

Título: P27KIP1 CONVIERTE AL SUPRESOR DE TUMORES TGFb EN UN ONCOGEN, EN LOS CARCINOMAS DE TIROIDES

Nombre: Rodríguez García-Rendueles, María Elena

Universidad: Universidad de Santiago de Compostela

Departamento: Fisiología

Fecha de lectura: 03/02/2011

Programa de doctorado: INTERUNIVERSITARIO DE ENDOCRINOLOGÍA

Dirección:

> **Director:** MARIA CLARA ÁLVAREZ VILLAMARIN

Tribunal:

> **presidente:** Manuel Sobrinho Simoes

> **secretario:** JOSE MANUEL CAMESELLE TEIJEIRO

> **vocal:** Fernando Cordido Carballido

> **vocal:** Laura Fugazzola

> **vocal:** ANXO VIDAL FIGUEROA

Descriptores:

> FISIOLOGIA ENDOCRINA

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

Localización: BIBLIOTECA XERAL USC

Resumen: La incidencia de cáncer de tiroides no ha dejado de aumentar en los últimos años convirtiéndose en uno de los 10 cánceres más frecuentes en mujeres, al mismo nivel que el cáncer de ovario o el linfoma. Se han descrito muchos factores o mutaciones que están implicados, o son más frecuentes, en el cáncer de tiroides, sin embargo no hay ninguno que sea común para todos los tipos de cáncer tiroideos humanos ni que expliquen sus características anatomopatológicas propias.

El TGFb es un factor supresor de tumores que en células normales presenta dos acciones anti-tumorales: una anti-proliferativa y otra pro-apoptótica. Pero sin embargo en tumores avanzados adquiere una función pro-tumoral induciendo proliferación y metástasis.

En este trabajo, junto con otros anteriores de nuestro grupo, hemos sido capaces de estudiar las distintas acciones del TGFb sobre tirocitos humanos de una manera independiente. Lo más destacado es que esas acciones tan diferentes del TGFb se realizan a través de la misma

batería de proteínas siendo los niveles de p27 los que marcan el inicio de una acción u otra.

En células foliculares de tiroides normales, TGFb a través de las Smads reprime p27, expresa p15 y, de una manera leve, el promotor de CiclinaD1. La disminución de p27 permite la activación de CDK2 que a su vez fosforila a las Smad2/3 en T179. Las mono fosforilaciones de Smad reprimen al promotor de TNIP2. Se produce una actividad moderada de NFkB (p50/p65), BAXb aumenta y se induce apoptosis. Los gran cantidad de p15 compite con CiclinaD1 por CDK4 induciendo degradación de CiclinaD1 y citostásis.

En Carcinoma de Tiroides, un factor que todavía es desconocido impide a las Smads reprimir el promotor de p27 manteniendo los niveles de esta proteína. Así, TGFb induce la expresión de p15 y el promotor de CiclinaD1, esta vez de una manera intensa. CiclinaD1 compite progresivamente por p15 y lo supera. En presencia de p27, el complejo CiclinaD1/CDK4 se activa, fosforila a Smad3 tanto en T179 como en S213. Esta doble fosforilación aumenta (o al menos mantiene) la actividad del promotor de TNIP2. TNIP2 en el citoplasma se une a p105 impidiendo su procesamiento a p50. Por otro lado, TGFb también activa TAK1 a nivel de receptor, la fosforilación de IkbA y su posterior degradación. TNIP2 al unirse a p105, deja a p65 libre que se desplaza al núcleo donde bloquea al promotor de BAX e induce supervivencia. Con el tiempo los niveles de TNIP2 disminuyen y junto con el aumento de CiclinaD1, se induce proliferación. Más adelante, los niveles bajos de TNIP2 permitirían la invasión a tejidos adyacentes.

Nuestros resultados concuerdan y explican, al menos en parte, porqué el cáncer de tiroides humano presenta un bajo índice mitótico, un bajo porcentaje de apoptosis y al mismo tiempo una elevada frecuencia de metástasis. El bajo índice mitótico podría explicarse por la respuesta anti-proliferativa del TGFb (que se encuentra sobre-expresado en cáncer de tiroides) y por la inducción de un incremento en la expresión de p15, en todos los cultivos y condiciones. Por otro lado, las células cancerosas de tiroides son capaces de resistir a la apoptosis inducida por TGFb debido a que no reprimen p27 y así evitan la activación de CDK2, explicando el bajo índice apoptótico. Además, las células cancerosas de tiroides activan el complejo Ciclina D1/CDK4/p27 y son capaces de proliferar lentamente. De esta manera se podría entender porqué el gen p27/CDKN1B no se encuentra mutado, ni su expresión está disminuida en cánceres de tiroides. TGFb induce a una cierta represión del fenotipo tiroideo contribuyendo a largo plazo a la pérdida de acumulación de yodo o a la alteración de la estructura folicular por EMT (Epithelium Mesenquimal Transition).

