



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Expresión de las proteínas FGFR3, PI3K, AKT, p21Waf1/Cip1 y ciclinas D1 y D3 en pacientes con tumores de vejiga T1: implicaciones clínicas y significado pronóstico



A.M. Blanca Pedregosa<sup>a</sup>, Á. Sánchez-González<sup>a</sup>, J. Carrasco Valiente<sup>a</sup>,  
J.M. Ruiz García<sup>a</sup>, E. Gómez Gómez<sup>a</sup>, A. López Beltrán<sup>b</sup> y M.J. Requena Tapia<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Servicio de Urología del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>b</sup> Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas, Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

Recibido el 30 de marzo de 2016; aceptado el 5 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de vejiga;  
Expresión proteica,  
Western blot;  
Recidiva precoz

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la expresión proteica diferencial de los biomarcadores FGFR3, PI3K (subunidades PI3Kp110 $\alpha$ , PI3KClassIII, PI3Kp85), AKT, p21Waf1/Cip1 y las ciclinas D1 y D3 en el cáncer de vejiga T1 versus tejido sano, así como estudiar su posible papel como marcadores de recidiva precoz.

**Material y método:** Se trata de un estudio prospectivo en el que se utilizaron un total de 67 muestras de tejido (55 casos de tumores de vejiga T1 sometidos a resección transuretral y 12 casos de mucosa sana adyacente). Los niveles de expresión de las proteínas se evaluaron mediante Western blot, y las medias y los porcentajes fueron comparados utilizando el test «t» de Student y la prueba Chi cuadrado. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método Kaplan-Meier y el test Log-rank.

**Resultados:** Se detectó una mayor expresión proteica de FGFR3, PI3Kp110 $\alpha$ , PI3KClassIII, ciclinas D1 y D3 y p21Waf1/Cip1 en tejido tumoral versus mucosa sana. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas para PI3Kp85 y AKT. Se observaron correlaciones estadísticamente significativas de PI3Kp110 $\alpha$ , PI3KClassIII, PI3Kp85 y AKT con la recidiva temprana ( $p=0,003$ ,  $p=0,045$ ,  $p=0,050$  y  $p=0,028$  respectivamente), de ciclina D3 ( $p=0,001$ ) con el tipo tumoral (primario versus recidivante), de FGFR3 ( $p=0,035$ ) con el tamaño tumoral y de ciclina D1 ( $p=0,039$ ) con la multifocalidad. El análisis de supervivencia seleccionó a FGFR3 ( $p=0,024$ ), PI3Kp110 $\alpha$  ( $p=0,014$ ), PI3KClassIII ( $p=0,042$ ) y AKT ( $p=0,008$ ) como marcadores de supervivencia libre de recidiva precoz.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [tapia3434@gmail.com](mailto:tapia3434@gmail.com) (M.J. Requena Tapia).

**Conclusiones:** Existe un incremento de los niveles de expresión proteica en el tejido tumoral vesical, asimismo, la sobreexpresión de FGFR3, PI3Kp110 $\alpha$ , PI3KClassIII y AKT se asocia con una mayor supervivencia libre de recidiva precoz en pacientes con tumores de vejiga T1.

© 2016 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Bladder cancer;  
Protein expression;  
Western blot;  
Early recurrence

## Expression of proteins FGFR3, PI3 K, AKT, p21Waf1/Cip1 and cyclins D1 and D3 in patients with T1 bladder tumours: clinical implications and prognostic significance

### Abstract

**Objective:** To determine the differential protein expression of biomarkers FGFR3, PI3 K (subunits PI3Kp110 $\alpha$ , PI3KClassIII, PI3Kp85), AKT, p21Waf1/Cip1 and cyclins D1 and D3 in T1 bladder cancer versus healthy tissue and to study their potential role as early recurrence markers.

**Material and method:** This is a prospective study that employed a total of 67 tissue samples (55 cases of T1 bladder tumours that underwent transurethral resection and 12 cases of adjacent healthy mucosa). The protein expression levels were assessed using Western blot, and the means and percentages were compared using Student's t-test and the chi-squared test. The survival analysis was conducted using the Kaplan-Meier method and the log-rank test.

