

**Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3)ren
menpe dauden traskripzio-faktoreen
azterketak NF κ B eta ARren arteko
alderantzizko korrelazioa nabarmentzen du
Prostatako minbizian**

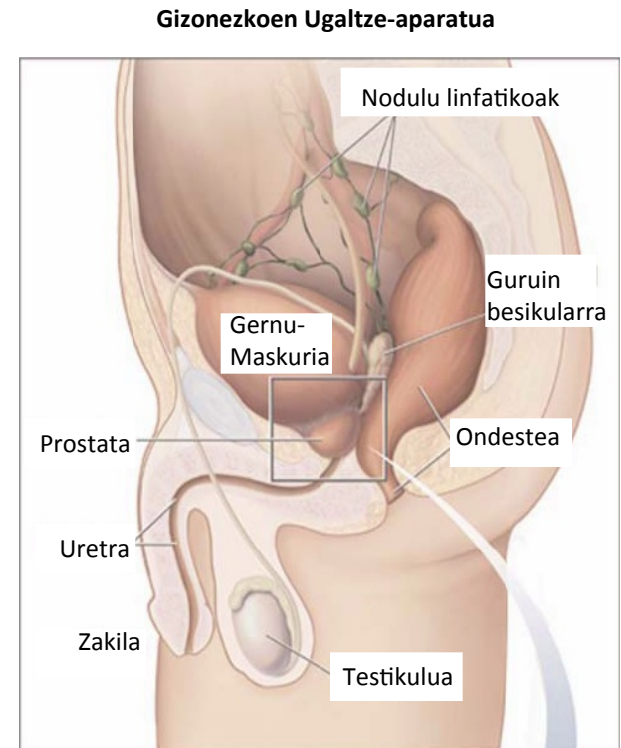
Osasun-zientzietako Ikertzaileen II. Topaketak
2014ko maiatzaren 30a

Anatomia:

- Prostata, pelbisean kokaturik dagoen guruin exokrinoa da.
- Ernal-haziaren sorketan parte hartzen du.
- Prozesu guzti hauek Androgenoen menpe daude.

Estatistika:

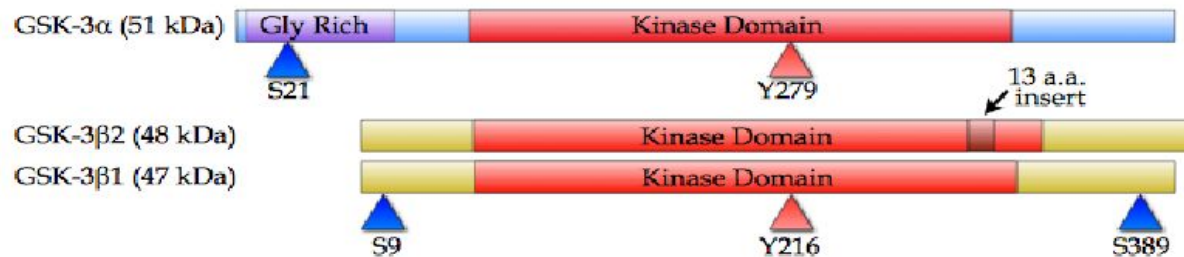
- Prostatako Minbizia (PM), minbizi mota guztietatik, munduko laugarrena da (2012).
- Gizonezkoen artean ematen den bigarren minbizi-mota da.



Terapiarekiko erresistentzia:

- Minibizi honen hasiera eta garapena androgeno-erzeptorearen (AR) menpe dago.
- Tratamenduan ARen antagonistak erabiltzen dira, baina berehala erresistenteak bilakatzen dira.
- Hala ere, tumore gehienek ARren dependentzia dute: mutazioak, beste seinale batzuk pixtuko direlako edo erregulatzailen espresio aldaketa dela eta hauek ARa aktibo mantenduko dutelako.

- GSK-3 bi genek kodifikatzen dute, hiru isoforma ezagutzen dira:

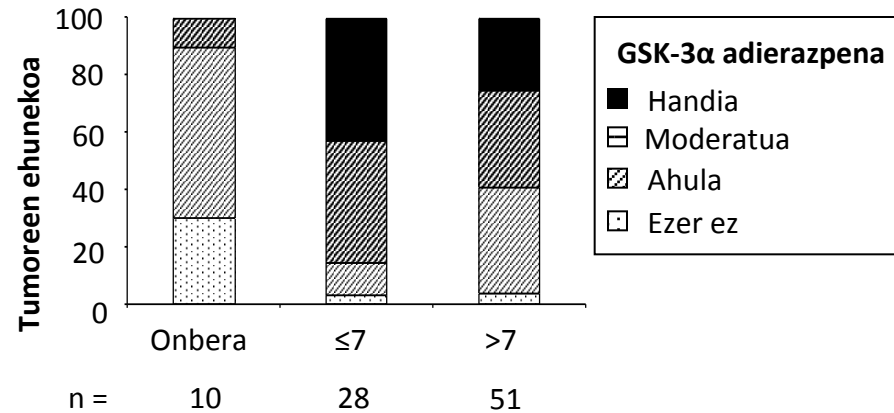
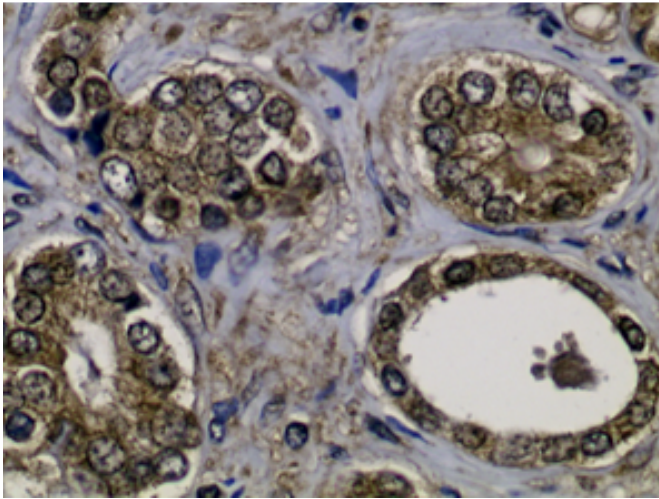


