

Trabajo 12

Sensibilidad y resistencia al ácido retinoico en vías metastásicas de cáncer de mama

Autores: Vanderhoeven F*, Mondaca JM, Redondo AL, Sánchez AM, Flamini MI

Correspondencia a: fiiore.vander@gmail.com

Trabajo realizado en el Laboratorio. de Biología Tumoral. Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU). UNCuyo-CONICET. Mendoza. Argentina.

Introducción:

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente en mujeres, con una elevada tasa de mortalidad. El ácido retinoico *all-trans* (RA), derivado de la vitamina A, ha demostrado una potente actividad anticancerígena, sin embargo, su uso en tumores sólidos es limitado. Estudios previos revelaron que las líneas celulares de CM, MDA-MB-231 y T-47D presentan diferente sensibilidad al RA. Anteriormente demostramos que el RA disminuye la migración en células T-47D al reducir la expresión de proteínas críticas para este proceso.

Objetivo:

Investigar el efecto del RA en la expresión génica y en la modulación de proteínas relacionadas con la migración en líneas de CM sensibles o resistentes a RA.

Materiales y métodos:

Análisis *in silico* e *in vitro* (RT-q-PCR, ensayos de viabilidad, adhesión/migración y *Western Blot*).

Resultados:

El análisis *in silico* de células MDA-MB-231 tratadas con RA, demostró una *down*-regulación de genes implicados en vías metastásicas. La línea MDA-MB-231, a pesar de la ausencia de receptores de ácido retinoico (RAR), presentó una disminución en su viabilidad y migración cuando es tratada con dosis elevadas de RA. En cambio, la línea T-47D, que posee receptores, se ve afectada a dosis más bajas, demostrando diferentes sensibilidades entre ambas. Además, en ambas líneas, RA moduló la expresión de proteínas implicadas en la degradación de la matriz extracelular (MMP2 y MMP9) y en la transición epitelio-mesénquima (Vimentina y E-cadherina). En T-47D, RA disminuyó la expresión y fosforilación de proteínas implicadas en la nucleación actínica, como cortactina, N-WASP y Arp-2, y aumentó la inactivación de cofilina, importante en la dinámica de actina.

Conclusión:

RA *down*-regula vías implicadas en la metástasis y modula la expresión de ARNm y de proteínas implicadas en la degradación de la matriz extracelular y la transición epitelio-mesénquima. En líneas sensibles a RA, afecta la nucleación y dinámica de los filamentos de actina y, en consecuencia, a la migración celular. Estos hallazgos sugieren el potencial de RA como agente terapéutico en CM metastásico, principalmente en aquellos subtipos que carecen de terapia específica.