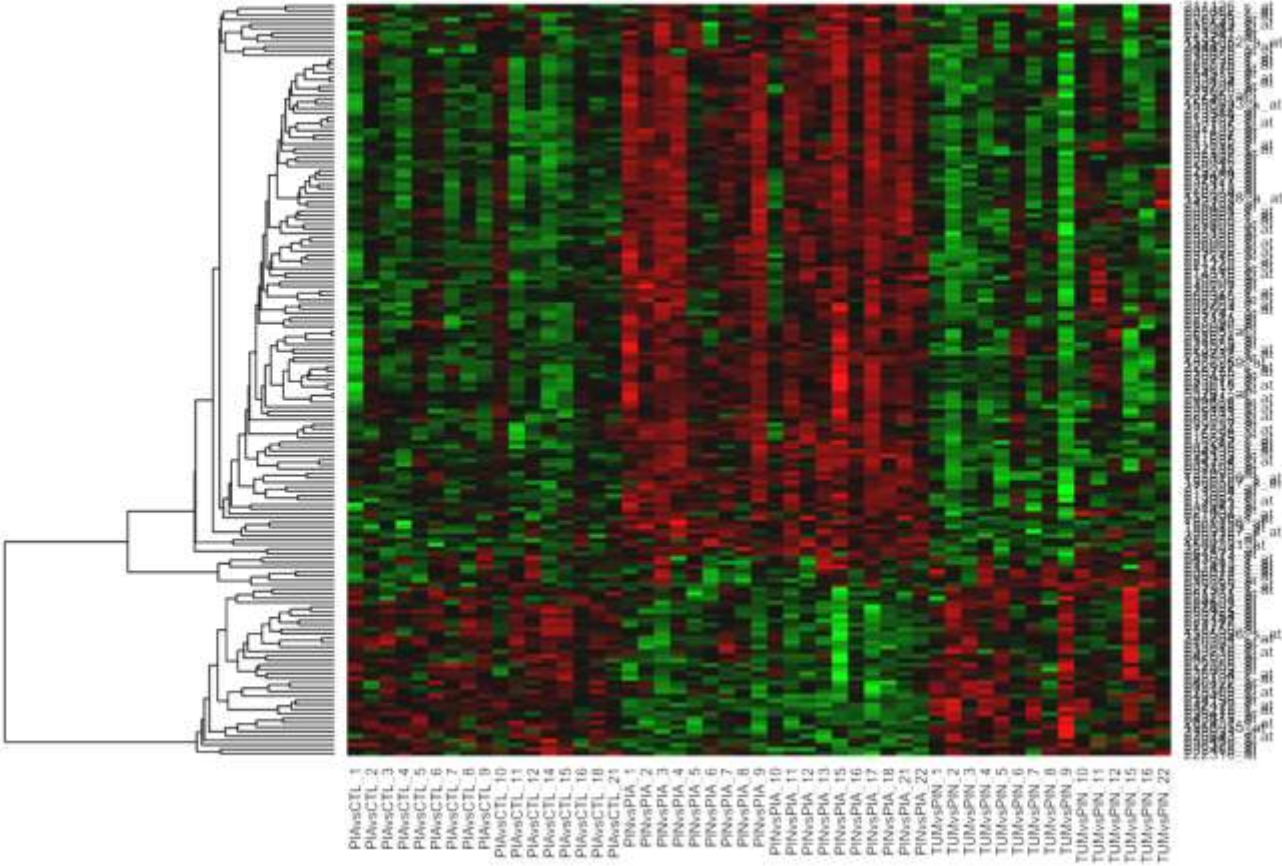
- Microdissección por laser
- Extracción de RNA
- Microarrays / RT-PCR en tiempo real