- Wnt, Notch eta hedgehog seinalizazio prozesuak erregulatu ditu.
- Glukogenoaren metabolismoan, apoptosian, zelula amen berrizaketan, ugaltze eta desberdintze prozesuetan parte hartzen du.
- GSK-3k hainbat minbizietan eta gaixotasun neurologikoetan aktiboa da.
- Pankreaseko metastasi tratamendurako GSK-3ren inhibitzaileekin Fase IIko saiakerak egiten ari dira.

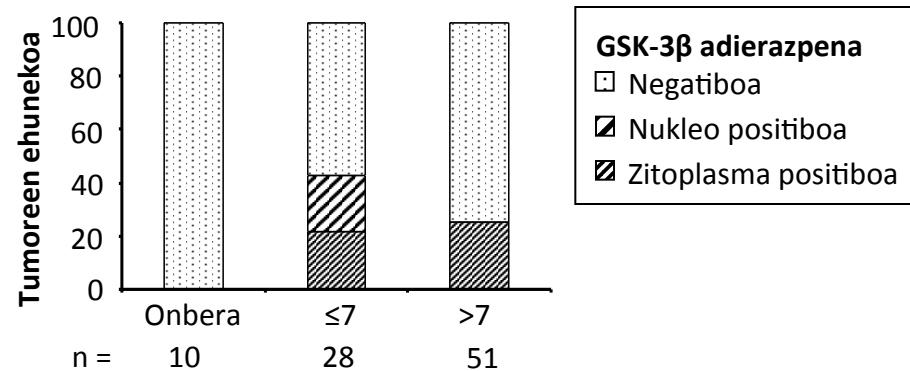
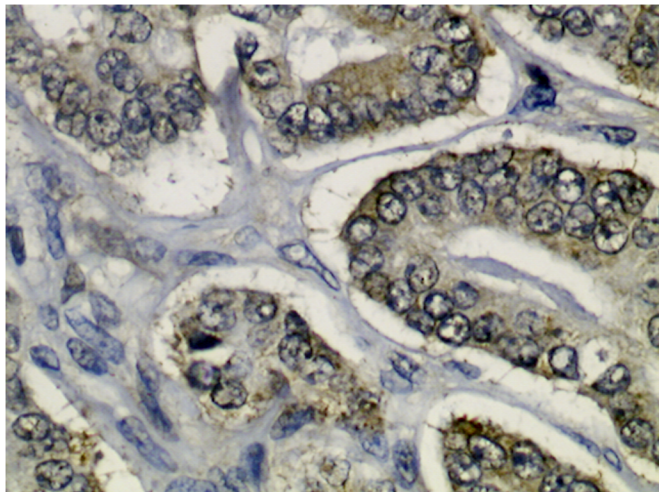
GSK-3 PMko gaixoengan

PMko gaixoeak GSK-3ren adierazpen-patroi desberdina dute. [Darrington, IJC, 2012]

GSK-3 α

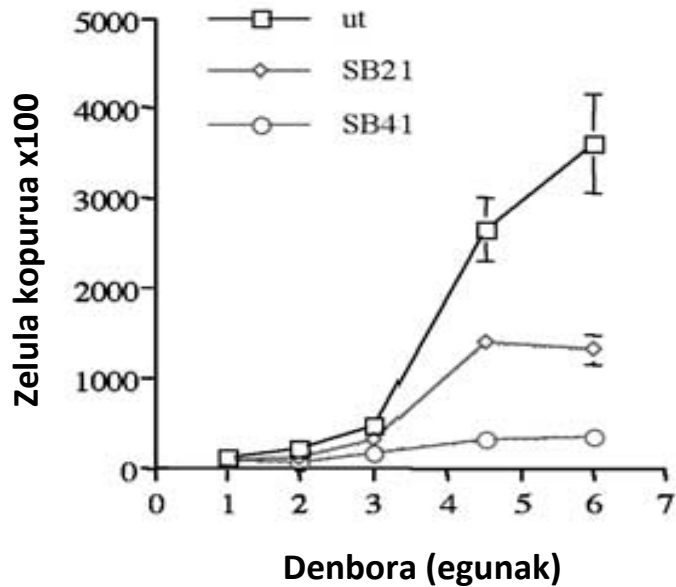


GSK-3 β



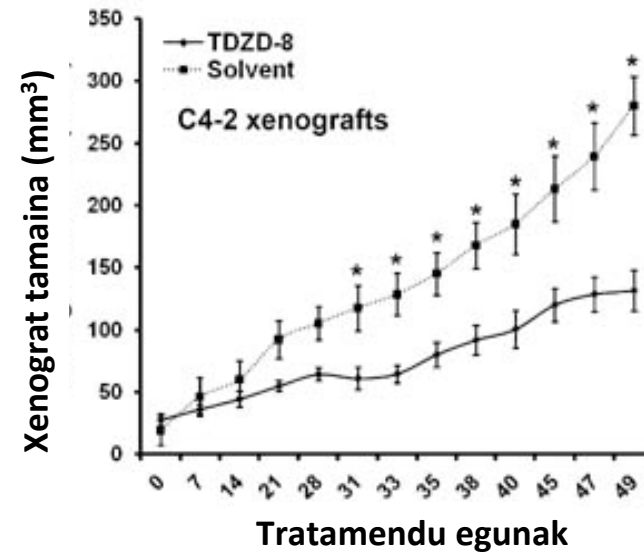
GSK-3ren inhibitzaileak *in vitro* eta *in vivo*

- GSK-3ren inhibitzaileek PMko zelulen ugalketa *in vitro* murriztu egiten dute.
- GSK-3ren inhibitzaileek PMko tumoreen garapenean *in vivo*.



