



RiUPTC

Repositorio Institucional
UPTC

repositorio.uptc@uptc.edu.co



XIV ENCUENTRO FACULTAD DE CIENCIAS -UPTC
II ENCUENTRO INTERNACIONAL

“La Ciencia en el Bicentenario, Semilla de Independencia”

2, 3 y 4 de octubre 2019 - Sede Central Tunja, Colombia

XXIII Jornada de la Investigación y Extensión

30 de septiembre al 5 de Octubre de 2019

**Relación entre adipocinas y las rutas de señalización del receptor de andrógeno en
cáncer de seno ER+**

Juliana Valentina Rodríguez¹, Milena Rondon-Lagos¹, Nelson Rangel^{1*}

¹Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas - GICB, Escuela de ciencias biológicas, Facultad de ciencias, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia. *nelson.rangel01@uptc.edu.co

En el cáncer de seno (CS), el receptor de estrógenos (ER) es un marcador clínico importante, ya que predice buena respuesta a terapia endocrina en aproximadamente el 75% de todos los pacientes con CS [1]. Por lo tanto, la terapia antiestrogénica se considera el tratamiento estándar principal, a pesar de que en aproximadamente el 30-50% de los casos de CS ER-positivo (ER+) la terapia no logra reducir el tamaño del tumor ni evita las recurrencias. Por ello, la evaluación de otros receptores hormonales como el receptor de andrógenos (AR), actualmente empieza a considerarse como un marcador para el pronóstico de CS; esto debido a su aparente papel en el control de la proliferación celular.

Por otro lado, varios estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que mujeres con CS obesas tienen peor pronóstico con respecto a pacientes que no sufren de obesidad. Aumento del tejido adiposo se considera un factor de riesgo para CS, ya que su patogénesis implica interacciones entre las células malignas y el microambiente mamario, que esta principalmente formado por tejido adiposo [2]. De forma interesante se ha reportado que el tejido adiposo modifica el comportamiento de las células tumorales mediante la secreción de hormonas androgénicas y de oligopéptidos biológicamente activos conocidos como adipocinas [2]. Entre estas, la leptina promueve la proliferación celular, mientras que la adiponectina parece tener efectos antiproliferativos y proapoptóticos [3]. Esto se observó principalmente en los tumores de CS ER negativos (ER-), porque en los tumores ER+ dichos efectos son menos claros.

Aunque a la fecha no hay evidencia directa de relación entre AR y la señalización de adipocinas, se ha demostrado que la expresión de AR aumenta en gran medida durante la diferenciación adipogénica. Además, se considera que la obesidad puede influir en el riesgo de CS a través de vías de señalización androgénicas [4]. De hecho, estudios preclínicos, indican que la localización nuclear de AR aumenta en ratas obesas y su tratamiento con medicamentos anti-androgénicos, inhibe la progresión de tumores de CS [5]. No obstante, investigaciones que establezcan posibles relaciones directas entre la señalización del AR y las adipocinas son limitadas.

De acuerdo a lo anterior, el objetivo del presente estudio es establecer asociaciones entre las adipocinas y la señalización del AR en casos de cáncer de seno ER+. El evaluar si el estado del AR podría correlacionarse con los niveles de adipocinas y estos con subtipos moleculares de CS, permitiría definir nuevas estrategias para predecir, con mayor certeza, el pronóstico de los pacientes con CS ER+.

En cuanto al acercamiento metodológico, en primer lugar se realizarán tratamientos de líneas celulares de CS ER+ (MCF-7, T47D, ZR75-1, BT474) con diferentes concentraciones de adipocinas, para evaluar cambios en la proliferación celular mediante curvas de crecimiento con Bromuro de 3-(4,5- dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT) o incorporación de Bromodesoxiuridina (BrdU) a 24, 48 y 72h. A partir de las células tratadas, se realizara extracción de proteínas y ARN para evaluar la expresión del AR, cambios en la expresión del gen blanco de AR, KLK3 (PSA) y una



XIV ENCUENTRO FACULTAD DE CIENCIAS-UPTC
II ENCUENTRO INTERNACIONAL
“La Ciencia en el Bicentenario, Semilla de Independencia”
2, 3 y 4 de octubre 2019 – Sede Central Tunja, Colombia
XXIII Jornada de la Investigación y Extensión
30 de septiembre al 5 de Octubre de 2019

señal génica proliferativa; todo lo anterior mediante Western Blot y PCR-tiempo real.

Posteriormente, se recolectarán muestras e información clínico-patológica de pacientes con CS ER+ y se evaluará el nivel de expresión del AR y de las adipocinas, mediante inmunohistoquímica, a partir de secciones de tejido incluido en parafina (FFPE). Por último se determinará el riesgo de recaída (en muestras con 5 años de seguimiento) y se establecerá el subtipo molecular mediante uso del ensayo de expresión pronóstico multigénico Prosigna®-PAM50 en tejido parafinado de un grupo de pacientes con CS ER+.

Se espera observar que tanto la adiponectina como la leptina, tengan efectos significativos en la proliferación de las líneas celulares de CS ER+ y que modifiquen la expresión del AR. Así mismo, se espera encontrar que la expresión de adipocinas y del AR se encuentre relacionada con el pronóstico y subtipo molecular de pacientes con CS ER+.

Referencias

1. Shanle EK, Xu W. Selectively targeting estrogen receptors for cancer treatment. *Adv Drug Deliv Rev.* **2010**;62(13):1265-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.08.001>
2. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, Inflammation, and Cancer. *Annu Rev Pathol.* **2016**;11:421-49. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044359>
3. Panno ML, Naimo GD, Spina E, Ando S, Mauro L. Different molecular signaling sustaining adiponectin action in breast cancer. *Curr Opin Pharmacol.* **2016**;31:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.08.001>
4. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril.* **2006**;85(5):1319-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.10.054>
5. Wellberg EA, Checkley LA, Giles ED, Johnson SJ, Oljira R, Wahdan-Alaswad R, et al. The Androgen Receptor Supports Tumor Progression After the Loss of Ovarian Function in a Preclinical Model of Obesity and Breast Cancer. *Horm Cancer.* **2017**;8(5-6):269-85. doi: [10.1007/s12672-017-0302-9](https://doi.org/10.1007/s12672-017-0302-9)