

## ***Rol dual de allopregnanolona en la proliferación y migración de células cáncer de mama humano, T47-D***

### ***Dual role of allopregnanolone in the proliferation and migration of human breast cancer cells, T47-D***

*Laura Tatiana Pelegrina. Universidad Juan Agustín Maza. Facultad de Farmacia y Bioquímica. BioCyM.*

*María Magdalena Montt-Guevara. Universidad de Pisa. Pisa. Italia.*

*Jorge Shortrede. Universidad de Pisa. Pisa. Italia.*

*Julieta Ibañez. Universidad de Mendoza. Mendoza. Argentina.*

*Carolina Gonzalez. Universidad Juan Agustín Maza. Facultad de Farmacia y Bioquímica. BioCyM.*

*Marcos Giai. Universidad Juan Agustín Maza. Facultad de Farmacia y Bioquímica. BioCyM.*

*Tommaso Simoncini. Universidad de Pisa. Pisa. Italia.*

Contacto: lauratatiana@hotmail.com

**Palabras clave:** Esteroide - Progesterona- Progresión tumoral

**Key Words:** Steroid- Progesterone- Tumor progression

El cáncer de mama es el de mayor incidencia y letalidad en mujeres. La progesterona ha sido relacionados con el cáncer de mama. El entendimiento de sus efectos ha sido mayormente relacionado con la presencia de sus receptores. La progesterona puede ser metabolizada por la acción irreversible de la  $5\alpha$ -reductasa en dihidroprogesterona. A su vez, la dihidroprogesterona puede ser convertida en allopregnanolona por la acción de la  $3\alpha$ -hidroxiesteroide oxidoreductasa. Allopregnanolona es un metabolito activo de la progesterona y su concentración en el suero fluctúa de manera similar a la progesterona. Previamente demostramos que allopregnanolona regula la migración y mielinización en células Schwann a través de FAK y Src; y que allopregnanolona promueve la proliferación, la capacidad clonogénica (efectos a largo plazo) y migración en células tumorales ováricas. Otros autores relacionaron este metabolito con la progresión tumoral en melanoma y glioblastoma. Los efectos de allopregnanolona en el cáncer de mama son desconocidos en la actualidad. Objetivos: Evaluar los efectos de allopregnanolona en la proliferación y migración de la línea T47-D, derivada de un tumor de mama humano hormonodependiente, en dos modelos *in vitro*, bidimensional y tridimensional. Métodos: Las células T47-D fueron tratadas con concentraciones crecientes de allopregnanolona,  $10^{-11}$  -  $10^{-5}$  M. La proliferación en el modelo bidimensional se evaluó por MTT. La migración 2D fue medida utilizando un dispositi-

vo de 2 insertos (culture-insert 2; Ibidi). Luego, se procedió a la generación de esferoides T47D en placas de baja adherencia. La proliferación 3D fue determinada por el tamaño de los esferoides, lo que se cuantificó analizando microfotografías con el programa LeicaQ Win. La migración 3D se evaluó en placas pre-tratadas con matrigel, donde se evaluó el área cubierta con el programa Image J. Los análisis estadísticos entre grupos se realizaron mediante anova de una variable usando Tukey's Multiple Comparison Test. Resultados: Allopregnanolona incrementó la proliferación en forma dependiente de la concentración, con un efecto máximo para las mayores concentraciones testeadas,  $10^{-6}$  y  $10^{-5}$  M ( $p < 0.001$  vs control, células sin tratamiento). A su vez, allopregnanolona redujo significativamente la migración de las células T47-D, con una inhibición máxima de un 50% para  $10^{-9}$  M ( $p < 0.001$  vs control). Cuando analizamos los efectos de allopregnanolona en el modelo tridimensional, observamos que allopregnanolona estimuló el crecimiento de los esferoides, en forma dependiente al tiempo y la concentración, con un efecto máximo para  $10^{-7}$  M a 96 h ( $p < 0.01$  vs control). En este trabajo mostramos un primer ensayo de migración 3D, donde concluimos que se necesitan más de 96 horas para evaluar este efecto; se pudo observar que para una concentración de allopregnanolona de  $10^{-7}$  M a 96 h se pierde el límite exterior del esferoide y comienza el proceso de invasión.

Área: Ciencias de la Salud Humana

Conclusión: *Allopregnanolona* estimuló la proliferación tanto en un modelo bidimensional como tridimensional. A su vez, *allopregnanolona* redujo significativamente la migración del modelo bidimensional. Este trabajo representa una primera evidencia de *allopregnanolona* como modulador de la progresión tumoral en el cáncer de mama. Consideramos importante continuar dilucidando el efecto de este esteroide en la carcinogénesis mamaria.

**Responsable del trabajo:** Laura Tatiana Pelegrina

**Correo del responsable del trabajo:** lpelegrina@umaza.edu.ar

**Modalidad de exposición:** Póster Electrónico

**Disciplina:** Ciencias Médicas y de la Salud

**Subdisciplina:** Medicina Básica

**Universidad Organizante por la que se presenta el trabajo:**  
Universidad Juan Agustín Maza