

Carrera de Bioquímica Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia-UNS
Práctica de Investigación Bioquímica (optativa)
Código de la Materia: 1029 Carga horaria: 50h
Profesor –Investigador : Alejandro Carlos Curino Asistente/Ayudante de docencia: Georgina Pamela Coló
Asignatura (s) Obligatoria (s) Aprobada /Cursada(s): Química biológica I y II.
Lugar de Trabajo: Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca
Título del Proyecto de Investigación Acreditado: Integrin-mechanosignaling role in small GTPases activation and cancer. Investigador responsable: Georgina Coló Código Proyecto: PICT 2017-4685
<p>Resumen del Proyecto</p> <p>El cáncer de tiroides tiene una incidencia de 586202 casos por año siendo el tumor endócrino con mayor prevalencia a nivel mundial (GLOBOCAN, 2020). La principal causa de muerte es la metástasis a distancia. En el caso del cáncer anaplásico de tiroides metastásico, la tasa de supervivencia a 5 años es del 4 %. Todavía no se conocen los mecanismos involucrados en este proceso. La familia de las pequeñas Rho-GTPasas está implicada en diversos procesos biológicos relacionados con el cáncer y metástasis, como la remodelación del citoesqueleto, expresión de genes, progresión del ciclo celular, migración e invasión celular. Hemos observado previamente en el laboratorio un aumento de la expresión del activador de RhoA, GEF-H1, en biopsias de carcinoma mamario y su relevancia en los procesos involucrados en el desarrollo tumoral, mediante ensayos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>. La originalidad de este trabajo radica en que actualmente no existen estudios que describan la expresión ni activación de GEF-H1 en cáncer de tiroides. Nuestros resultados preliminares sugieren que GEF-H1 podría emplearse como un potencial biomarcador tumoral y/o target terapéutico en cáncer de tiroides, ya que podría estar involucrado en la señalización pro-tumorigénica coordinando cambios en la morfología, proliferación, migración e invasión celular.</p>
<p>Plan de trabajo:</p> <p>Según el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN) sólo durante el 2020 se produjeron 130.878 casos nuevos de cáncer de tiroides en la Argentina, siendo su incidencia principalmente en mujeres, posicionando a Argentina dentro de los países del mundo con incidencia de cáncer media-alta. En Argentina la primera herramienta para el diagnóstico diferencial de los nódulos de tiroides y posterior elección del tratamiento está constituida por la punción y aspiración con aguja fina. Esta técnica permite la obtención de células y trozos pequeños de tejidos con el fin de determinar su posible malignidad. Los resultados obtenidos con esta técnica muestran que el 60-70% de los casos es considerado benigno, el 5% se considera malignos, y 10-30% se considera inciertos o sospechosos. Entre estos últimos, solamente entre el 20-25% son diagnosticados como cáncer de tiroides después de la cirugía y por lo tanto 75-80% de los pacientes en este subgrupo es sometido a una tiroidectomía innecesaria.</p> <p>Es por ello que es sumamente necesario identificar nuevos marcadores tumorales que permitan distinguir entre una entidad maligna y nódulos benignos. La mayoría de los cánceres de tiroides se pueden tratar con cirugía y distintas terapias, pero si se ha propagado, no hay todavía tratamiento para la detener la metástasis y es la mayor causa de mortandad. Todavía no se conocen las causas de las metástasis en algunos pacientes a distancias, comparadas con la mayoría que lo hace en los ganglios cercanos a la tiroides. Tampoco se conocen los mecanismos por el cual en los mismos lóbulos tiroideos aparecen micrometástasis. La metástasis es un proceso de varias etapas sucesivas la cual está todavía lejos de ser completamente comprendida. Varios de estos procesos patológicos están determinados por la habilidad de una célula de adherirse a otra o a la matriz extracelular, tomar información del medio ambiente que la rodea y luego migrar. Se conoce que los mecanismos moleculares subyacentes a estos procesos involucran receptores de membrana denominados integrinas.</p> <p>Hemos publicado recientemente dos trabajos que demuestran la relevancia de la expresión de las distintas clases de integrinas de unión a fibronectina y su influencia en la activación de Rho-GTPasas para el control del citoesqueleto, factores de transcripción e invasión tumoral. En particular, identificamos a GEF-H1 como el principal activador de RhoA, dependiente de las integrinas de unión a</p>

fibronectina $\alpha V/\beta 3$. Ha sido descrito en algunos tipos de cánceres, que un aumento de la expresión de GEF-H1 correlaciona con un aumento en la progresión tumoral. Por lo tanto, nuestra **hipótesis** es que determinadas integrinas pueden activar específicamente a GEF-H1 durante los procesos del desarrollo tumoral y metástasis.

Objetivo General: Estudiar la expresión y activación de GEF-H1 en cáncer de tiroides.

Objetivos específicos para este plan del POIB2023:

- Estudiar la expresión de la proteína GEF-H1 en biopsias humanas y murinas de carcinoma de tiroides y metástasis.
- Analizar la expresión y localización subcelular de la proteína en cultivos primarios y líneas celulares de tiroides.

La realización de este proyecto permitirá una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en la metástasis celular y en los cambios de expresión de GEF-H1 durante el desarrollo tumoral. Su relevancia tanto en migración como en invasión celular en el cáncer. Estos conocimientos podrían redundar en potenciales marcadores moleculares y/o terapias que para el tratamiento del cáncer.

Este proyecto contribuye a reforzar el desarrollo científico, como así también el académico, dando la oportunidad a un alumno avanzado de la carrera de conocer e incursionar en métodos científicos y experimentales, adquiriendo pensamiento científico con la ayuda de los docentes investigadores y becarios que conforman el laboratorio de la Biología del Cáncer y el Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB-UNS-CONICET).

Descripción de las Actividades a realizar :

- 1-Inmunohistoquímica de tejidos de tiroides normal y tumoral, tanto de biopsias humanas como murinas
- 2- Correlación con los datos clínicos-histopatológicos
- 3-Inmunofluorescencia y microscopía confocal para determinar la localización y expresión de GEF-H1 en cultivos primarios humanos y líneas celulares de tiroides
- 4-Técnica de Western blot para el estudio de los niveles totales de expresión de GEF-H1 de lisados de cultivos primarios y líneas celulares.
- 5- Cuantificación y análisis mediante programas informáticos de los resultados obtenidos

Cuatrimestre: segundo

Cupo de alumnos: 1

Carga horaria semanal: 5 hs.

Modalidad de Evaluación:

- Entrega de un informe con formato de trabajo científico
- Exposición Oral: Se realizará en presencia de todos los alumnos de la materia y los profesores respectivos y al menos un integrante de la CCB (hasta 15 minutos)