CWR-R1 zelulak

[Mazor, Oncogene 2004]

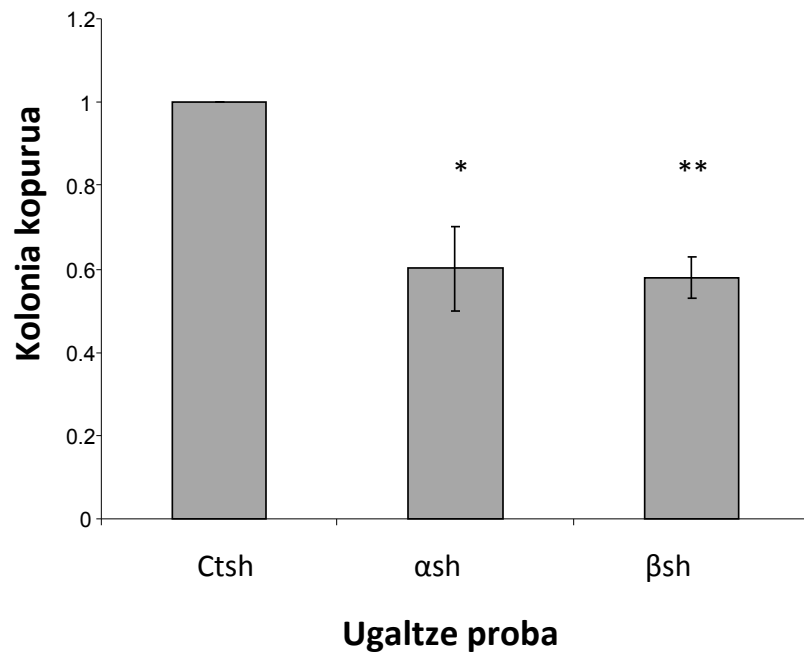


C4-2 zelulak

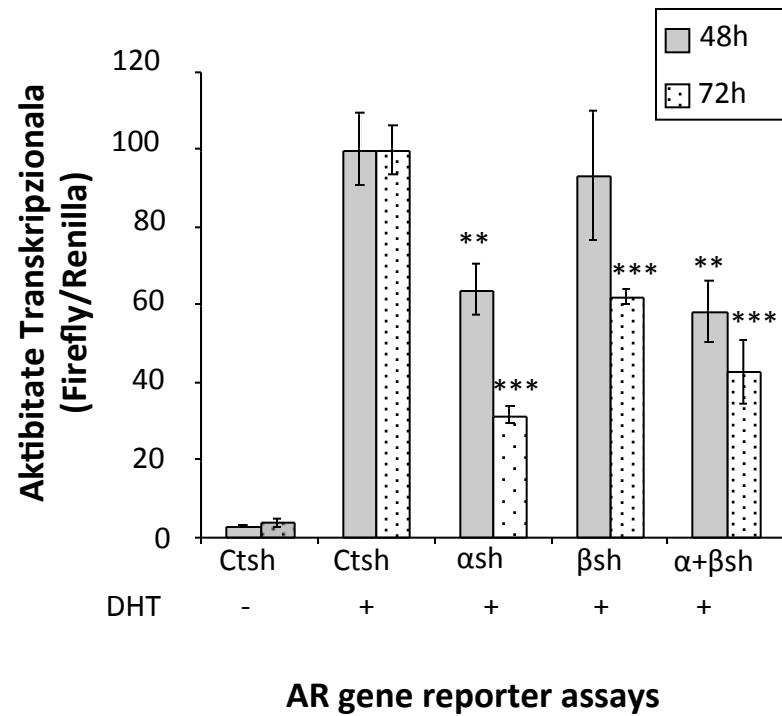
[Zhu, Prostate 2011]

GSK-3 α eta β k, PMan, jokaera desberdina izan dezakete.

GSK-3 α edo β ren azpiadierazpenak zelulen hazkuntza gutxiko egiten du.

