

**Título:** ESTUDIO PRECLÍNICO DE POTENCIALES ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA EPIGENÉTICA PARA EL CANCER DE VEJIGA

**Nombre:** Segovia de Andrés, Cristina

**Universidad:** Universidad de Alcalá

**Departamento:** Ciencias Biomédicas

**Fecha de lectura:** 17/06/2019

**Mención a doctor europeo:** concedido

**Programa de doctorado:** Programa de Doctorado en Señalización Celular por la Universidad de Alcalá

**Dirección:**

> **Director:** Jesús M Paramio González

> **Codirector:** MÓNICA MARTÍNEZ FERNÁNDEZ

**Tribunal:**

> **presidente:** M<sup>a</sup> JOSÉ CARMENA SIERRA

> **secretario:** XABIER AGUIRRE ENA

> **vocal:** Carmen de Lurdes Fonseca Jerónimo

**Descriptores:**

> BIOQUIMICA MOLECULAR

> ONCOLOGIA CLINICA

> CARCINOGENESIS

**El fichero de tesis** ya ha sido incorporado al sistema

> 456387\_300332.pdf

**Localización:** BIBLIOTECA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD. CAMPUS UNIVERSITARIO. 28871 ALCALA DE HENARES

**Resumen:** El cáncer de vejiga (CV) representa un problema clínico importante debido a su incidencia, prevalencia, recurrencia y progresión en la recurrencia. La recurrencia representa altas tasas de mortalidad y también contribuye a la aparición de comorbilidades importantes y a los crecientes costes para los sistemas de salud. Aunque muchos de los eventos oncogénicos que conducen al CV son conocidos, su importancia aún está en debate. Los datos previos de nuestro grupo apuntaban hacia una implicación de la señalización dependiente de EZH2 en la recurrencia y la progresión del CV, mientras que las alteraciones frecuentes del gen PIK3CA eran predictivas de un mejor resultado clínico. En el presente trabajo, demostramos una interacción funcional entre las vías de señalización dependientes de EZH2 y PIK3CA mediante mecanismos transcripcionales y postranscripcionales. Empleando muestras clínicas y líneas celulares de CV, encontramos que las alteraciones de PI3KCA se oponen a la señalización de EZH2 a través de la inducción de dos microARNs, miR-101 y miR-138, que regulan postranscripcionalmente la expresión de EZH2 negativamente. Además, las alteraciones del

gen PIK3CA facilitan la activación de AKT, que fosforila EZH2 en su residuo Ser21, evitando la actividad catalítica de EZH2 para trimetilar la histona 3 en la lisina 27 (H3K27me3). De acuerdo con estos hallazgos, el aumento de la expresión de miR-101 o miR-138 y la expresión de EZH2 fosforilada en Ser21, son factores de buen pronóstico con respecto a la recidiva y la progresión del CV.