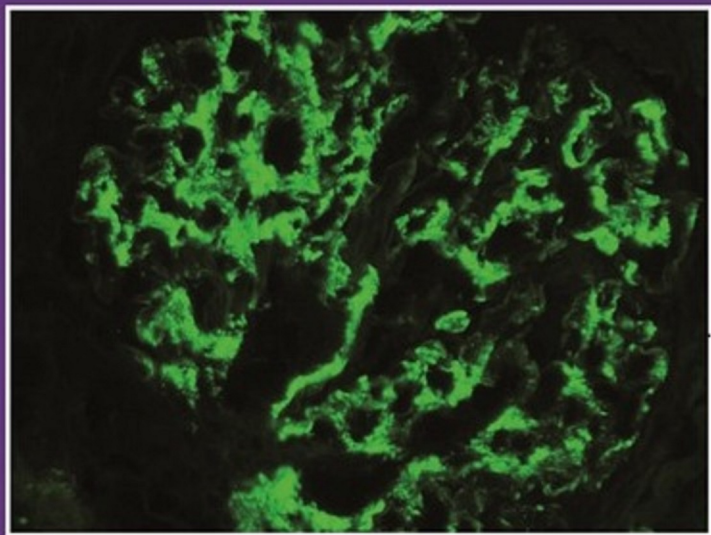


medicina

BUENOS AIRES VOL. 71 SUPL. II - 2011

Nefropatía por inmunoglobulina A: Guía de práctica clínica



mos que BCG promueve la muerte de MB49 e induce proliferación y diferenciación de fibroblastos en forma directa o vía factores solubles liberados por los macrófagos, siendo el FGF-2 uno de esos factores. El objetivo fue estudiar la participación del FGF-2 y la expresión de sus receptores (FGFR) en células y tumores MB49 en respuesta a BCG. Las células MB49 son productoras de FGF-2 (western blot), el cual disminuye por el tratamiento con BCG (inmunofluorescencia). El tratamiento con FGF-2 no promueve la proliferación de MB49 ni revierte la muerte inducida por BCG in vitro ($p < 0,001$) (recuento celular). In vivo, FGF-2 (5ng/ratón intra-tumoral) reduce el tamaño de tumores sc MB49 ($p = 0,0061$) y no revierte la inhibición del crecimiento inducida por BCG. En un ensayo piloto in vivo observamos que el anticuerpo bloqueante de FGF-2 DB3 muestra una tendencia hacia la reversión de la inhibición del crecimiento tumoral inducida por BCG. Por inmunohistoquímica observamos una marca citoplasmática para el FGFR-2 y FGFR-3 en el urotelio vesical normal mientras que el tumor MB49 ortotópico o sc expresa intensamente FGFR-3 tanto en el núcleo como en el citoplasma y el tratamiento con BCG reduce dicha expresión. Concluimos que el FGF-2 está involucrado en el tratamiento con BCG activando al estroma y disminuyendo la expresión del FGFR-3 en los tumores MB49. El FGF-2 no revertiría la muerte de las células de CaV inducida por BCG y contribuiría in vivo a la reducción del crecimiento tumoral.

218. (420) EFECTOS DE LA PROLACTINA SOBRE LA EXPRESIÓN DE LA TRISTETRAPROLINA EN CÉLULAS EPITELIALES MAMARIAS HUMANAS Y MURINAS.

Goddio M.¹; Gingerich T.²; Lacunza E.³; Tocci J.⁴; Fachinetti M.⁵; Curino A.⁶; Lamarre J.⁷; Abba M.⁸; Kordon E.⁹
 LEGMA, IFIBYNE-CONICET, Dpto Qca Biológica, FCEN, UBA¹⁴⁹; Ontario Veterinarian College, University of Guelph, Ontario, Canada²⁷; CINIBA, Fac de Cs Médicas, UNLP³⁸; Laboratorio de Biología Básica del Cáncer, INIBIBB-CONICET, Centro Científico Tecnológico, Bahía Blanca⁵⁶
 victoriagoddio@gmail.com

Tristetraprolina (TTP) desestabiliza ARN mensajeros (ARNm) específicos, como algunos asociados a crecimiento e invasividad tumoral. Además, la expresión de TTP se encuentra reducida en diferentes tipos de cáncer. En mamas humanas, analizando datos públicos provenientes de microarreglos de cDNAs y de librerías de SAGE (Serial Analysis Gene Expression) encontramos que la expresión de TTP se encuentra disminuida en carcinomas comparados con glándulas de fenotipo normal. Basados en esto, en estudios que indicaban la capacidad de la prolactina (PRL) de inhibir la invasividad tumoral y en nuestros resultados que mostraban la inducción de TTP durante la lactancia del ratón, postulamos que la PRL podría inducir TTP en células mamarias. Efectivamente, encontramos que esta hormona indujo ARNm de TTP en la línea mamaria murina HC11, en presencia y ausencia de glucocorticoides por, al menos, 24 horas. Esta inducción se produciría por activación a nivel del promotor ya que la PRL aumentó la actividad de luciferasa en HC11 transfectadas con una vector al que se le insertó la secuencia promotora del TTP murino río arriba del gen que codifica para dicha enzima. Hallamos que el factor de transcripción Stat5a es relevante en esta actividad, ya que la co-transfección con un mutante dominante negativo del mismo bloqueó la inducción generada por PRL. En la línea tumoral mamaria humana T47D, PRL también indujo la expresión de TTP, sin embargo, esta inducción resultó ser transiente, al ser evaluada tanto por qRT-PCR como por western blot. Además, el tratamiento con PRL de células transfectadas con un vector reportero al que se le insertó el promotor de TTP humano, sugiere que el mismo sería menos sensible al tratamiento con PRL y a la actividad del Stat5a. Estos resultados sugieren que en células murinas el promotor de TTP es especialmente sensible al estímulo lactogénico, mientras que en células mamarias humanas existen más factores involucrados en la expresión de esta proteína.

