



2 - Regulación de las células madre de cáncer de mama por el receptor de hormonas tiroideas TR Beta

E. Alonso Merino, I. López Mateo y A. Aranda

Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols". CSIC. Madrid. España.

Resumen

Dentro de los tumores de mama existe una pequeña proporción de células altamente tumorigénicas (células madre de cáncer o CSCs) que parecen ser responsables de la formación de metástasis y de la resistencia a terapias anti-tumorales. Estas células tienen capacidad de autorenovación, expresan altos niveles de genes de pluripotencia y tienen la capacidad de formar mamosferas en condiciones no adherentes. Ya que la expresión del receptor de hormonas tiroideas TRb en células de cáncer de mama disminuye el crecimiento tumoral y la formación de metástasis, hemos analizado la posibilidad de que el receptor pudiera regular las CSCs. La incubación con T3 de células MCF-7 que expresan TRb tiene poco efecto sobre la proliferación de las células adherentes pero disminuye fuertemente la eficiencia de formación de mamosferas, indicando que la activación del receptor inhibe la capacidad de autorenovación de las CSCs. La morfología de las mamosferas obtenidas en presencia de T3 es también anormal, teniendo una estructura mucho menos compacta. Los transcritos de TRb disminuyen en las mamosferas con respecto a las células adherentes y la disminución es máxima en mamosferas tratadas con T3, sugiriendo que las CSCs que son más agresivas expresan menores niveles de receptor y responderían menos a la hormona. La expresión de los genes de pluripotencia Oct-4 y Nanog es mayor en las mamosferas que en las células adherentes pero disminuye en las mamosferas tratadas con T3, mientras que el mRNA del receptor de estrógenos ERa es menor en las mamosferas y la disminución es máxima en presencia de T3. La hormona también regula la expresión de genes implicados en la transición epitelio-mesénquima e inhibe la activación de los factores de transcripción NF- κ B y SMAD, muy importante para la capacidad de autorenovación y la formación de mamosferas. Estos resultados indican un nuevo papel del TRb la biología de las CSCs que puede estar relacionado con sus efectos como supresor tumoral.