**Results:** Greater protein expression was detected for FGFR3, PI3Kp110 $\alpha$ , PI3KClassIII, cyclins D1 and D3 and p21Waf1/Cip1 in the tumour tissue than in the healthy mucosa. However, these differences were not significant for PI3Kp85 and AKT. We observed statistically significant correlations between early recurrence and PI3Kp110 $\alpha$ , PI3KClassIII, PI3Kp85 and AKT ( $P = .003$ ,  $P = .045$ ,  $P = .050$  and  $P = .028$ , respectively), between the tumour type (primary vs. recurrence) and cyclin D3 ( $P = .001$ ), between the tumour size and FGFR3 ( $P = .035$ ) and between multifocality and cyclin D1 ( $P = .039$ ). The survival analysis selected FGFR3 ( $P = .024$ ), PI3Kp110 $\alpha$  ( $P = .014$ ), PI3KClassIII ( $P = .042$ ) and AKT ( $P = .008$ ) as markers of early-recurrence-free survival.

**Conclusions:** There is an increase in protein expression levels in bladder tumour tissue. The overexpression of FGFR3, PI3Kp110 $\alpha$ , PI3KClassIII and AKT is associated with increased early-recurrence-free survival for patients with T1 bladder tumours.

© 2016 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El cáncer de vejiga es el cuarto tumor más frecuente en el varón y la sexta causa de muerte por cáncer<sup>1</sup>. Un alto porcentaje (75%) de tumores vesicales son diagnosticados como tumores superficiales o carcinomas vesicales no musculoinvasivos (CVNMI). La resección transuretral (RTU) vesical es el tratamiento de elección para estos tumores seguido, en algunos casos, de terapia intravesical con bacilo Calmette-Guerin (BCG)<sup>2</sup>, reduciéndose así el riesgo de recidiva en los CVNMI<sup>3</sup>. En torno al 20-30% de los CVNMI presentan estadio T1 al momento del diagnóstico<sup>4,5</sup>. Concretamente, este subgrupo tumoral requiere una cuidadosa consideración ya que, por lo general, presentan un elevado porcentaje de células indiferenciadas, lo que se traduce en una elevada tasa de recidiva (80%) y en un moderado riesgo de progresión (50%) hacia tumores musculoinvasivos (CVMI), los cuales a menudo son letales<sup>6,7</sup>.

Predecir el comportamiento y la evolución futura de los CVNMI, en una fase temprana, es muy importante para definir la actitud terapéutica a seguir, por lo tanto, es imprescindible la obtención de factores pronósticos fiables<sup>8</sup>.

El receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3) forma parte de la familia de receptores tirosina quinasa implicados en diferentes procesos de proliferación, diferenciación, migración y apoptosis<sup>9</sup>. Mutaciones de

FGFR3 están presentes en el 60% de los tumores de vejiga y son las responsables de una activación constitutiva del receptor<sup>10,11</sup>. Por otro lado, alteraciones en la activación de la vía PI3K/AKT conducen a una respuesta proliferativa y antiapoptótica y, en muchos casos, se relaciona con el desarrollo de múltiples tipos de cáncer entre los que se encuentra el cáncer de vejiga. La vía del PI3K es estimulada fisiológicamente como consecuencia de la activación de receptores de membrana tirosina quinasa. Estos receptores forman un complejo estable con la subunidad reguladora p85 que conduce a la formación del complejo de señalización de la PI3K por reclutamiento de la subunidad catalítica p110 a la membrana, que finalmente activa al fosfatidil inositol 3,4 difosfato, convirtiéndolo en el segundo mensajero fosfatidil inositol 3,4,5 trifosfato, el cual es capaz de reclutar y activar a AKT<sup>12</sup>. La proteína quinasa B o AKT desempeña también un importante papel en la regulación del ciclo celular mediante la fosforilación y degradación de determinadas ciclinas tipo D, conocidas como reguladores positivos del ciclo celular e implicadas en el control de la progresión del ciclo celular de la fase G1-S<sup>13</sup>. Estas ciclinas (D1 y D3), junto con los reguladores negativos del ciclo o los también llamados inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas, p27 Kip1 y p21Waf1/Cip1, se encuentran frecuentemente alterados en el cáncer de vejiga<sup>13,14</sup> (fig. 1).

El objetivo del presente estudio fue analizar la expresión proteica diferencial de los biomarcadores FGFR3,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8769275>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8769275>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)