219. (413) ESTUDIO DEL EFECTO TERAPÉUTICO Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA (QTM) CON CICLOFOSFAMIDA (CY) Y DOXORUBICINA

(DOX) EN EL MODELO DE ADENOCARCINOMA DE MAMA MURINO M-234P.

Mainetti L.¹; Rozados V.²; Rico M.³; Roggiero E.⁴; Scharovsky O.⁵
 Instituto de Genética Experimental, Fac Cs Médicas UNR¹²³⁴⁵
 leandromainetti@gmail.com

La QTM consiste en la administración crónica de fármacos a intervalos regulares y sin periodos prolongados de descanso. Nuestro objetivo fue evaluar el efecto antitumoral y antimetastásico de la QTM con Cy + Dox en el modelo M-234p y su mecanismo de acción. Ratones hembras BALB/c fueron desafiados con M-234p por vía A) s.c. o B) i.v. En los días 10 (s.c.) y 3 (i.v.) fueron distribuidos en 4 grupos (n= 6-8/grupo): GI-Testigo: 0.2ml solución fisiológica i.p. 3 veces/semana; GII-Cy: 20mg/kg de peso en agua de bebida; GIII-Dox: 0.5 mg/kg, 3 veces/semana i.p.; GIV: igual que GII + GIII. Se determinó volumen tumoral y peso corporal, se extrajo sangre en el día 0 y al final del experimento, para evaluar recuento leucocitario, niveles séricos de VEGF (ELISA) y de células T reguladoras (Citometría de flujo). En tumores extirpados se evaluó apoptosis (TUNEL). En el día 31 el volumen tumoral fue menor en A-GIII y A-GIV que en A-GI ($P < 0,001$) y A-GII ($P < 0,05$ y $P < 0,001$). La supervivencia en A-GIV fue mayor comparada con A-GI ($P < 0,001$) y A-GIII ($P < 0,05$). El N° de metástasis pulmonares en B-GII y B-GIV fue menor comparados con B-GI ($P < 0,01$ y $P < 0,05$). En los experimentos A y B, el tratamiento no mostró toxicidad, evaluada por evolución del peso corporal y recuento leucocitario. El nivel sérico de VEGF (día 31) fue menor en los tres grupos tratados respecto del testigo, siendo el de A-GIV el más bajo ($P < 0,001$). El análisis de apoptosis en tumor 1ario mostró valores mayores en A-GIV comparado con A-GI ($P < 0,05$). El nivel sérico de Tregs no difirió entre grupos. En conclusión, la QTM combinada con Cy + Dox es más eficaz que los tratamientos individuales, presenta efecto antitumoral y antimetastásico significativo, aumenta la supervivencia y carece de toxicidad en el modelo de adenocarcinoma de mama murino. La inhibición de la angiogénesis y el aumento de la apoptosis serían algunos de los mecanismos responsables de los efectos terapéuticos obtenidos.

220. (305) EVIDENCIAS DE CONEXIÓN ENTRE LAS VÍAS WNT/βCATENINA Y TGF/SMADS EN HEPATOCARCINOMA CELULAR (HCC)

Ceballos M.¹; Parody J.²; Alvarez M.³; Ingaramo P.⁴; Carnovale C.⁵; Carrillo M.⁶
 Instituto de Fisiología Experimental, CONICET¹²³⁴⁵⁶
 ceballos@ifise-conicet.gov.ar

La vía Wnt/βcatenina está frecuentemente activada en HCC e involucra la acumulación de βcatenina y su migración al núcleo, donde promueve la proliferación uniéndose al factor TCF4. El Interferón α (IFN) posee potencial terapéutico para prevenir y tratar el HCC. El TGFβ (TGF) es un mediador de apoptosis y actúa a través de las proteínas Smads. Una forma de interacción entre las vías Wnt/βcatenina y TGF/Smads es por asociación de Smads con el complejo βcatenina/TCF4. Demostramos anteriormente que IFN y TGF reducen los niveles nucleares de βcatenina y su unión a TCF4, disminuyen proliferación y aumentan apoptosis, en HepG2 y Huh7. Decidimos evaluar los efectos de IFN y TGF (48hs) en HepG2 y Huh7, sobre los niveles proteicos del receptor de la vía Wnt/βcatenina (Frizzled7) y de Smads (inmunoblot), y sobre la asociación Smads/TCF4 (co-inmunoprecipitación). Analizamos también los niveles proteicos de βcatenina y Smads (inmunoblot), luego de tratar las células con Wnt3a (48hs). IFN y TGF disminuyeron Frizzled7 en lisado (HepG2: IFN -66%* TGF -69%* Huh7: IFN -64%* TGF -83%*), Smads en núcleo (HepG2: Smad2p: IFN -68%* TGF -85%* Smad3p: IFN -72%* TGF -79%* Smad4: IFN -66%* TGF -81%* Smad7: IFN -65%* TGF -69%*. Similar en Huh7) y la unión Smads/TCF4 en lisado. Wnt3a aumentó en núcleo los niveles de βcatenina (HepG2: +420%* Huh7: +880%*) y Smads (HepG2: Smad2p: +400%* Smad3p: +350%* Smad4: +110%* Smad7: +290%* Huh7: Smad2p: +1000%* Smad3p: +800%* Smad4: +170%* Smad7: +650%*). * $p < 0,05$. Estos resultados, junto con los anteriores, indican que IFN y TGF no solo atenuan