Heatmap from microarray data

PIA vs. CTL

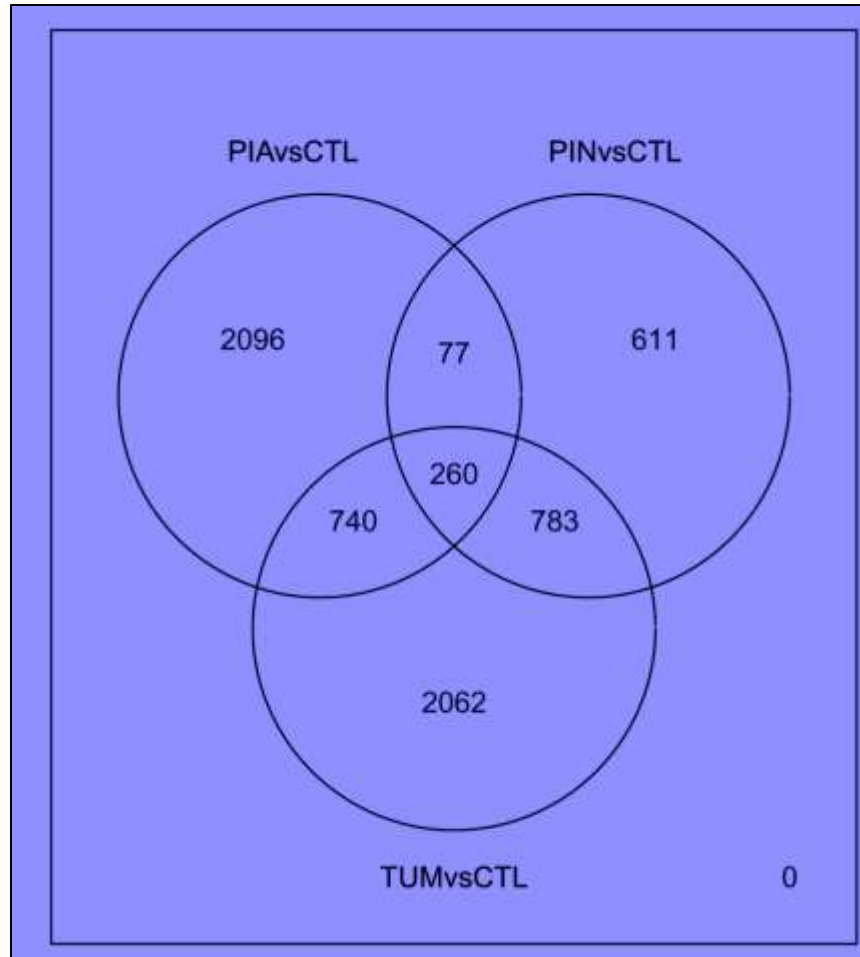
HGPIN vs. PIA

TUM vs. PIN



Grafical representation depicting the expression values of the selected genes (with samples in columns and genes in rows) where intensities are colour coded in order to highlight possible expression patterns between conditions.

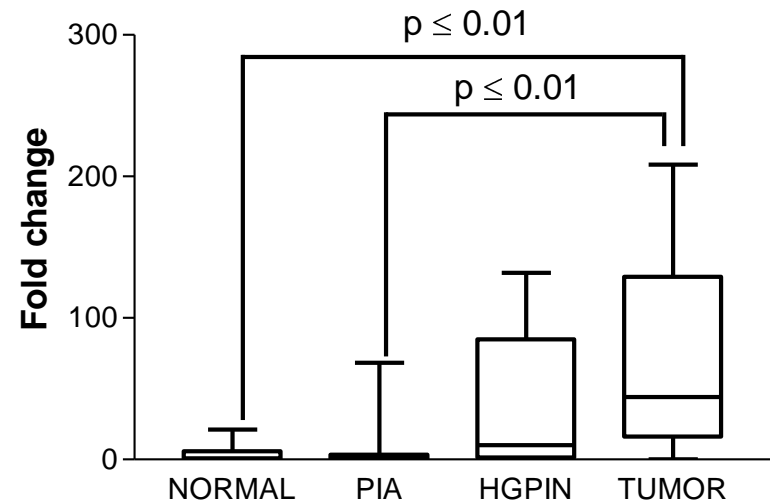
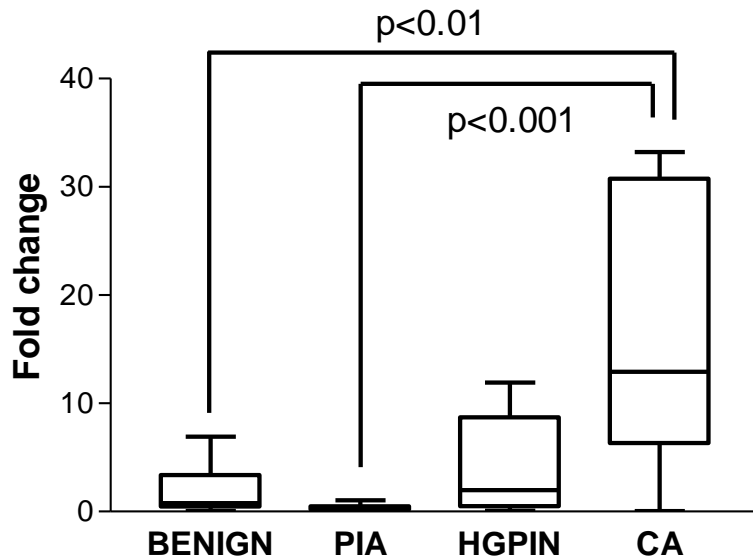
**Number of genes in common to each pair or three comparisons
(Venn diagram)**



