

Localización de las proteínas HER2 y β -catenina: importancia en el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama y su correlación cuando las células de cáncer de mama sufren una situación estresante.

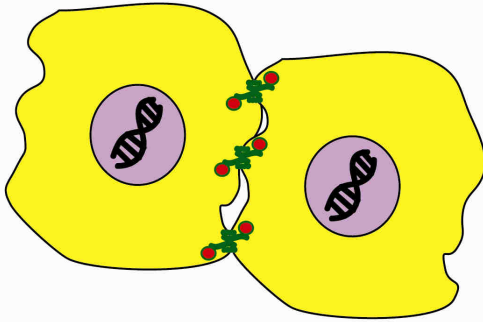
Autores: F. Darío Cuello Carrión, Jorge E. Shortrede, Daiana G. Alvarez Olmedo, Gisela N. Castro, Mariel A. Fanelli y Daniel R. Ciocca.

El cáncer de mama sigue siendo uno de los tumores malignos más frecuentes en Argentina y en el resto del mundo. Se trata de una enfermedad muy heterogénea en cuanto a su biología, gravedad y en la respuesta a tratamientos. Una forma actual de clasificarla es desde el punto de vista molecular, y uno de los subgrupos es el llamado rico en HER2. El HER2 es una proteína que se localiza en la membrana celular y envía señales mediante la activación de vías intracelulares para que las células tumorales activen vías de crecimiento y metástasis. Las pacientes que presentan este subgrupo tienen tumores más agresivos pero pueden responder a terapias específicas que toman como blanco molecular al HER2 y sus vías de activación. En el trabajo premiado, los autores han relacionado la localización de una proteína llamada β -catenina con el pronóstico de la enfermedad. La β -catenina es una proteína multifuncional involucrada en la adhesión célula-célula y en vías de señalización que activan genes que influyen en la progresión tumoral (ver Figura adjunta). Ya se conocía una interacción directa entre la β -catenina y el HER2 en células de cáncer de mama, en el presente estudio los autores exploraron si la localización de la β -catenina estaba relacionada con la supervivencia de las pacientes HER2 positivas. El análisis fue llevado a cabo en un banco de tumores de mama provenientes de pacientes ($n = 140$) que no habían recibido terapia específica contra el HER2. Para detectar a las proteínas se utilizó la técnica de inmunohistoquímica en cortes seriados; 47 (33.5 %) pacientes fueron HER2 positivas y tuvieron un seguimiento prolongado (12 años). Aquellas pacientes con tumores HER2 positivos que presentaron expresión de la β -catenina en la membrana plasmática (rodeando completamente a las células tumorales) mostraron una supervivencia libre de enfermedad (SLE) y una supervivencia total (ST), significativamente más prolongadas que aquellas pacientes que tenían a la proteína β -catenina localizada en otros compartimientos celulares. También se exploró la dinámica de la co-expresión de la β -catenina y el HER2 en las líneas celulares de cáncer de mama humano mantenidas en cultivo, se trata de las células MCF-7 y SKBR3 que fueron expuestas a diferentes situaciones de estrés. Las células MCF-7 y SKBR3 controles (sin tratamiento) evidenciaron diferentes localizaciones de la β -catenina. En las células MCF-7, la administración de cadmio (Cd) provocó una localización llamativa de la β -catenina, redirigiéndola de la membrana celular al citoplasma (región perinuclear), y el HER2 también mostró un patrón de localización similar. El metal Cd es un contaminante ampliamente difundido en la naturaleza y puede ser incorporado al cuerpo humano por la vía digestiva y/o respiratoria. Se compararon los cambios inducidos por el Cd con los provocados por tratamientos tales como: golpe de calor, agua oxigenada y tamoxifeno. En este estudio se demostró la existencia de asociaciones dinámicas entre la β -catenina y el HER2, y las modificaciones que sufren tales proteínas en sus localizaciones subcelulares bajo la acción de distintas situaciones estresantes. Sumado a esto, los autores reportan por primera vez la existencia de una correlación entre la expresión de la β -catenina, asociada a la membrana plasmática, en pacientes con tumores de mama HER2 positivos y la evolución de la enfermedad. Se destaca la importancia de realizar los estudios de localización proteica en las muestras de biopsias de pacientes con cáncer de mama.

