

Título: “Estudio del gen RHBDD2 frente a agentes quimioterápicos. su rol en el tratamiento neoadyuvante del cancer colorrectal.”

Alumno/a: Sabina, Palma

Director/a: Dr. Ezequiel Lacunza

Co-director/a: Dra. Paola Ferrero

Fecha de defensa: 23/03/2016

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad heterogénea a nivel molecular. Las tecnologías de secuenciación han logrado caracterizar dicha heterogeneidad para definir subtipos moleculares que permitan estratificar a los pacientes a fin de que reciban un tratamiento adecuado y específico. Los genes de la familia romboide constituyen un grupo de proteasas y pseudo-proteasas de membrana conservadas evolutivamente. Muchos de sus miembros han sido asociados a enfermedades neurodegenerativas y cáncer. RHBDD2, es una pseudo-proteasa que se encuentra sobre-expresada en estadios avanzados del cáncer de mama y el CCR. Estudios previos demostraron que la expresión de RHBDD2 se induce ante el estrés celular causado por agentes como el DTT o el 5Fu como una respuesta adaptativa. Esto condujo a su asociación con el estrés del RE y la vía del UPR en particular. En el presente trabajo se evaluó la expresión de RHBDD2 en el CCR frente al tratamiento con agentes quimioterápicos (5Fu y Capecitabina) a fin de comprender su rol en la biología tumoral y establecer su potencial utilidad como un marcador de resistencia al tratamiento o como un blanco terapéutico. Se analizó la expresión de RHBDD2 en muestras pareadas (antes y después del tratamiento) de cáncer de recto avanzado. En la mayoría se observó elevada expresión de RHBDD2 antes del tratamiento, coincidente con el estadio del tumor. Paradójicamente, se observó una abrupta disminución de la proteína luego del tratamiento, en la mayoría de los casos. Sin embargo, en aquellos donde no hubo reducción de la expresión, se halló una asociación significativa con el desarrollo de metástasis local y a distancia. Resultados similares fueron hallados en tumores colorrectales de rata. Por otro lado, se evaluó in vitro en tres líneas diferentes de cáncer de colon el efecto del 5Fu sobre la expresión de RHBDD2 y genes del UPR y se confirmó que la droga induce la expresión transitoria de los mismos, independientemente de la respuesta de cada una de las líneas al tratamiento. Los resultados obtenidos permiten inferir que RHBDD2 es una proteína que responde al estrés causado por el tratamiento neoadyuvante, estableciendo, según su expresión, dos grupos de respuesta post-tratamiento: con disminución de la expresión y sin disminución, estando este último asociado

a un peor pronóstico. Esta respuesta diferencial sería una causa intrínseca del subtipo tumoral. Establecer a qué grupo corresponden los tumores que no muestran variación de RHBDD2 le otorgaría a la proteína un valor importante como marcador de seguimiento, de respuesta a la terapia y como blanco terapéutico.