Microarray validation by real time PCR

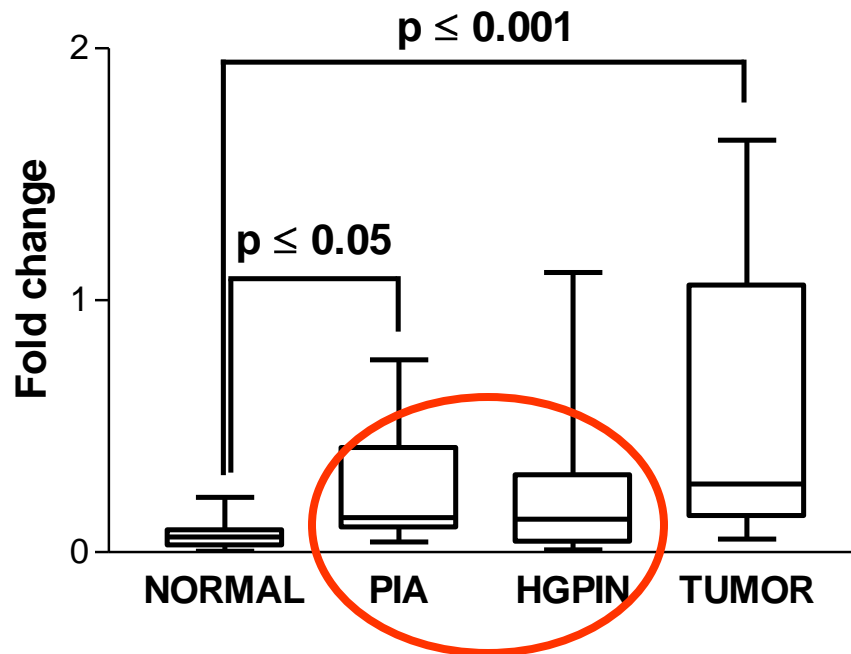
Alpha-methylacyl-CoA racemase
(AMACR)

prostate cancer antigen 3
(PCA3; non-protein coding)

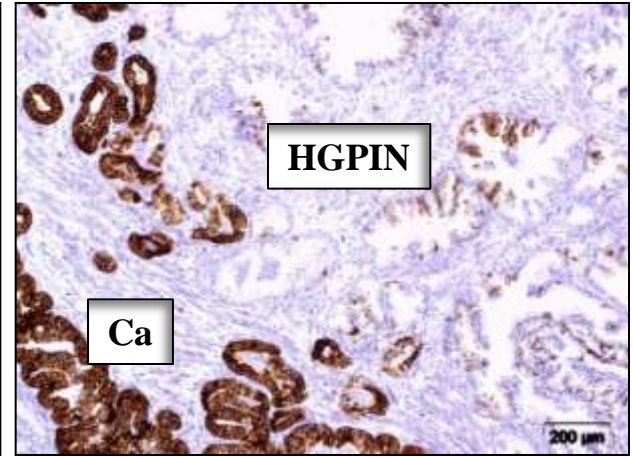
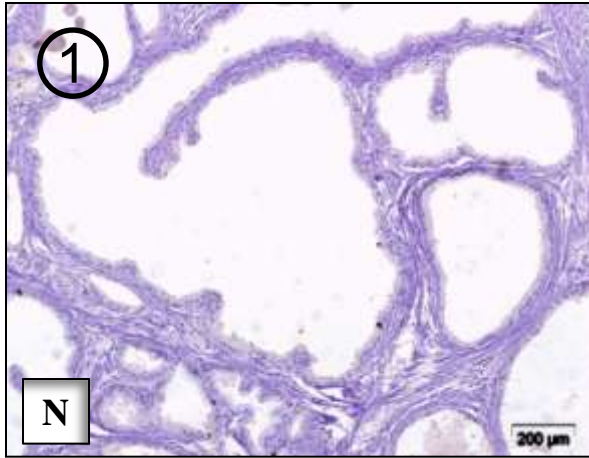


