

Trabajo 13

Uso de agonista/antagonista de GnRH e inhibidores quinasas para contrarrestar el crecimiento y metástasis en cáncer de mama

Autores: Mondaca J, Fernández Muñoz, J, Barraza G, Vanderhoeven, F, Flamini M, Sanchez M.

Correspondencia a: jmondaca@mendoza-conicet.gob.ar

Trabajo realizado en el Laboratorio de Transducción de Señales y Movimiento Celular. Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU). UNCuyo-CONICET. Mendoza

Introducción:

El cáncer de mama (CM) es la principal causa de muerte, y aproximadamente el 80% de los casos de CM son hormono-dependientes, encontrándose con mayor frecuencia en mujeres posmenopáusicas, quienes presentan niveles elevados de gonadotropinas. Actualmente, se han desarrollado moléculas dirigidas hacia el receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHR), como el agonista Leuprorelina (LEU) o el antagonista Degarelix (DEGA), con la función de inhibir la secreción de las gonadotropinas para tratar ciertos tumores hormono-dependientes, modificando el ambiente hormonal que favorece la progresión tumoral.

Objetivos:

Analizar las alteraciones en la expresión génica vinculadas a procesos tumorigénicos. Evaluar la capacidad de los análogos de GnRH combinados con inhibidores quinasas vs. Src y FAK, para contrarrestar la progresión tumoral. Y finalmente, establecer la conexión entre los hallazgos *in vitro* y su relevancia clínica en el contexto del CM.

Metodología:

Utilizamos una base de datos de microarreglos tratada con LH (5 y 50 mUI/ml), junto con las plataformas KM Plotter y TNM Plotter. Para evaluar el papel de Src/FAK y el efecto de los análogos de GnRH en el crecimiento tumoral, utilizaremos un modelo animal.

Resultados:

Identificamos un patrón distintivo de genes desregulados, en alza y baja, tras el tratamiento con LH. En el complejo GnRHR-LEU, los enlaces de hidrógeno predominan cerca del dominio citoplasmático, induciendo cambios conformacionales del GnRHR. Por contraste, el complejo GnRHR-DEGA forma interacciones hidrofóbicas que impide la unión de la hormona al receptor. Mediante el ensayo de crecimiento tumoral ortotópico, observamos que DEGA reduce el crecimiento tumoral, mientras que LEU tiene el efecto opuesto. Además, PP2 y FAKi disminuyen significativamente el volumen tumoral, y la combinación de DEGA con PP2 o FAKi potencia este efecto inhibitorio, mejorando la supervivencia. Encontramos que la expresión del ARNm de LHCGR puede predecir la supervivencia, considerando tanto RFS como DMFS, en todos los pacientes y específicamente en aquellos con ER negativo.

Conclusiones:

Nuestros hallazgos determinan un rol preponderante de las gonadotropinas GnRH/LH en genes implicados en los procesos tumorigénicos. Nuestro enfoque basado en el uso terapéutico de agonistas/antagonistas de GnRH, administrados en combinación con específicos inhibidores quinasas podrían resultar una estrategia eficaz para el tratamiento de pacientes con CM.