

REPROGRAMACIÓN METABÓLICA EN EL CÁNCER TIROIDEO: IMPLICANCIAS DE LA INTERACCIÓN ENTRE LAS CÉLULAS TUMORALES Y ESTROMALES

FOZZATTI, Laura; DONADIO, Ana Carolina; PELLIZAS, Claudia  
Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI-CONICET).  
Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas. UNC. Córdoba.  
ARGENTINA

El cáncer de tiroides representa la enfermedad maligna del sistema endócrino más común. Los tumores diferenciados tienen buen pronóstico; no obstante algunos pueden progresar hacia fenotipos tumorales pobremente y no diferenciados más agresivos. Actualmente, no existen terapias efectivas para el grupo de pacientes con carcinomas indiferenciados, por lo que su tasa de sobrevida es muy baja. Grandes progresos han sido realizados para identificar los determinantes moleculares y genéticos involucrados en carcinogénesis, llevando a la identificación y caracterización de oncogenes y supresores tumorales. Sin embargo, diferentes estudios han reconocido también al entrecruzamiento entre los diferentes tipos de células estromales y el tejido circulante dentro del tumor, conocido como microambiente tumoral, crítico en los procesos de progresión tumoral.

Es ampliamente conocido que la célula epitelial tumoral reprograma su metabolismo y el de células del microambiente tumoral con el fin de promover los procesos tumorigénicos. La reprogramación metabólica se requiere tanto para la transformación maligna y desarrollo de tumores, como para la invasión y la metástasis.

Estudios previos de nuestro grupo de trabajo demostraron la capacidad del fibroblasto (Fb), principal componente estromal, de regular el fenotipo invasivo de la célula tumoral tiroidea humana. Para entender los procesos metabólicos implicados en la interacción entre la célula estromal y tumoral tiroidea, utilizamos un sistema in vitro de interacción célula tumoral-estroma, a través del co-cultivo de células tumorales tiroideas (8505c) o células no tumorales (N-ThyOri) y Fb como célula representativa del estroma. En estos co-cultivos exploramos la modificación en la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), la expresión de IL-6, del transportador de glucosa GLUT1 y del factor inducible por hipoxia HIF-1, parámetros destacados del metabolismo tumoral. Observamos que los Fb humanos aumentaron la producción de ROS (citometría de flujo) cuando fueron co-cultivados con las células tumorales 8505c pero no se visualizaron cambios sobre la producción de ROS en los Fb en co-cultivos con la línea celular no tumoral N-ThyOri. El estrés oxidativo generado como consecuencia de la interacción célula tumoral tiroidea-Fb indujo, en los Fb humanos, un incremento marcado en los niveles de expresión de la citoquina inflamatoria IL6, y del transportador de glucosa, GLUT1, (RT-qPCR) a las 24h de co-cultivo con las células tiroideas. Contrariamente, las células tumorales co-cultivadas con Fb mostraron una disminución en los niveles de expresión del transportador a las 24h de co-cultivo.

Es de destacar que uno de los factores de transcripción claves en la adaptación metabólica a condiciones de hipoxia es el factor inducible por hipoxia o HIF. Ha sido descrito que HIF-1 incrementa los niveles de expresión de GLUT1. Por ello, analizamos sus niveles de expresión en los co-cultivos (RT-qPCR). Los resultados obtenidos demostraron un incremento marcado en los niveles de expresión de HIF-1A en Fb a las 24h de co-cultivo con las células tiroideas. Por el contrario, no observamos cambios significativos en los niveles de expresión de HIF-1A en la célula tumoral tiroidea co-cultivada con el Fb.

En conclusión, nuestros resultados aportan evidencias de la modificación de parámetros involucrados en la homeostasis metabólica tumoral y por lo tanto de la participación de la relación célula tumoral tiroidea-Fb en la desregulación metabólica presente en estados neoplásicos. La comprensión del fenotipo metabólico de las células tumorales y las células estromales asociados al tumor en el cáncer de tiroides puede tener profundas implicancias ya sea para la caracterización y uso de nuevos biomarcadores para la detección tumoral como así también para la implementación de novedosas intervenciones terapéuticas que

manipulen la desregulación del metabolismo tumoral y reduzcan o erradiquen el tumor.