

MECANISMOS DE RESISTENCIA EN CÉLULAS BURKITT ASOCIADOS A LA REGULACIÓN DE LA PROTEÍNA GSK-3B

Jordi Martínez, Antonio Gutierrez, Teresa Ros, María Navarro, Juan Carlos Amat, Regina Alemany, Antonio Galmes, Oliver Vogler, Angela Vila, María Julia, Joan Besalduch

Introducción: El linfoma de Burkitt es un linfoma agresivo caracterizado por la sobreexpresión del protooncogén c-myc. El aumento de expresión de la proteína myc es el resultado de la traslocación cromosómica (8;14) que afecta al gen c-myc y a la cadena pesada del gen de las Inmunoglobulinas. Las elevadas tasas de expresión de la proteína c-myc del linfoma de Burkitt influyen de manera definitiva en el carácter maligno de este linfoma. El factor de transcripción myc es un elemento central que regula vías de señalización destinadas al control de la proliferación, la apoptosis, o la diferenciación celular. Los niveles de la proteína c-myc se encuentran estrechamente regulados por diversas cascadas de señalización incluidas la cascada de la vía de las MAP quinasas o la vía de la PI3K-AKT-GSK-3B.. Con el objetivo de estudiar la regulación de la expresión de c-myc y su posible papel en resistencias a diferentes tratamientos con quimioterapia convencional en linfoma de Burkitt se ha estudiado el efecto de la generación de knock-downs de la proteína glicógeno sintetasa quinasa 3-B (GSK-3B), proteína diana de la vía de señalización PI3K-AKT, sobre los niveles de expresión de la proteína c-myc.

Material y métodos: Por una parte se han realizado experimentos de knock down sobre la proteína GSK-3B y la dihidrofolato reductasa (DHFR) con el objetivo de suprimir su expresión en células Burkitt. Para la realización de los knock-downs se han utilizado small interfering RNAs (siRNAs) diseñados por Qiagen complementarios de GSK-3 y DHFR transfectados mediante el agente transfectante Hyperfect. Se han realizado experimentos de western-blot para la medición de los estados de fosforilación y/o activación de diferentes elementos de la vía de las MAPKs y PI3K/AKT.

Resultados: La inhibición de la expresión de la proteína GSK-3B genera cambios en el estado de activación de elementos reguladores de las vías de señalización dirigidas al control de la proliferación y diferenciación celular Raf-MEK-ERK-c-myc. Además diferentes agentes quimioterápicos como el MTX inducen cambios en la vía de señalización PI3K-AKT-GSK-3B, que a la postre puede influir en la estabilidad de la proteína c-myc a través de GSK-3B.

Conclusiones: En la línea celular Burkitt, caracterizada por la sobreexpresión del protooncogén c-myc la fosforilación de la proteína GSK-3B (Treonina 58 y Serina 62) se presenta como un posible elemento de resistencia a quimioterapia, estabilizador de los niveles de c-myc ante el tratamiento con diferentes agentes quimioterápicos e independiente del bloqueo de la apoptosis.