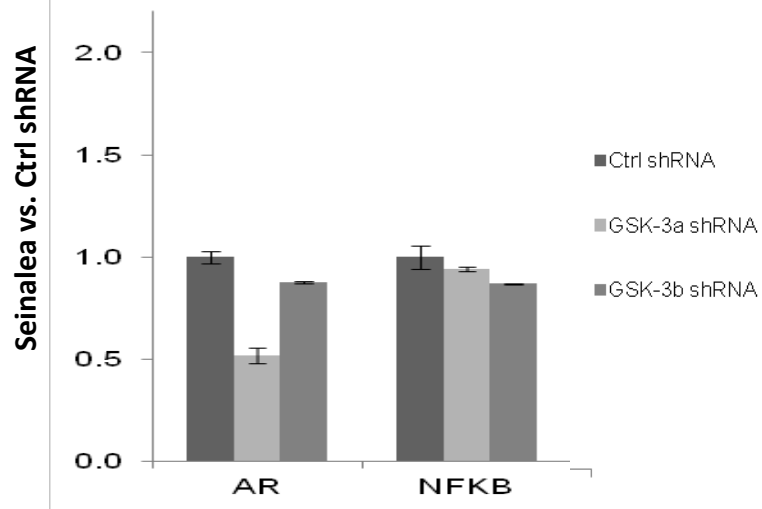
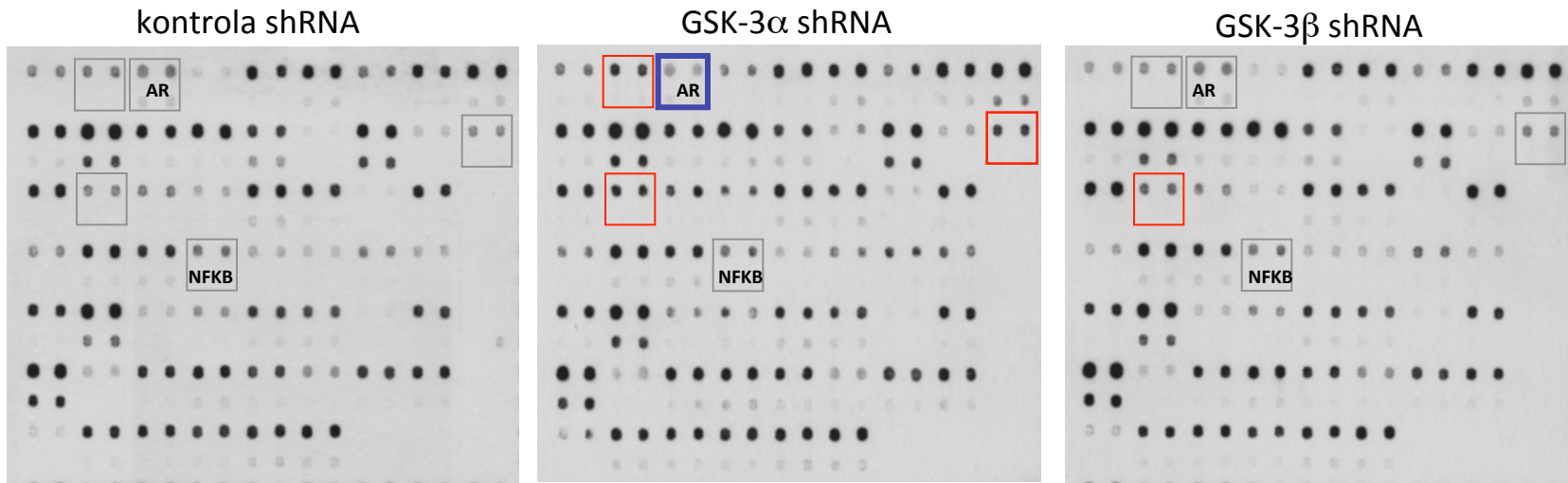


GSK-3 α aren azpiadierazpenak ARren aktibitatean eragin handiagoa du.



**Prostatako minbizian
GSK-3 isoforma
espezifikoen menpe
dauden ituak ezagutu
nahi ditugu**

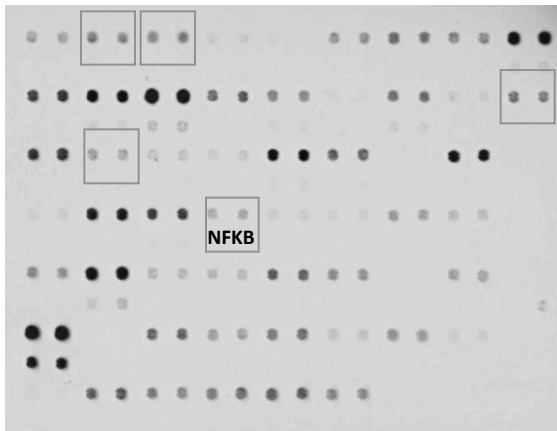
Transkripzio faktoreen azterketa:



