

TOR081

ROL DE LA HORMONA ESTEROIDE 1 α ,25(OH) $_2$ -VITAMINA D3 EN EL CICLO CELULAR DEL RABDOMIOSARCOMA HUMANO

BUITRAGO, Claudia G; IRAZOQUI, Ana Paula
INBIOSUR (UNS-CONICET) Bahía Blanca, Argentina.

El rhabdomiosarcoma (RMS) es un tipo de cáncer de tejido mesodérmico, que se desarrolla generalmente en el músculo esquelético y también afecta al tejido óseo. Habitualmente, el RMS comienza en los músculos que se insertan en los huesos y que ayudan a mover el cuerpo, siendo el más común el sarcoma de tejido blando que se presenta en niños y adolescentes, habiendo reportes de casos ocurridos en la adultez (Sookprasert, A. et al., 2016. Treatment Outcome and Predictors of Survival in Thai Adult Rhabdomyosarcoma Cases. Asian Pacific journal of cancer prevention, 17(3), pp.1449-52). Las células de RMS proliferan indefinidamente y han perdido la habilidad de diferenciarse a fibras musculares esqueléticas (Coda, D.M. et al., 2015. SMYD1 and G6PD modulation are critical events for miR-206-mediated differentiation of rhabdomyosarcoma. Cell Cycle, 14(9), pp.1389-1402). La estimulación de la re-diferenciación de las células RMS a su tipo tisular original de músculo esquelético es una estrategia reconocida para suprimir el fenotipo transformado. Sin embargo, los tratamientos para este tipo de enfermedad no han avanzado en los últimos 30 años. El mecanismo de acción clásico de la hormona esteroide 1 α ,25(OH) $_2$ -vitamina D3 (1,25D) involucra su difusión a través de la membrana plasmática, el ligado a su receptor VDR (vitamin D receptor) y la subsiguiente regulación de la expresión génica. Además, esta hormona induce en diferentes tipos celulares efectos rápidos no-genómicos que activan canales iónicos y vías de transducción de señales intracelulares. En nuestro laboratorio hemos demostrado que el tratamiento con 1,25D promueve la proliferación de células de músculo esquelético normal y posteriormente la diferenciación a fibras musculares. El 1,25D es un potente agente anti-proliferativo en células de cáncer humano y un agente promotor de la apoptosis en diferentes tipos de cáncer. Dado que aún no han sido estudiados los efectos de esta hormona en células de RMS, el objetivo de este trabajo fue determinar el rol del 1,25D en la modulación del ciclo celular en cultivos de células de rhabdomiosarcoma humano de la línea RD. Primeramente determinamos que el tratamiento con 1,25D induce la expresión del VDR en células RD. Luego evidenciamos que la hormona provoca cambios interesantes en el ciclo celular. Nuestros datos indican que 1 nM de 1,25D disminuye significativamente la cantidad de células vivas a 72 hs de tratamiento (respecto del control). Al analizar las fases del ciclo celular por citometría de flujo se observa que la hormona disminuye la cantidad de células en fase S (a 48 y 72 hs de tratamiento) con un concomitante aumento del número de células en fase G0/G1. Esto revela que el 1,25D controla la proliferación de células de rhabdomiosarcoma. Para profundizar estos resultados, se estudió además el comportamiento de proteínas claves del ciclo celular mediante ensayos Western blot. Se determinó que 72 hs de tratamiento con 1,25D inducen un aumento en la expresión de ciclina D1 y ciclina D3 en células RD. La hormona modula además los niveles de expresión de las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs) 4 y 6. De relevancia, se evidenció que el 1,25D aumenta los niveles proteicos de inhibidores de CDKs. Nuestros resultados indican que la hormona regula el ciclo celular de células de rhabdomiosarcoma y esto nos abre las puertas para investigar en profundidad la modulación de diferentes cascadas de señalización involucradas en la inhibición de la proliferación en estas células de cáncer ejercida por el 1,25D.