

Informe final publicable de proyecto

El papel de las células tumorales CD36+/Endo180+ en el cáncer de próstata metastásico

Código de proyecto ANII: FCE_3_2018_1_149023

01/04/2022

RODRIGUEZ TEJA, Mercedes (Responsable Técnico - Científico)

FRADE MONSON, María Paula (Investigador)

MARTINO KUNSCH, Rodrigo José (Investigador)

CHIALE, Ana Claudia (Investigador)

PASTRO CARDOSO, Lucia (Investigador)

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE MEDICINA (Institución Proponente) \\
PROGRAMA DE DESARROLLO DE LAS CIENCIAS BÁSICAS. FUNDACIÓN PARA EL DESARROLLO DE LAS CIENCIAS BÁSICAS

Resumen del proyecto

Si bien el principal factor de riesgo asociado al cáncer de próstata es la edad del paciente, se desconoce cómo un ambiente tisular envejecido contribuye con el desarrollo de esta patología. A lo largo de la vida la próstata sufre variaciones en sus propiedades visco-elásticas que acompañan a un progresivo crecimiento y endurecimiento del tejido glandular prostático. De hecho, el aumento en la rigidez del tejido prostático, conjuntamente con los valores en sangre del antígeno prostático específico, se utilizan como screening para la identificación de pacientes con cáncer. El progresivo endurecimiento del tejido prostático, entre otras cosas, es el resultado de la acumulación de glicotoxinas en el organismo, denominadas productos finales de glicación avanzada (AGEs, Advanced Glycation End-products). Las proteínas con vida media larga y poco recambio, como el colágeno que se encuentra en la matriz que rodea al acino prostático, son más susceptibles de ser modificadas por la acumulación de AGEs. Los AGEs entrecruzan los componentes de la matriz y generan una fuerza tensional en la superficie de la célula epitelial prostática. Estrés tensional es detectado por el mecanoreceptor Endo180, desencadenando cambios en la célula epitelial y en la morfología acinar prostática que recuerdan a una lesión pre-maligna. Endo180 forma un complejo con la proteína CD36, cuya expresión es un marcador de células madre cancerosas resistentes a quimioterapias e iniciadoras de metástasis en diferentes tipos de cáncer. Un microambiente tisular rico en AGEs aumenta la expresión génica de Endo180 y CD36 en los cultivos de células madre de tumores prostáticos. Este aumento es acompañado de un incremento en la migración e invasión de las células madre tumorales prostáticas en presencia de AGEs. La caracterización de esta población de células madre de tumor Endo180+/CD36+ aporta a comprender el vínculo entre el envejecimiento tisular y la metástasis en cáncer de próstata. En el contexto de este proyecto se formaron dos estudiantes de grado y se realizó una tesis de Maestría.

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Oncología Básica

Palabras clave: Cáncer de próstata / AGEs / Metástasis /

Introducción

Hemos establecido en el laboratorio un modelo de cultivo en 3D de acinos glandulares prostáticos, que permitió estudiar diversos aspectos de la transformación tumoral en matrices envejecida ricas en AGEs versus las nativas [1–3]. Con este modelo hemos logrado obtener un aumento en la rigidez de la MB ($3,2 \pm 2,0$ más rígida) que reproduce el descrito en un tejido maligno versus normal prostático [1,4–7]. De modo que es posible mimetizar en cultivo las fuerzas tensionales que ejerce el microambiente tumoral sobre la célula in vivo. Imágenes de microscopía mostraron que los acinos cultivados en estas condiciones eran más pequeños y no presentaban una morfología esferoide como los cultivados sobre una MB nativa [1]. Presentaron además un disminución significativa del área luminal y un engrosamiento de la matriz rígida con fuga de células con fenotipo invasivo [1]. Entre los cambios en el fenotipo celular se destaca la pérdida de adhesiones laterales en los cultivos con estrés tensional. Este resultado fue acompañado de la disminución de los niveles de la proteína de adhesión epitelial E-cadherina en los extractos celulares de los cultivos y la pérdida de la polaridad ápico-basal característica de la célula epitelial prostática [1]. Nuestro grupo ha estudiado el papel de Endo180 como receptor de la fuerza que tensional de la matriz rica en AGEs [1,2]. Endo180 cumple un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis del acino glandular protático. En el modelo propuesto por nuestro grupo, en un microambiente sin estrés tensional (matriz nativa o tejido prostático joven) Endo180 interacciona con el colágeno presente en la matriz y con la proteína CD147, manteniendo la homeostasis del tejido glandular. En una matriz rica en AGEs (o tejido prostático envejecido) Endo180 registra el estrés tensional mediante su interacción con colágeno rico en AGEs. Esto lleva a un cambio conformacional de Endo180 y la disociación del complejo Endo180-CD147 en la membrana de la célula epitelial. La ruptura de este complejo resulta en la activación de cascadas que regulan la adhesión de la célula epitelial y la activación del aparato contráctil. Todas estas cascadas son necesarias para la migración y el proceso de invasión de la célula tumoral. Debido a que Endo180 interacciona con CD147 y CD36 [2] a través del mismo dominio vía el mismo, la disociación del complejo Endo180-CD147 podría resultar en la formación de un nuevo complejo Endo180-CD36. De acuerdo con este modelo, la acumulación de AGEs que se observa en un tejido prostático envejecido llevaría a la disociación del complejo supresor de tumores Endo180-CD147 y a la formación del complejo oncogénico Endo180-CD36 que induce el fenotipo metastásico. Este proyecto establecerá si la formación del complejo Endo180-CD36 esta modulada por el microambiente rico en AGEs. Además, se determinará si las células Endo180+/CD36+ presentan un fenotipo migratorio e invasivo, aportando a la caracterización de las células metastásicas en cáncer de próstata. El hecho que CD36 marca una población de células