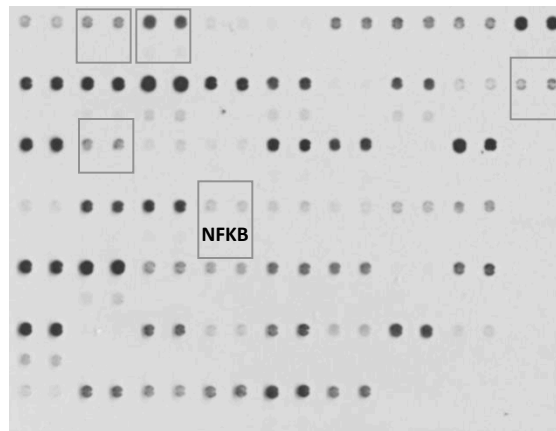
igoera
jaitiera

Proteina/DNA arraya

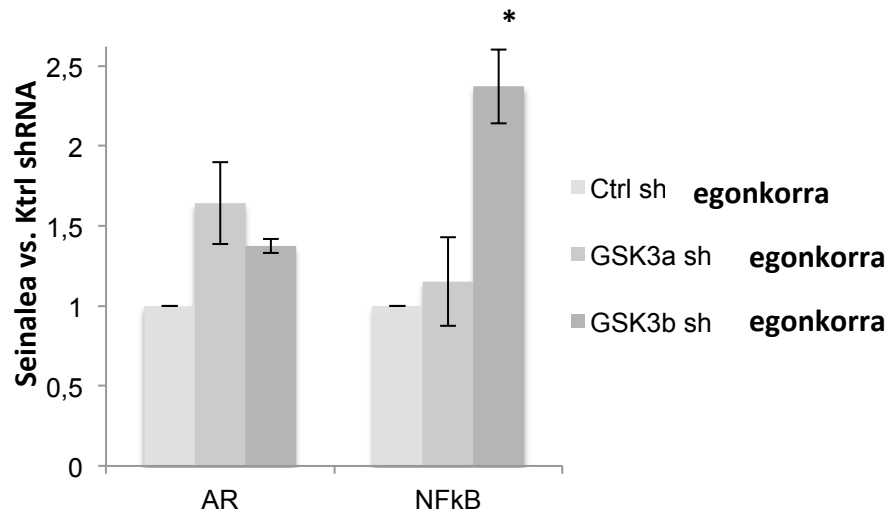
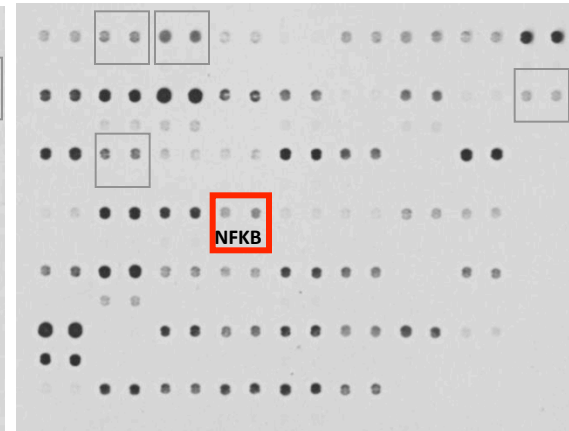
kontrola sh **egonkorra**



GSK-3 α sh **egonkorra**



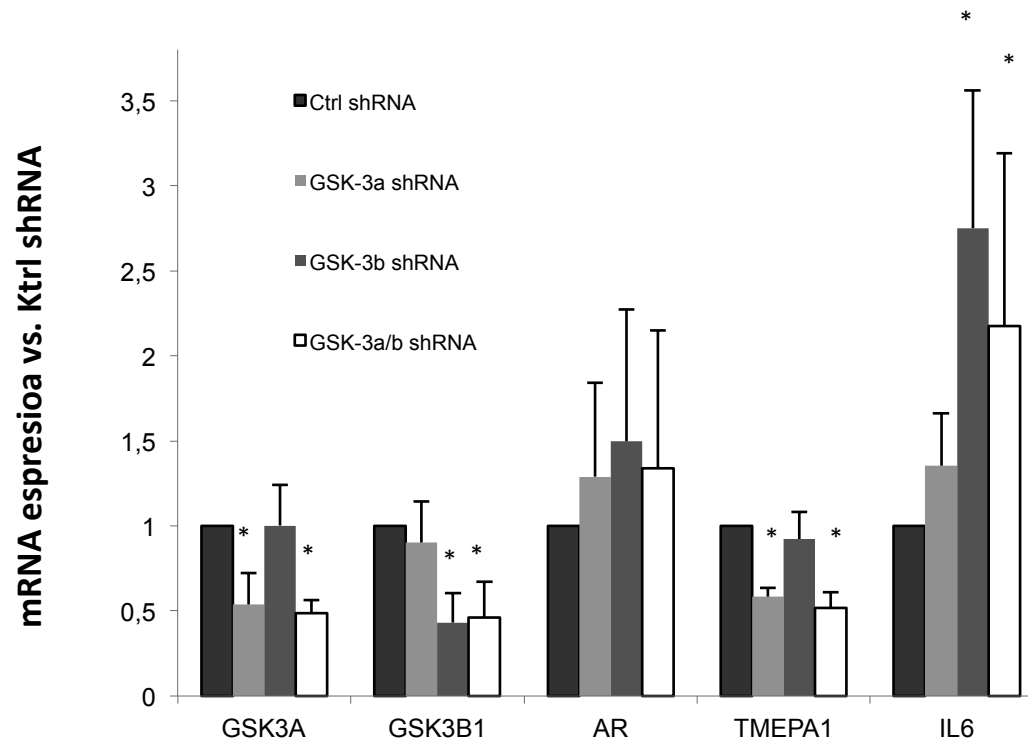
GSK-3 β sh **egonkorra**



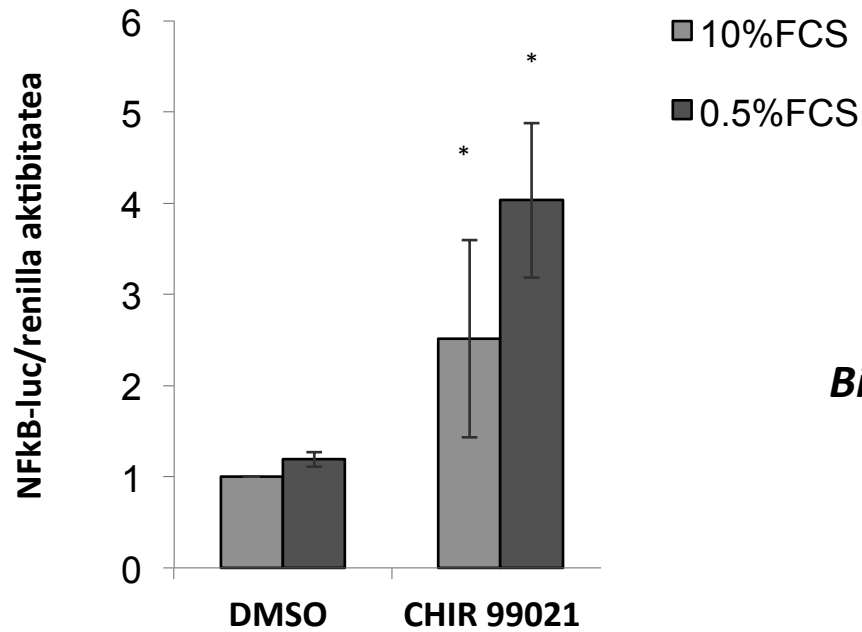
igoera
jaitsiera

PCR: AR eta NFkB itu-geneak

shGSK-3a TMEPA1ren espresioa murriztu egiten du eta shGSK-3bk IL6ren espresioa handiagotzen du.

