

Caracterización de los mecanismos moleculares asociados a la funcionalidad de Beta-catenina en líneas celulares de cáncer de mama con expresión diferencial de HER2

Mendoza Refosco, María Gracia¹; Mondaca, Joselina³; Córdoba, María Evelyn^{1,2}

¹ Universidad Juan Agustín Maza. Instituto Argentino de Veterinaria, Ambiente y Salud. Laboratorio de Biología Celular y Molecular. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Mendoza, Argentina.

² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo. Laboratorio de Oncología, Mendoza, Argentina

³ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo. Laboratorio de Traducción de Señales y Movimiento Celular. Mendoza, Argentina.

Introducción

Entre el 15-20% de los casos de cáncer de mama presentan una sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), una característica que predice la respuesta de las pacientes al tratamiento con Trastuzumab (anticuerpo monoclonal). Sin embargo, no todas las mujeres obtienen el mismo beneficio de esta terapia: alrededor del 15% experimenta una recaída de la enfermedad, lo que sugiere el desarrollo de resistencia al tratamiento.

Diversos estudios han señalado posibles vínculos entre HER2 y proteínas claves en la adhesión celular, como la beta-catenina, pero hasta el momento, no se ha definido claramente cómo la distribución o localización de la beta-catenina se relaciona con HER2 en el contexto de la progresión del cáncer de mama. Esto abre una ventana de investigación crucial, ya que estabilizar la beta-catenina en la membrana celular, donde refuerza las uniones adherentes entre células, podría mejorar el pronóstico de las pacientes.

Aquí es donde entran en juego proteínas como las tirosinas fosfatasas (PTP) y las quinasas (PKD), que tienen un rol fundamental en la regulación de la beta-catenina.

Objetivos

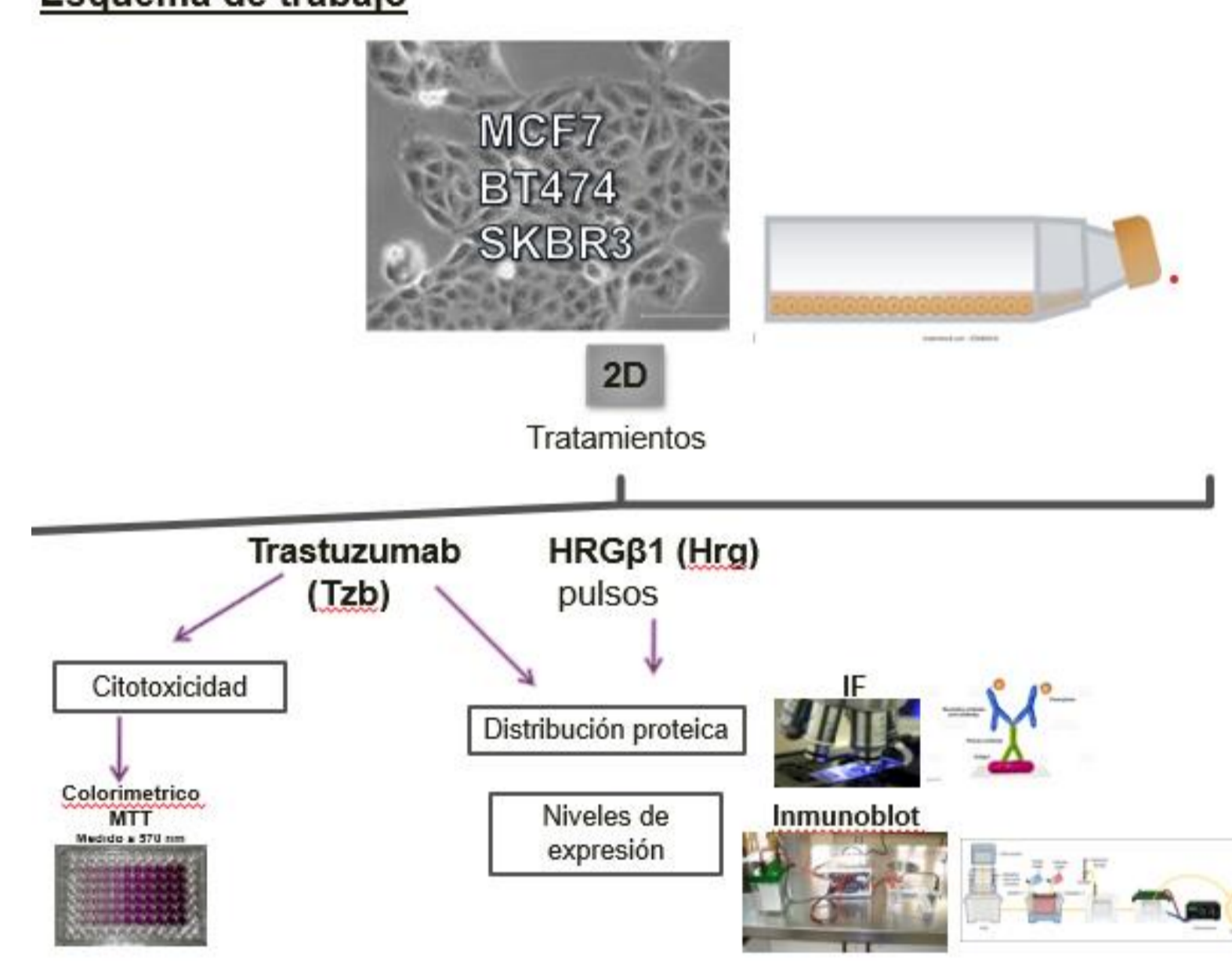
Este proyecto tiene como objetivo principal investigar si la fosfatasa PTP1B es capaz de mantener la proteína de adhesión celular, beta-catenina, en la membrana de las células que sobreexpresan HER2, y, en ese caso, desentrañar los mecanismos moleculares implicados. Se plantean tres objetivos específicos:

