



Investigación *in silico* de vulnerabilidades en el microambiente inflamatorio, metabólico y neuroendocrino del Cáncer de Próstata desde la perspectiva de redes

Pérez-Alvarado C.M, Aranda G.E, Hernández-Aguilar M.E.

Centro de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana. Xalapa, Ver., C.P. 91190, e-mail: qfb_carlosalvarado@hotmail.com.

Palabras clave: cáncer de próstata, teoría de sistemas, neuroendocrinoimmune

Introducción. El cáncer es considerado un problema de salud mundial, en 2015 se reportó que esta patología fue la segunda causa de muerte a nivel global. El cáncer de próstata por su parte ocupa el segundo lugar en prevalencia en hombres (1) y se trata de un crecimiento anormal de las células prostáticas acompañado de cambios a distintos niveles biológicos (2). Varios investigadores plantean que es difícil encontrar un solo agente etiopatogénico para esta patología por lo cual se ha incorporado perspectivas que aborden varios agentes en conjunto, como la concierne a la teoría de redes (3). Para lograr visualizar este tipo de perspectivas se ha hecho uso de diversas estrategias *in silico* para encontrar blancos terapéuticos y reposicionar fármacos.

Metodología. A partir de una ardua revisión bibliográfica se eligieron moléculas clave relacionadas con el metabolismo, sistema neuroendocrino y sistema inmune. Con estas moléculas se generó una red de interacciones para el cáncer de próstata en la base de datos STRING.

Posteriormente se observó y registro la cantidad de interacciones que cada molécula poseía en la red obteniéndose un promedio y se escogieron las moléculas que presentaron igual o mayor cantidad de interacciones que la media. Dichas moléculas se introdujeron en la base de datos Drug Gene Interaction para la obtención de posibles fármacos que podrían ser reposicionados en el tratamiento del cáncer de próstata.

Resultados. De la búsqueda bibliográfica se obtuvo una red de interacciones con 128 moléculas en las que se incluye moléculas relacionados con sistema inmune, nervioso, endocrino y componentes metabólicos del cáncer de próstata (Fig. 1).

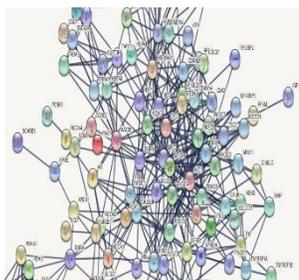


Figura 1. Representación de la red de interacciones moleculares principal en cáncer de próstata.

Posteriormente se registraron 63 moléculas con un mayor número de interacciones y por tanto mayor influencia en la red. Entre estas moléculas encontramos algunas relacionadas con el metabolismo celular, con la respuesta inmune y con los componentes neuroendocrino.

Tabla 1. Moléculas con mayor promedio de interacciones en la red agrupadas por sistema al que pertenecen

	Moléculas	Numero de moléculas
Actividad metabólica	AKT1, HSP90AA1, PIK3CA, TP53, CREBBP, ACLY, HSP90AB1, MTOR, DLAT, EGFR, ACACA, ACACB, HSP90B1, KAT2B, BCL2, NIDM2, PDHB, ACADM, BCKDHB, DLD, FOXO1, NCOA1, PDHX, CDKN1A, DLST, EHHADH, HSPA8, PDHA1, PIK3CB, PIK3CC, AHS1, CDK2, CHUK, FOXO3, NCOA2, PTEN, RXRA, DHTKD1, ACAT1, ACAT2, BAX, BCKDHA, HADHA, OGDH, PTGES3, ACAA1, ACAA2, AHS2, HADHB, NR3C1, RB1, STIP1.	56
Sistema inmune	NFKB1, NFKBIA, IKKBK, IL6, TNF- α	5
Sistema neuroendocrino	ESR1, AR	2

De las moléculas anteriores según su porcentaje de interacción en la red se escogieron 4 (AKT1, CREBBP, HSP90AA1 y TP53) para evaluarlas en el reposicionamiento de fármacos. De dicha evaluación encontramos medicamentos como los siguientes: Tiroxido de arsénico, Fulvestrant, Metilfenidato, Sirulimus y Fenitudinato. El Fulvestran y el Metilfenidato por su parte pueden considerarse reposicionados para el tratamiento del cáncer de próstata ya que hasta el momento no eran ocupados primordialmente para dicha patología. Además, se registró que mediante la combinación del Sirulimus y el Fenitudinato se logra influir en aproximadamente el 63.5% de la red primariamente obtenida.

Conclusiones. Encontramos una red de interacciones entre moléculas relacionadas a actividad metabólica, sistema inmune y sistema neuroendocrino en el cáncer de próstata. Se proponen algunos blancos terapéuticos que fueron utilizados para el reposicionamiento de fármacos. De esta forma se generó un tratamiento alternativo para el cáncer prostático.

Bibliografía:

1. Kannan A, *et al*, Prostate care and prostate cancer from the perspectives of undiagnosed men: a systematic review of qualitative research. *BMJ Open*. 2019 Jan 28;9(1):e022842.
2. Packer JR, Maitland NJ. The molecular and cellular origin of human prostate cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Jun;1863(6 Pt A):1238-60. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.02.016. Epub 2016 Feb 26.
3. Gerhauser *et al*, Molecular Evolution of Early-Onset Prostate Cancer Identifies Molecular Risk Markers and Clinical Trajectories. *Cancer Cell*. 2018 Dec 10;34(6):996-1011.e8.

