Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFyBO)-UBA-CONICET

Laboratorio de Inmunofarmacología Tumoral.

2° Cátedra de Farmacología

PROYECTO/S DE INVESTIGACIÓN
Acción de la nicotina sobre la eficacia del tratamiento quimioterápico metronómico o convencional en tumores mamarios HER2+ y triple negativo.

REQUERIMIENTOS:
Haber cursado Farmacología 1 y 2

DOCENTE: Dr. Alejandro J. Español

UBICACIÓN: Paraguay 2155 piso 16 CABA

E-MAIL: aespan_1999@yahoo.com

OBJETIVOS
Cultivos bidimensionales de líneas celulares mamarias humanas. Ensayos de citotoxicidad por MTT. Determinación proteica por ensayos de Western Blot.

CARGA HORARIA: 10 h semanales

Generalidades del proyecto:
El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. En el año 2022 se registraron más de 20 millones de nuevos casos con 10 millones de defunciones y se prevé un aumento significativo en los próximos 20 años. En particular, el cáncer de mama es el más frecuente en mujeres a nivel mundial y constituye la primera causa de muerte vinculada a enfermedades malignas en este grupo social. En Argentina se producen más de 6.000 defunciones al año por esta enfermedad y se estima que se producirán más de 22.000 nuevos casos anualmente, lo cual representa más de un tercio del total de la incidencia de los cánceres femeninos.
El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en la que se han descripto 4 subtipos principales de tumores de acuerdo con su perfil génico para su mejor tratamiento, siendo los HER2+ (amplificación de la proteína del oncogén HER2/neu) y triple negativo (TN) (receptor de estrógeno-/receptor de progesterona-/HER2-) los de peor pronóstico. En términos generales, el tratamiento del cáncer mamario incluye cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia endócrina y/o inmunoterapia. En particular, las pacientes portadoras de tumores HER2+ son tratadas con inmunoterapia con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une a un dominio extracelular de HER2 impidiendo su activación. Sin embargo, no todas las pacientes se benefician con este tipo de inmunoterapia y aproximadamente un 15% de las mismas recae, lo que indica la generación de resistencia adquirida a este tratamiento. En una condición aún más desfavorable se encuentran las pacientes portadoras de

tumores TN las cuales presentan un mal pronóstico debido a su alta probabilidad de metastatizar y a la ausencia de un blanco específico para su tratamiento. Estas pacientes no se benefician ni con la terapia hormonal ni con trastuzumab y aun cuando presentan una mejor respuesta inicial a los quimioterápicos, su pronóstico es malo. Uno de los quimioterápicos más utilizados en el tratamiento del cáncer de mama es el citostático paclitaxel (PX), que actúa inhibiendo la despolimerización de los microtúbulos lo que lo hace escasamente selectivo al afectar tanto a células tumorales como a no tumorales. Clásicamente se lo administra en una dosis única, lo más alta posible denominada dosis máxima tolerable (DMT) lo que concomitantemente causa elevada toxicidad requiriendo de intervalos prolongados entre ciclos sucesivos de tratamiento para permitir la recuperación del paciente de los efectos no deseados que producen. Para evitar estos efectos surge la terapia metronómica basada en la administración de dosis mucho menores que la DMT, pero que sumadas pueden superarla, acortando los intervalos entre dosis de manera tal de aumentar la efectividad, reducir los efectos adversos y producir otros efectos concomitantes que ayuden a erradicar el tumor. Otro enfoque para lograr una medicina de precisión efectiva en el tratamiento del cáncer mamario se basa en la determinación de nuevos blancos terapéuticos tumorales, y es en este sentido que hemos descripto que los tumores mamarios murinos y humanos expresan receptores colinérgicos muscarínicos (RM) mientras que la mama normal no los expresa. Al tratar estos tumores con una combinación metronómica de PX y carbacol (Carb) (agonista no selectivo de los RM) se produce un efecto citotóxico potente sólo en las células tumorales que se revierte en presencia de antagonistas muscarínicos, indicado que los RM son potenciales candidatos a ser blanco de acción de fármacos en el tratamiento del cáncer. Otros receptores presentes en la mama humana capaces de modular la respuesta biológica son los colinérgicos nicotínicos (RN) cuyo agonista, la nicotina, es el principal componente activo del humo del tabaco. Con casi 8 millones de fumadores activos en Argentina y más de 460 millones a nivel mundial, el estudio de estos receptores adquiere un papel determinante dado que la activación de los mismos se ha asociado en el cáncer pulmonar con la promoción de la carcinogénesis, la metástasis, y con el aumento de la resistencia al tratamiento oncológico. Este último efecto estaría mediado al menos en parte, por el incremento en el porcentaje de las células madre de tumor (CMT) presentes y por el aumento en dichas células del nivel de expresión de la proteína extrusora de fármacos "ATP binding protein" de tipo G2 (ABCG2) la cual expulsa activamente PX al extracelular reduciendo su efecto. Aunque se ha demostrado que la activación de los RN en el tejido pulmonar es capaz de promover la biología tumoral, menos conocido es el efecto de la nicotina en tumores localizados en tejidos próximos como son los mamarios, así como la posible modulación nicotínica de distintos esquemas de tratamiento quimioterapéutico. Por tal motivo, el objetivo de este proyecto es estudiar los efectos de la nicotina sobre células tumorales mamarias HER2+ y TN, y su capacidad de modular la efectividad de los tratamientos convencionales y metronómico. Es por esto que en células mamarias humanas derivadas de tumores invasivos y metastásicos de mal pronóstico para sus portadores [SK-BR3 (HER2+); MDA-MB453 (HER2+); MDA-MB468 (TN) y MDA-MB231 (TN)] pretratadas crónicamente con nicotina y luego tratadas con un esquema quimioterápico convencional (HER2+: trastuzumab; TN: PX terapéutico) o con un esquema quimioterápico metronómico (combinando bajas dosis de PX con Carb, y en el caso

particular de las células HER2+, en ausencia y en presencia de trastuzumab), nos proponemos:

A. **Evaluar el efecto del tratamiento en el crecimiento tumoral en un modelo in vitro**
B. **Estudiar el efecto del tratamiento en la población de CMT**
C. **Analizar la capacidad invasiva de las células tumorales**