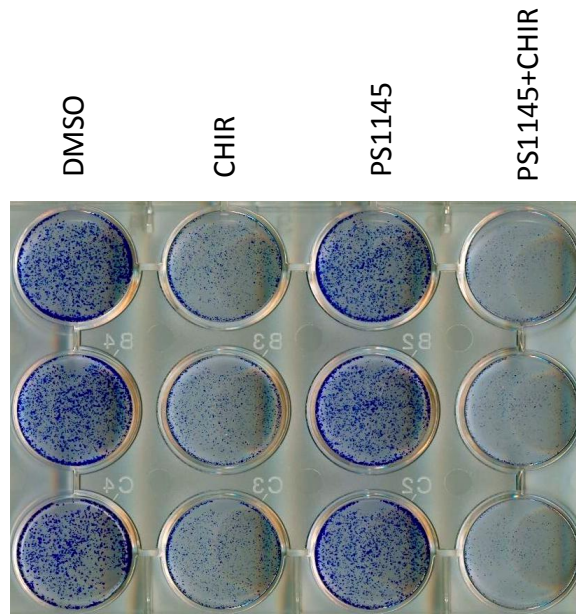


GSK-3ren inhibitzaileak NFkBren transkripzioa aktibatzen dute



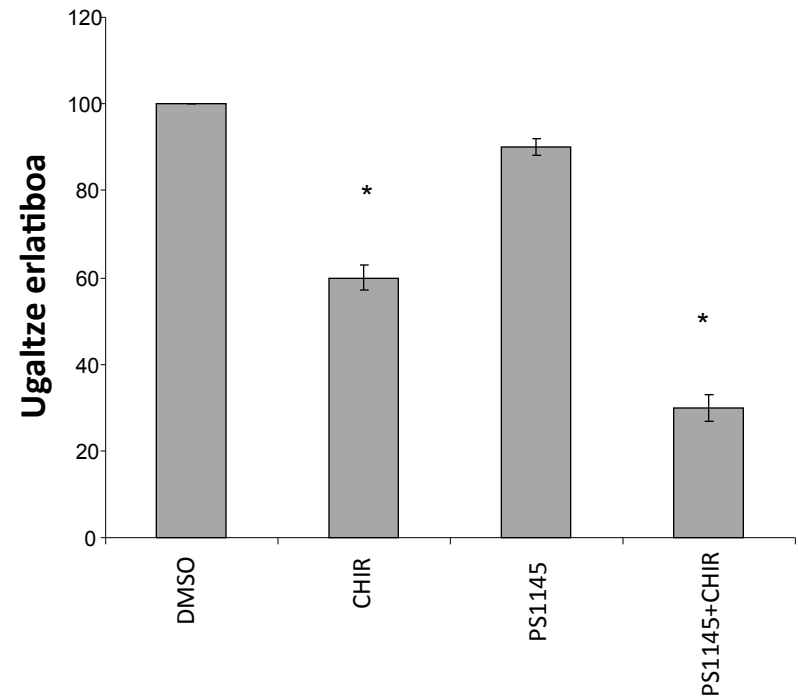
Biziraupena honen menpe dago?

GSK-3 eta NFkBren inhibitzaileak nahastuz, PMko zelula kopurua murrizten dute.