madre de tumores auto-proliferantes, resistentes a terapia e iniciadoras metástasis en otros tumores[8–10], sugiere que entre las células Endo180+/CD36+ podrían existir células madre tumorales con las mismas capacidades.

Metodología/diseño del estudio

Se Identificará en qué tipo de célula tumoral se forma el complejo Endo180-CD36 mediante inmunoprecipitación de sus componentes y microscopia. Para estudiar cómo la acumulación de AGEs modula la formación del complejo Endo180-CD36, se realizarán cultivos en 3D sobre matrices ricas en AGEs y nativas. Además, se establecerá en el laboratorio los cultivos de células madre de tumores prostáticos previamente descritos por Duhagon et al.[11]. Los cultivos de células madre se crecerán en presencia de AGEs solubles, para ver el efecto de los AGEs en la migración e invasión (con transwells) de las células madre tumorales Endo180+/CD36+. Complementariamente se realizará un análisis exhaustivo de la expresión génica de los receptores Endo180 y CD36 conjuntamente con la expresión de diferentes marcadores de maternidad (CD44, CD133, SOX2, POU5F1) en las base de datos GDC TCGA PRAD que contiene información de más de 500 tumores prostáticos[12] y HCMDB que consta de información de 208 muestras de tumores metastásicos.

Resultados, análisis y discusión

Si bien los resultados preliminares muestran que hay una interacción de Endo180 y CD36 en ambientes ricos en AGEs, aún se continúa confirmando esta hipótesis. Por otro lado, en conjunto los resultados del análisis de expresión génica de CD36, Endo180 y los marcadores de maternidad (CD44, CD133, SOX2 y POU5F1) en las distintas bases de datos, sugieren que existe una correlación positiva entre la expresión los marcadores de maternidad y la de los receptores CD36 o Endo180 en muestras de tumores protáticos metastásicos, y esta correlación no se observa en tumores primarios. Durante el proyecto se establecieron en el laboratorio los cultivos de células madre de tumores prostáticos, observando un aumento significativo de la expresión de CD36 y Endo180 en los cultivos son AGEs versus los cultivos sin AGEs. Este aumento fue acompañado con un aumento en la migración e invasión de las células madre de tumores metastásicos prostáticos.

Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados en el XVIII congreso Latinoamericano de Genética. Además, durante el transcurso de este proyecto se formó un estudiante de Maestría (programa PEDECIBA) y dos estudiantes de grado de la Facultad de Ciencias (UDELAR).

Conclusiones y recomendaciones

Los resultados de este proyecto sugieren que un microambiente rico en AGEs (envejecido) favorece la expresión los receptores CD36 y Endo180 en las células madre de tumores prostáticos.

Referencias bibliográficas

- 1 Rodríguez-Teja, M. et al. *J. Pathol.* 235, 581–592 (2015)
- 2 Rodríguez-Teja, M. et al. *Mol. Cancer Res* 13, 538–547 (2015)
- 3 Rodríguez-Teja, M. et al. *J. Vis. Exp.* (2016)
- 4 Hoyt, K. et al. *Cancer Biomark.* 4, 213–25 (2008)
- 5 Zhang, M. et al. *Ultrasound Med. Biol.* 34, 1033–42 (2008)
- 6 Krouskop, T. A. et al. *Ultrason Imaging* 20, 260–274 (1998)
- 7 Carson, W. C. et al. *Med. Eng. Phys.* 33, 302–9 (2011)
- 8 Ye, H. et al. *Cell Stem Cell* 19, 23–37 (2016)
- 9 Pascual, G. et al. *Nature* 541, 41–45 (2017)
- 10 Hale, J. S. et al. *Stem Cells* 32, 1746–58 (2014)
- 11 Duhagon, M. A. et al. *BMC Genomics* 11, 324 (2010)
- 12 Goldman, M. J. et al. *Nat. Biotechnol.* 2020 386 38, 675–678 (2020)
- 13 Zheng, G. et al. *Nucleic Acids Res.* 46, D950–D955 (2018)

Licenciamiento

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND)