

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL HLA-G EN CÉLULAS TUMORALES DE CORIOCARCINOMA HUMANO (JEG-3). ROL Y EFECTO MODULADOR DE LOS CANNABINOIDES

Martínez, Kevin Iván Savino

García, Marcela (Dir.), Riccillo, Fernando (Codir.)

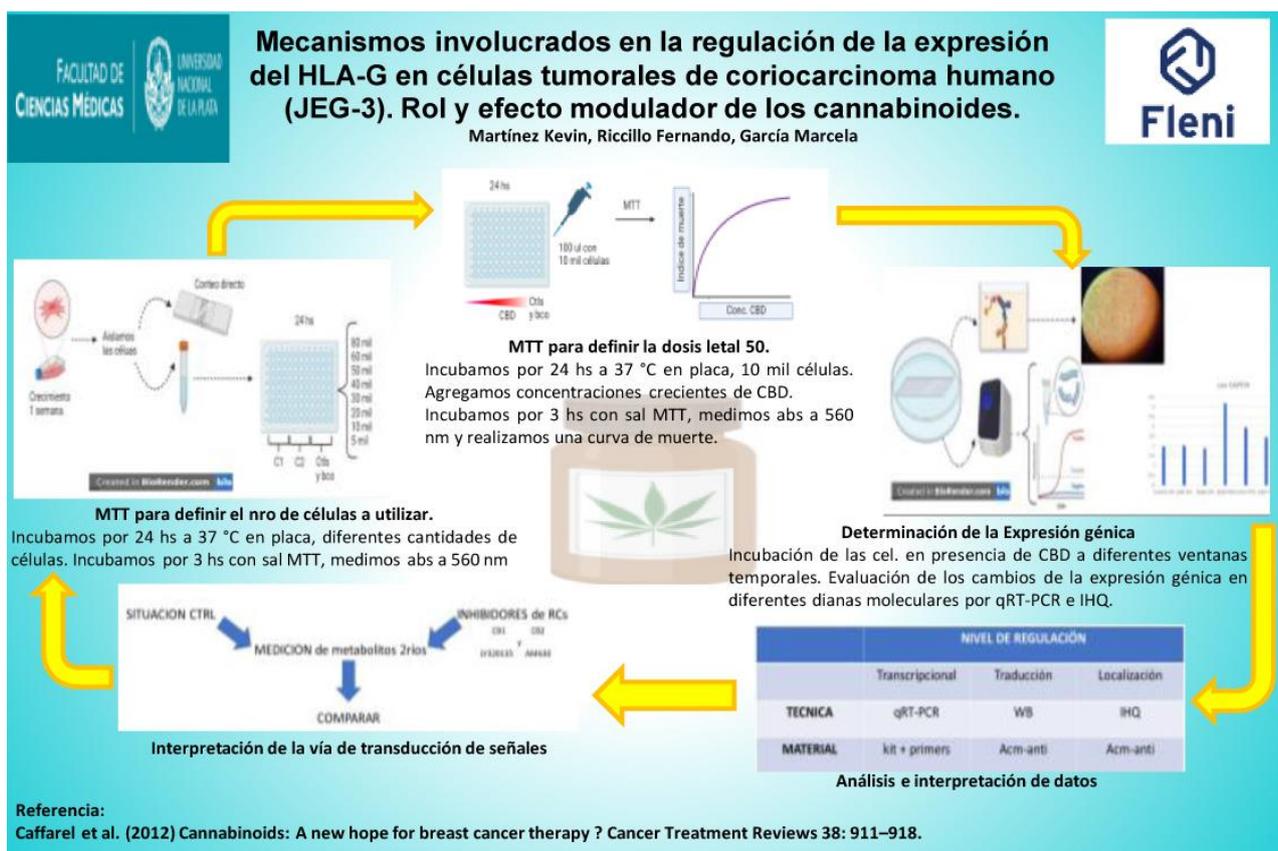
Facultad de Ciencias Médicas.
kmartinez@fmed.unlp.edu.ar

PALABRAS CLAVE: HLA-G, cannabinoides, JEG-3.

MECHANISMS INVOLVED IN THE REGULATION OF HLA-G EXPRESSION IN HUMAN CHORIOCARCINOMA TUMOR CELLS (JEG-3). ROLE AND MODULATORY EFFECT OF CANNABINOIDS

KEYWORDS: HLA-G, cannabinoids, JEG-3.

Resumen gráfico



Resumen

El antígeno leucocitario humano G (HLA-G), es considerado una proteína que actúa como un control inmunológico (CI) local, de expresión restringida en tejidos adultos sanos. Es sabido que distintos tumores expresan dicha proteína, lo que les confiere una estrategia de escape inmunológico. La relación de este CI con la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), convertiría a estas proteínas en interesantes objetivos terapéuticos.

Existe una amplia evidencia sobre el efecto de los cannabinoides asociados a la biología tumoral, los que claramente han demostrado tener efectos paliativos (antiemético, estimulación del apetito, etc.) en pacientes con diferentes neoplasias sometidos a quimioterapia. No obstante, el potencial terapéutico de los cannabinoides en la oncología no se restringe a los efectos paliativos mencionados. Diversos trabajos han demostrado sus efectos antiproliferativos, pro apoptóticos, antiangiogénicos y antimetastásicos en diversos tumores, tanto in vivo como in vitro.

Al presente, no existen evidencias sobre la posible relación entre la acción de los cannabinoides y la expresión del HLA-G o alguno de sus receptores. Por lo tanto, nuestro objetivo se focaliza en investigar una probable relación y los mecanismos involucrados entre la acción de los cannabinoides y la expresión de HLA-G/ILT-4 asociada a la expresión de otros mediadores de la respuesta tumoral, con el fin de aportar nuevas estrategias en la terapia oncológica.

Para el desarrollo de nuestras investigaciones hemos decidido utilizar

diferentes metodologías con relación a los objetivos planteados, que se resumen a continuación:

1. Evaluar mediante ensayos de viabilidad celular (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolio, MTT) las concentraciones subletales de cannabinoides en la línea celular JEG-3 para el diseño de los ensayos experimentales.
2. Analizar, en cultivos de JEG-3, el efecto inducido por fitocannabinoides sobre la expresión del IC HLA-G/ILT2-ILT-4 y de los marcadores tumorales: VEGF-A, VEGF-C, HIF, mediante PCR en tiempo real (qRT-PCR) e inmunohistoquímica (IHQ).
3. Analizar la expresión de los receptores de cannabinoides (CB1 y CB2 principalmente) en la línea tumoral JEG-3
4. Evaluar los probables mecanismos de acción de los cannabinoides mediante la inhibición de sus principales vías de acción (receptores CB1 y CB2 / GPR55, TRPV1/ componentes de las vías de transducción de la señal).

Este trabajo de tesis será desarrollado en la Cátedra de Citología, Histología y Embriología de la Facultad de Cs. Médicas de la UNLP en colaboración con el Laboratorio de Investigaciones Asociadas a Neurociencias (LIAN) - FLENI-CONICET (Escobar- Bs. As.). Cabe aclarar que este plan ha sido presentado y aprobado por el Comité de Bioética y Ética de la Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Plata (COBIMED).