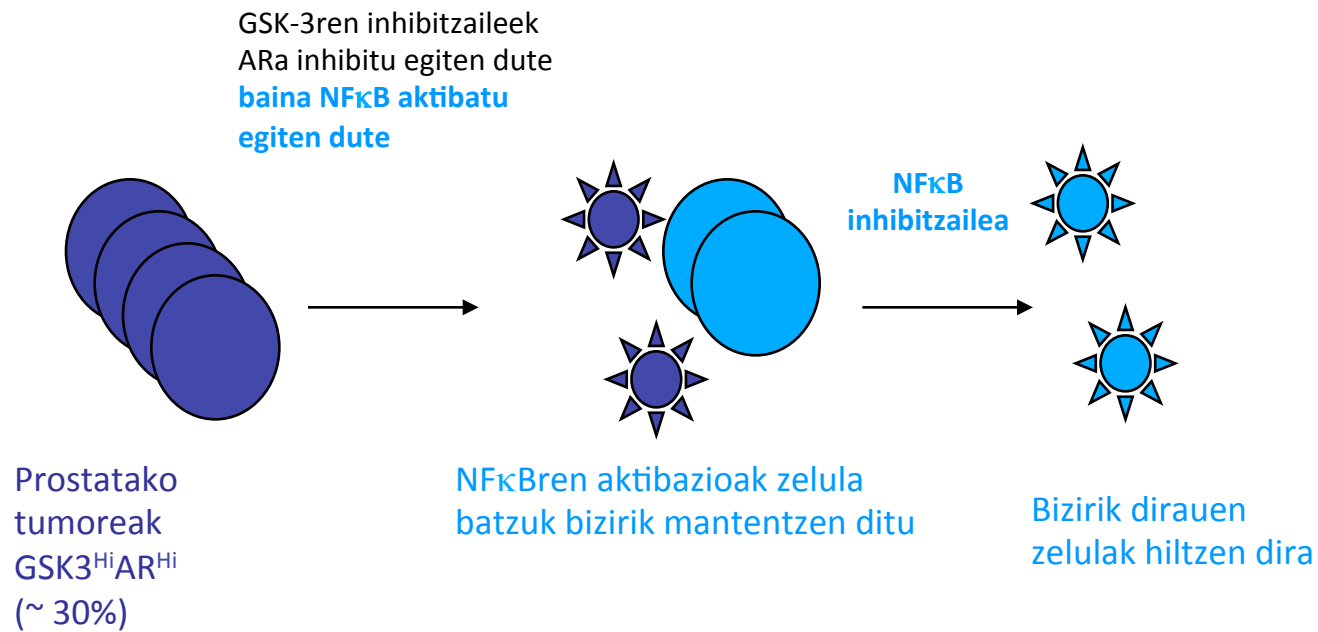


22Rv1

Ugaltze proba

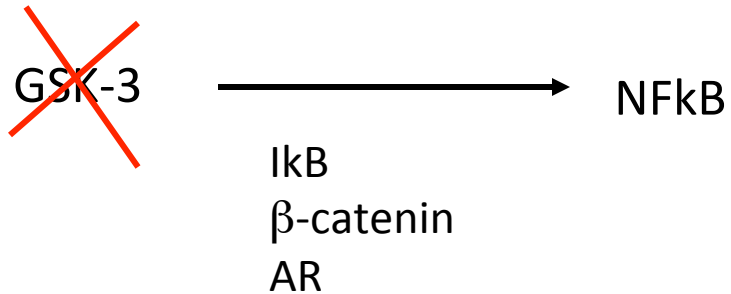


Kuantifikazioa



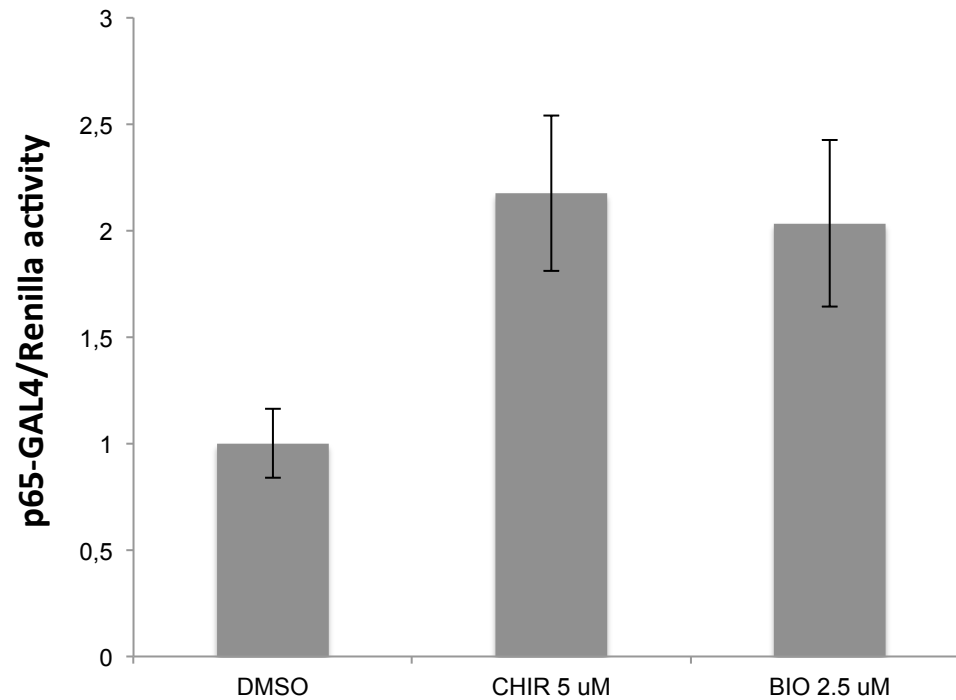
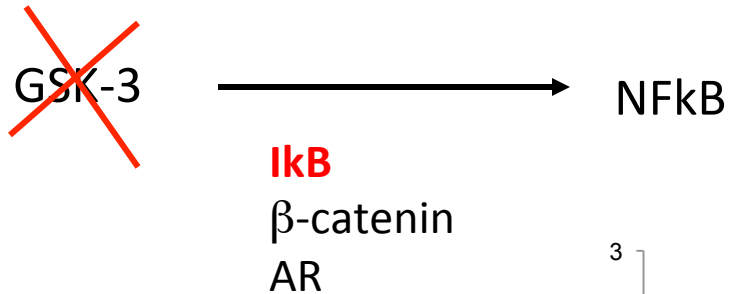
Nola aktibatzen du GSK-3ren inhibizioak NFκB?

GSK-3k kontrolatzen dituen proteinak eta aldi berean NFκBn eragin dezaketenak:



