

Seminario de Química Orgánica

Tema: “Inflamación en la progresión del cáncer de próstata. Hemo oxigenasa 1: localización nuclear y significado funcional”

Expositora: Dra. Elba Vazquez

Miércoles 1 de abril de 2015, 13 hs

Aula de seminarios - Departamento de Química Orgánica

El cáncer de próstata (PCa) es la segunda causa de muerte por esta enfermedad en los hombres occidentales. Los andrógenos y el receptor de andrógenos (AR) son críticos para el desarrollo del PCa. AR recluta varios co-activadores/co-represores y factores de transcripción modificando la expresión de genes blanco. El microambiente celular alterado por la inflamación y el daño oxidativo inducen cambios post-traduccionales en ciertos co-reguladores con funciones compartimentalmente distintas. En este contexto, la hemo-oxigenasa 1 (HO-1) surge como un reóstato celular contrarrestando el daño oxidativo e inflamatorio.

Trabajos previos de nuestro laboratorio nos permitieron documentar por primera vez la expresión nuclear de HO-1 en carcinomas primarios de próstata. En células de PCa la inducción farmacológica o genética de HO-1 disminuyó la proliferación, invasión y migración celular. Mediante un microarreglo de expresión génica comprobamos que la sobre-expresión de HO-1 inhibe genes reguladores de angiogénesis e inflamación. Además, ensayos *in vivo* permitieron mostrar una marcada inhibición de la angiogénesis por inducción de HO-1, generando tumores menos vascularizados. Además comprobamos en estas condiciones la represión de vías de señalización constitutivamente activas en cáncer, como la de NF- κ B y STAT3.

Con el objetivo de extender nuestro estudio hacia el rol de HO-1 en la metástasis al hueso, realizamos co-cultivos de células progenitoras de hueso y de osteoblastos primarios de ratón (PMO) con células de PCa humanas. Comprobamos que el pre-tratamiento con hemina de las células tumorales afecta la proliferación de las células óseas y la expresión de genes implicados en la remodelación del hueso. Además usando cultivos de explantes de calvarias comprobamos la expresión nuclear de HO-1, que también se detectó utilizando un microarreglo de tejidos (MD Anderson Cancer Center) generado a partir de tumores de próstata humanos creciendo en el fémur de ratones *SCID*. Estos hallazgos sugieren que HO-1 tiene un rol potencial para modificar el microambiente óseo e impacta en el crecimiento de las metástasis.

La pérdida de la adhesión célula-célula se asocia a la progresión del PCa. Varios laboratorios han reportado estudios previos sobre la adhesión celular que si bien se focalizaron en el rol de las uniones adherentes en la integridad del epitelio y en el mantenimiento de la homeostasis tisular, no exploraron los mecanismos moleculares involucrados en dichos procesos.

Recientemente nos propusimos analizar la capacidad de HO-1 de regular las propiedades adhesivas y la morfología de las células tumorales prostáticas. Utilizando herramientas bioinformáticas y mediante ontología génica analizamos genes regulados por HO-1, e identificamos los principales procesos biológicos que responden a la inducción de esta proteína, entre ellos, motilidad y adhesión celular. HO-1 aumentó la adhesión de las células de PCa y el porcentaje de contacto célula-célula. Comprobamos además que HO-1 fue capaz de modular la expresión y la localización de E-cadherina y β -catenina (moléculas de adhesión celular: CAMs) en líneas celulares de PCa. Por análisis de inmunofluorescencia observamos una importante remodelación de las adhesiones dependiente de CAMs. También comprobamos que ocurría una marcada alteración de la morfología celular conduciendo hacia un fenotipo más epitelial. Se realizó un abordaje proteómico en busca de interactores moleculares de HO-1 asociados al control de la morfología celular y se identificó a muskelina, una molécula implicada en la regulación de dicho proceso. En conjunto, estos resultados revelan una función novedosa para HO-1 participando en la modulación de la arquitectura de las interacciones célula-célula, favoreciendo la adquisición de un fenotipo menos agresivo y apoyando su función anti-tumoral en el PCa.