1. Evaluar el efecto del tratamiento con Heregulina, Trastuzumab, sobre el perfil de expresión y localización de moléculas claves para la asociación beta-catenina y HER2 en la membrana de líneas celulares cultivadas en 2D con diferentes distribuciones subcelulares de beta-catenina y sobreexpresión de HER2.
2. Identificar los mecanismos moleculares y efectos biológicos asociados, por los cuales PTP1B regularía/modularía, mediante fosforilación/desfosforilación específicas, el perfil beta-catenina y HER2 en membrana asociado con evolución favorable. Se utilizarán inhibidores de PTP1B
3. Evaluar el efecto del tratamiento con Heregulina, Trastuzumab sobre el perfil de expresión de las proteínas identificadas en el objetivo # 1 y sobre la activación/desactivación de vías de señalización mediadas por beta-catenina y HER2 en cultivos 3D

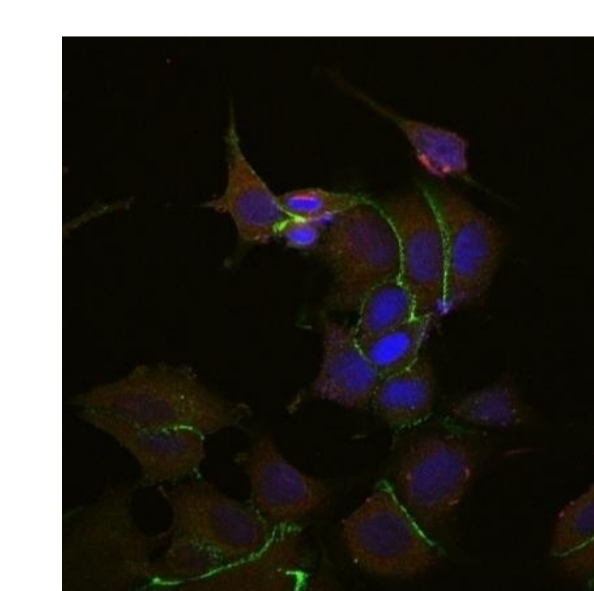
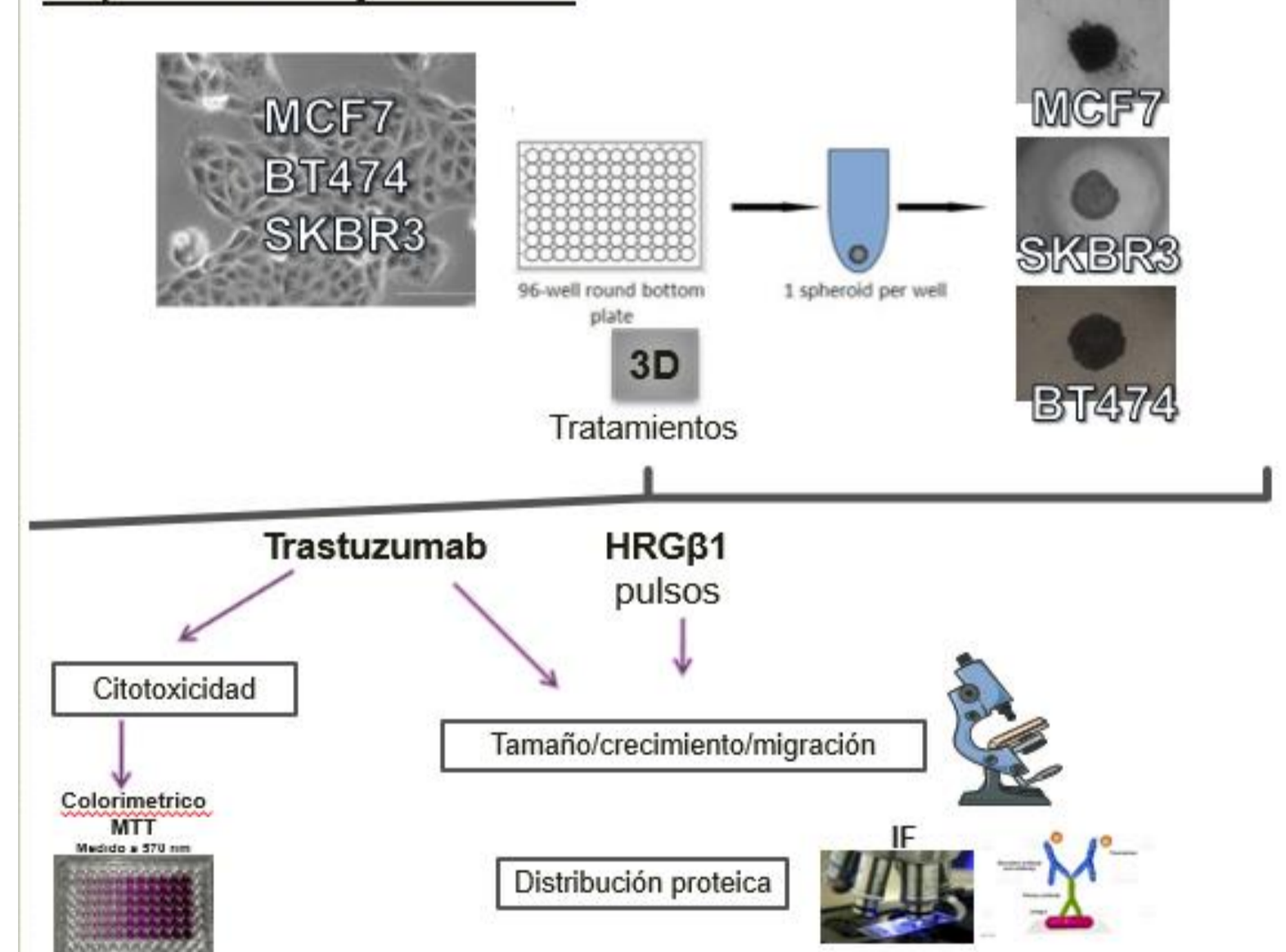
Materiales y Métodos