Microarray validation by real time PCR

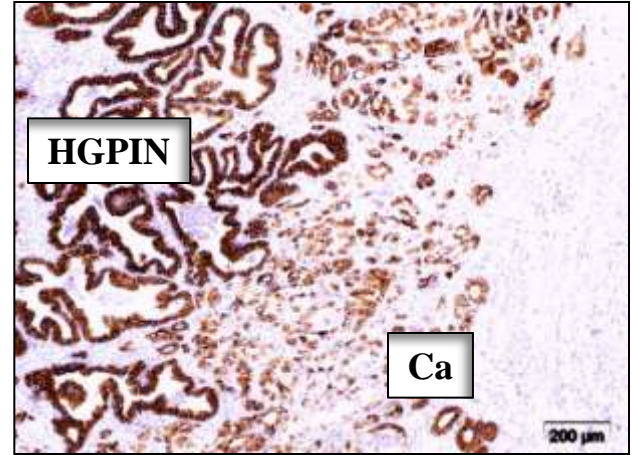
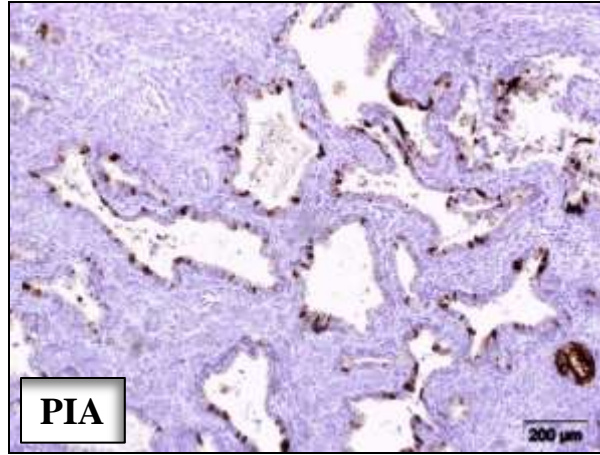
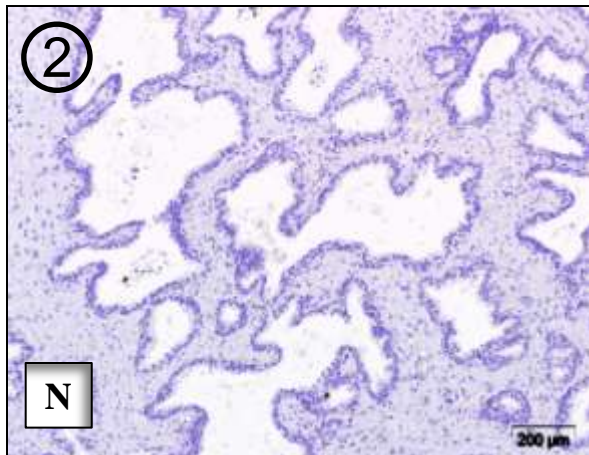
anterior gradient 2 homolog (AGR2)
relative expression



Function → Protein disulfide isomerase. Required for MUC2 post-transcriptional synthesis and secretion. Proto-oncogene that may play a role in cell migration, cell differentiation and cell growth.