El pronóstico y tratamiento del cáncer se basa en la presencia de HER2

Células Normales

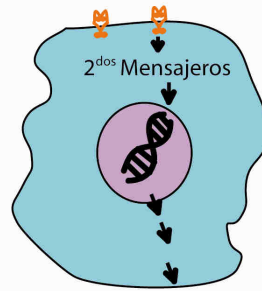
No tienen HER2



Beta-catenina localizada en membrana

Células Tumorales

Pueden tener HER2: HER2+



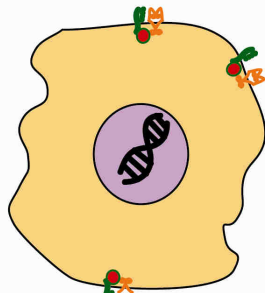
Activan el crecimiento tumoral y las metástasis

HER2

Mal Pronóstico

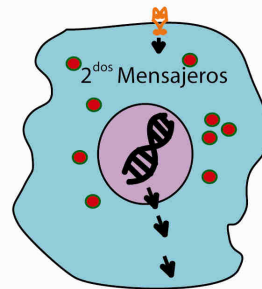
Nuestro trabajo mostró que se pueden diferenciar dos tipos de tumores HER2 +

HER2 + Beta-catenina localizada en membrana



Buen Pronóstico

HER2 + Beta-catenina localizada en citoplasma

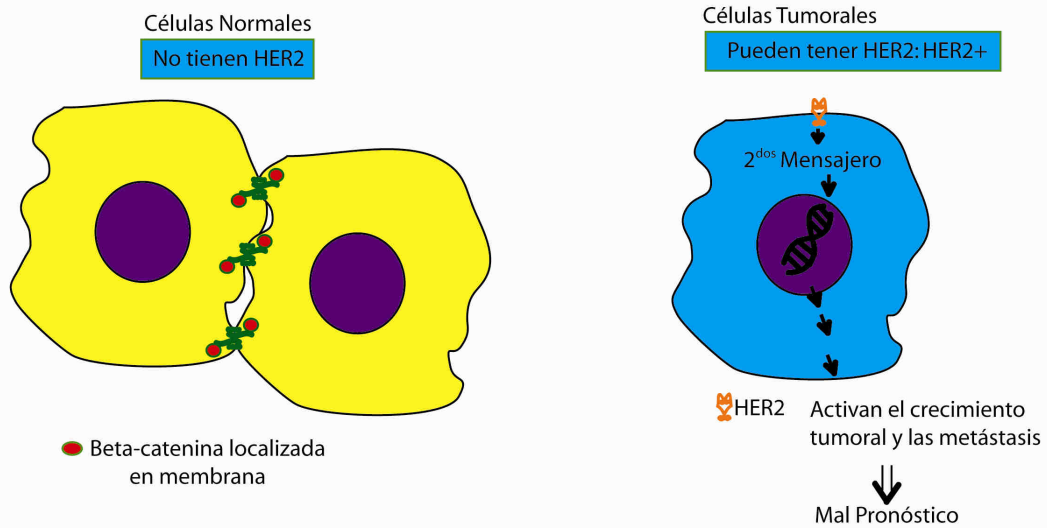


Activan el crecimiento tumoral y las metástasis

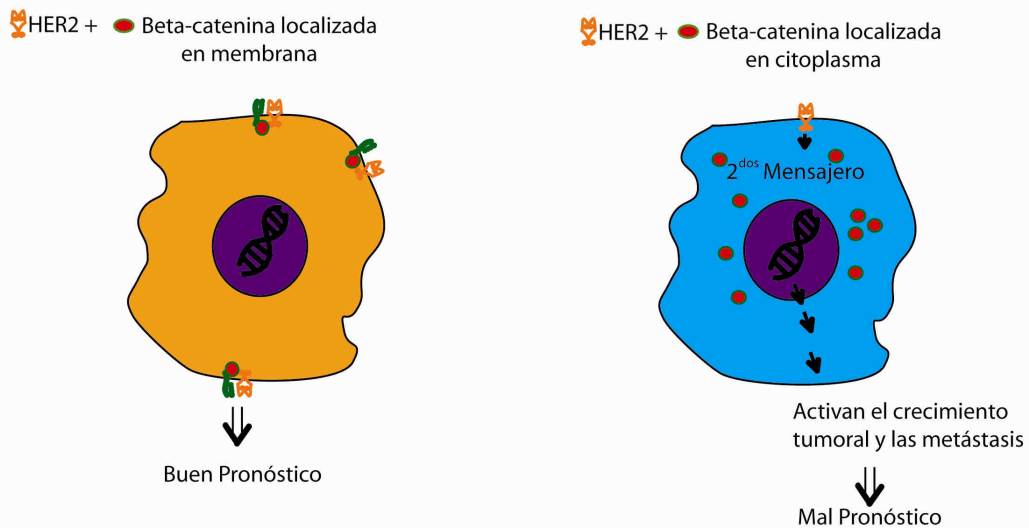
Mal Pronóstico

También mostramos que metales pesados como el Cadmio pueden afectar la localización celular de Beta-catenina (es importante descartar las pilas y baterías en los lugares adecuados).

El pronóstico del cáncer se basaba en la presencia de HER2



Nuestro trabajo mostró que se pueden diferenciar dos tipos de tumores HER2 +



Nota: Algunos metales pesados como el cadmio pueden afectar la localización celular de beta-catenina por eso, es importante descartar las pilas y baterías en los lugares adecuados.