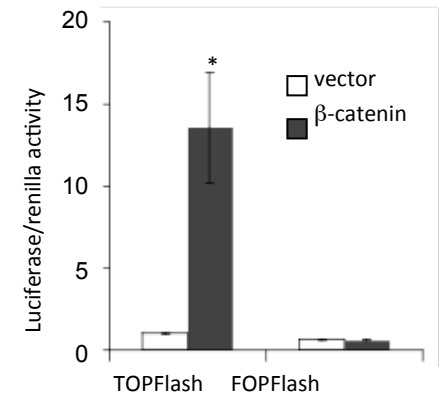
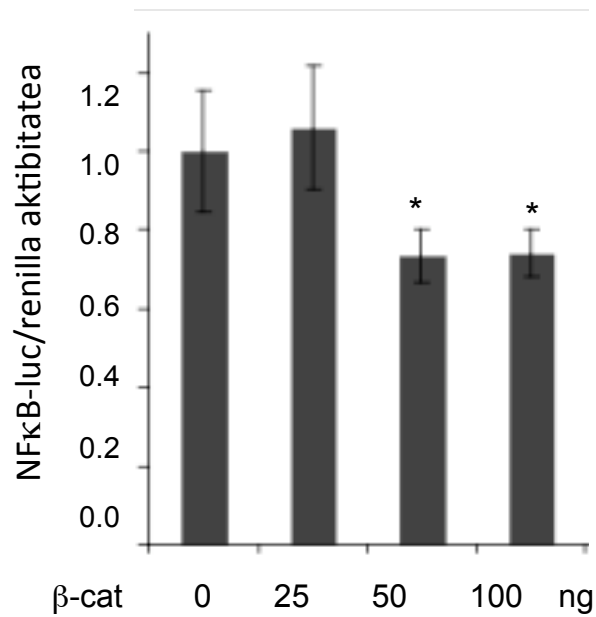
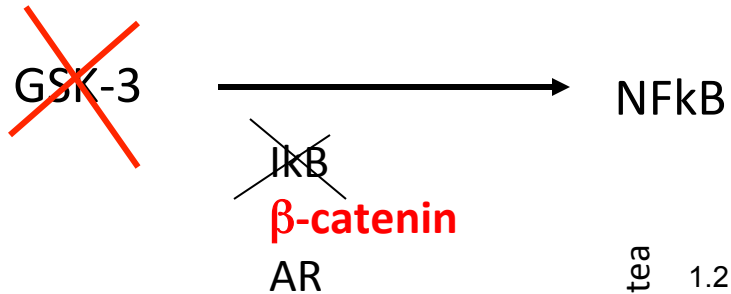
Nola aktibatzen du GSK-3ren inhibizioak NFκB?

GSK-3k kontrolatzen dituen proteinak eta aldi berean NFκBn eragin dezaketenak:



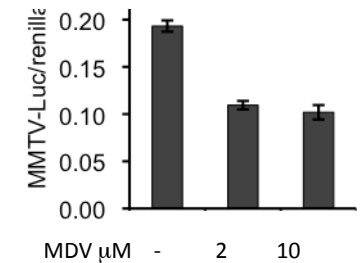
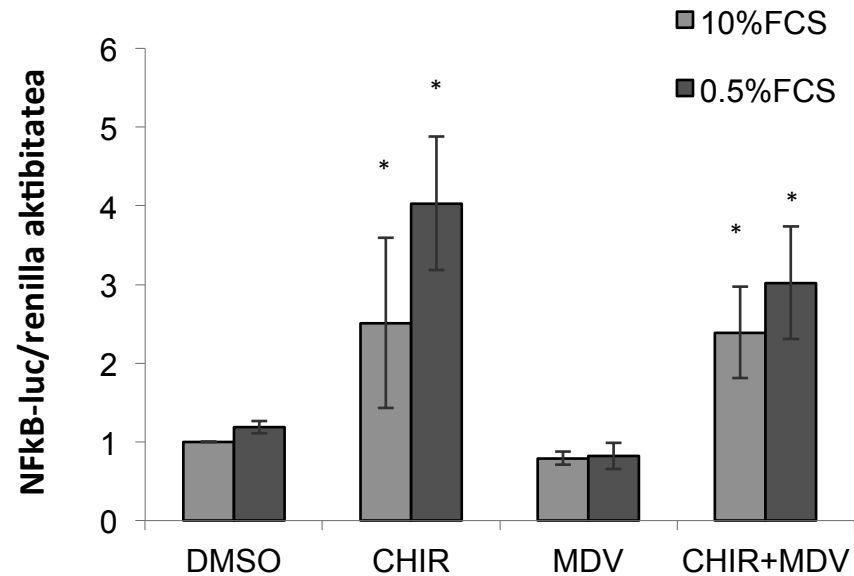
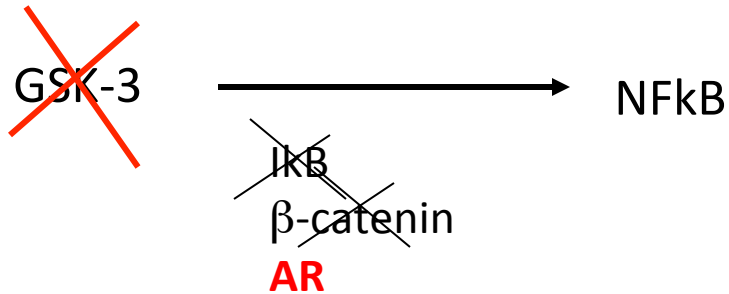
Nola aktibatzen du GSK-3ren inhibizioak NFκB?

GSK-3k kontrolatzen dituen proteinak eta aldi berean NFκBn eragin dezaketenak:



Nola aktibatzen du GSK-3ren inhibizioak NFκB?

GSK-3k kontrolatzen dituen proteinak eta aldi berean NFκBn eragin dezaketenak:



- GSK-3 inhibitu ezkerro, NFκBren seinalizazioa handitu egiten da.
- GSK-3 eta NFκBren inhibitzaileek elkarrekin PMko zelulen hazkuntza murrizten dute.
- GSK-3ren efektua ez dago IκB, β-catenin edo ARren menpe.

Gaur egun: NFκBren familiako zein proteina GSK-3ren inhibizioaren ondoren beharrezkoa den Ikertzen gabilta.

Robert Kypta

Victor Campa

Irantzu Gorroño

Nora Bengoa

Radek Wesolowski

Siobhan Darrington (IC)