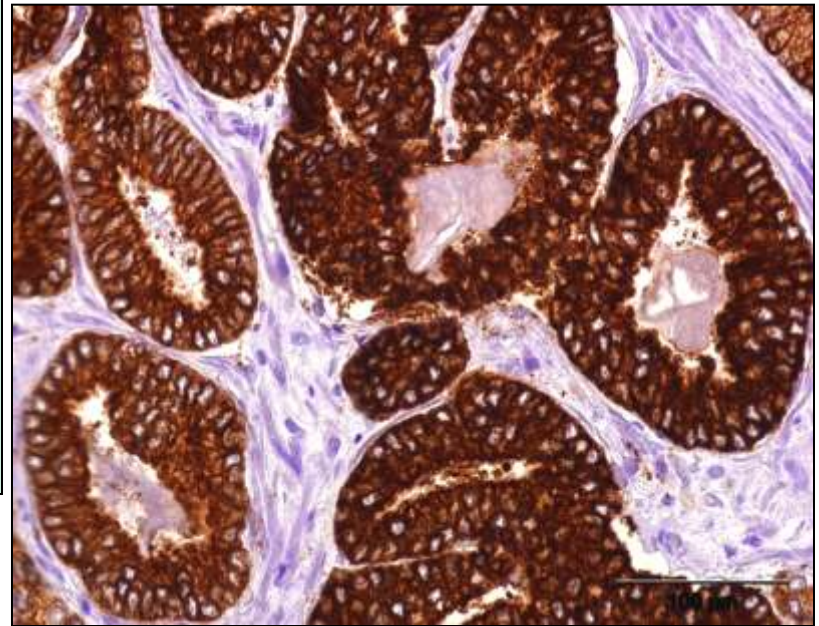
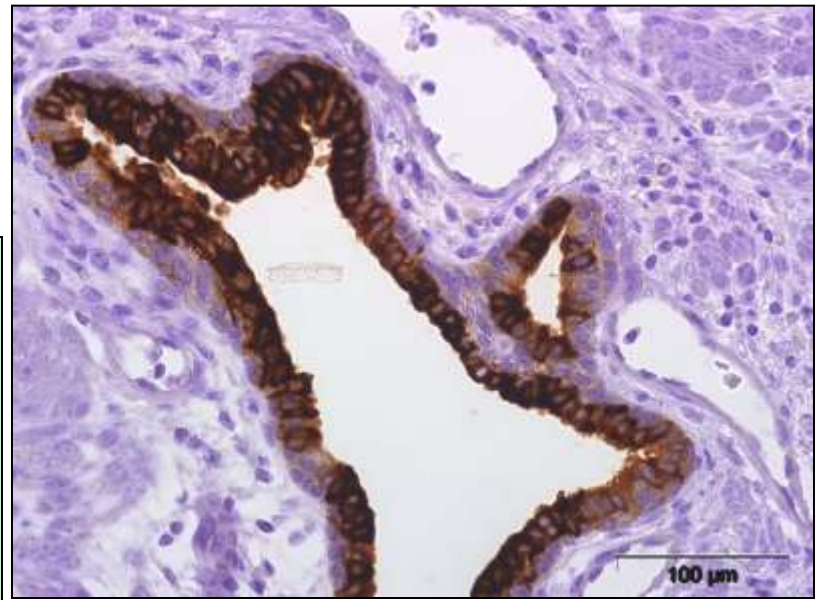
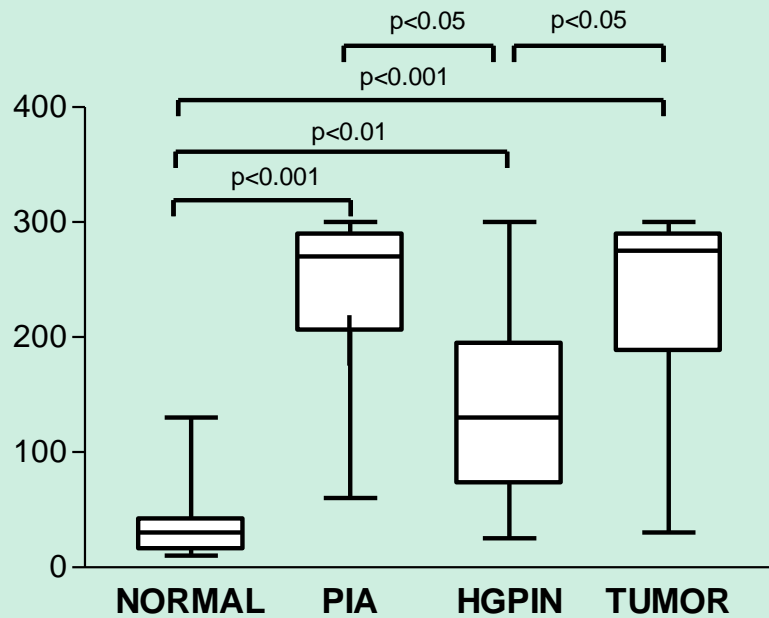


Expresión intensa de AGR2 en PIA y adenocarcinoma de bajo grado



Expresión focal y parcheada de AGR2 en PIA y adenocarcinoma de alto grado

AGR2 H-Score



Fine SW et al. , TMPRSS2–ERG gene fusion is associated with low Gleason scores and not with high-grade morphological features (Modern Pathology 2010: 23, 1325–1333)



Servicio de Patología

Carmela Igesias



Juan Morote



Servicio de Urología



Rosanna Paciucci
Gardenia Vargas

Maite Quiles
M^a Antonia Arbós

Unidad de Investigación
Biomédica (VHIR)