Para llevar a cabo esta investigación, se emplearán metodologías avanzadas como cultivos celulares en 2D y 3D utilizando líneas de cáncer de mama (MCF7, SKBR3, BT474), ensayos de viabilidad celular (MTT), Inmunofluorescencia y microscopia CONFOCAL, Western Blot, y estudios de migración y agregación celular

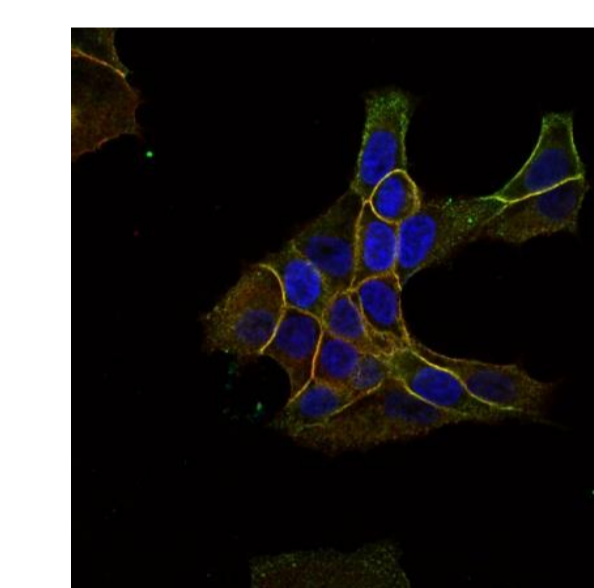
Esquema de trabajo



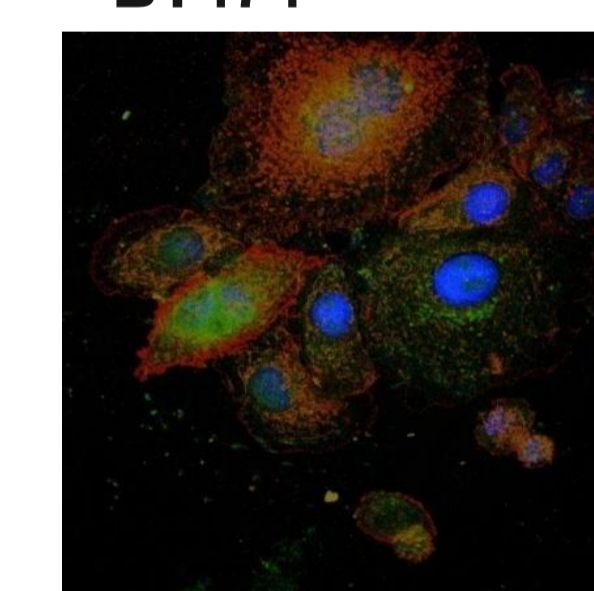
Esquema de trabajo cultivo 3D



MCF7



BT474



SKBR3

Merge: Beta-catenina/HER2

Conclusión

Si se logra demostrar que PTP1B juega un rol en la estabilización de la beta-catenina en las células con sobreexpresión de HER2, podríamos estar frente a un avance significativo en la personalización del tratamiento del cáncer de mama. Este hallazgo permitiría desarrollar nuevas terapias que eviten la resistencia al Trastuzumab, ofreciendo una opción más efectiva para las pacientes HER2 positivas. Además, identificar nuevas proteínas relacionadas con la vía HER2 y la señalización de Wnt/beta-catenina no solo mejoraría el pronóstico, sino que también optimizaría los costos del tratamiento, evitando el uso innecesario de terapias ineficaces.