



4<sup>to</sup> ENCUENTRO DE INVESTIGADORES DE LA RADU

23 Y 24 DE AGOSTO 2022 - EVENTO SIN CARGO Y VIRTUAL

# EFECTO DE ALLOPREGNANOLONA SOBRE LA PROLIFERACIÓN Y CAPACIDAD CLONOGÉNICA DE CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA HUMANO. EVALUACIÓN DE SU POTENCIAL ROL COMO MOLECULAR.

Laura Tatiana Pelegrina, Carolina González Arra, Marcos Giai, Lucila Micaela Álvarez Delgado, Julieta Ibañez, Lorena Cristina Gómez Vizcaíno, María Magdalena Montt Guevara, Tommaso Simoncini



UNIVERSITÀ DI PISA  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Direttore Prof. Corrado Blandizzi

# El cáncer de mama es el de mayor incidencia y se encuentra en tercer lugar en cuanto letalidad en mujeres.

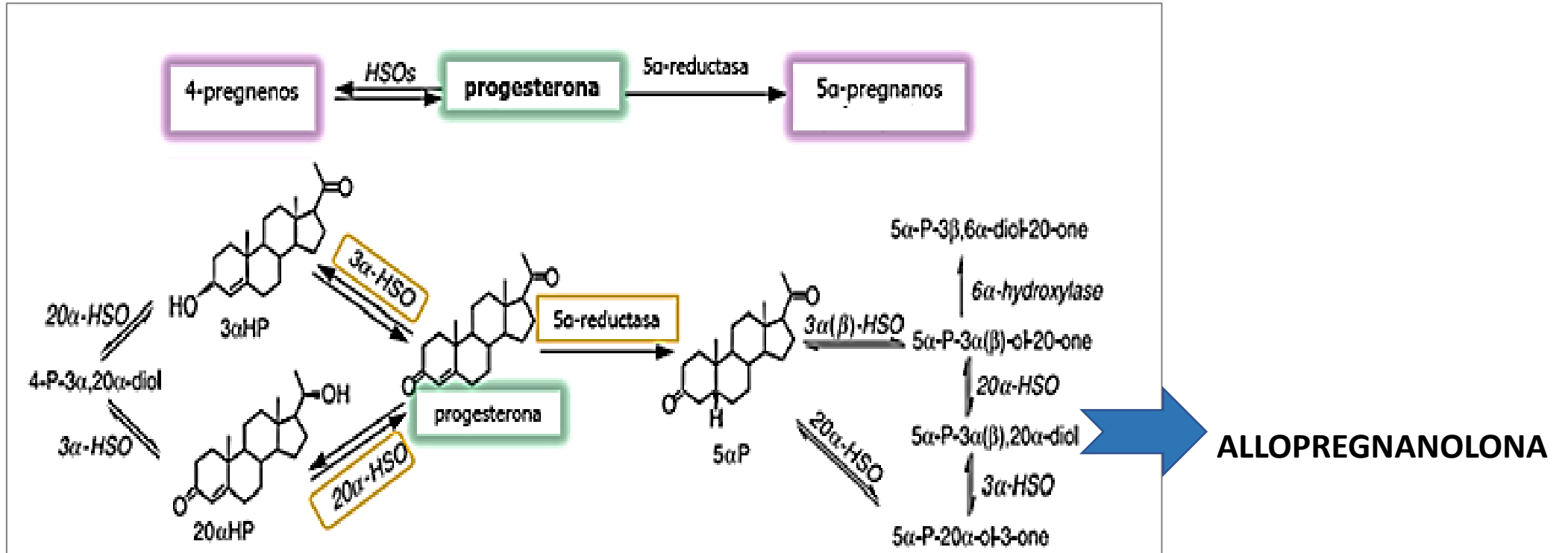
Distribución absoluta y relativa de casos incidentes (derecha) y mortalidad (izquierda) de cáncer estimados según localizaciones tumorales más frecuentes y sexo.

SITIO TUMORAL	AMBOS SEXOS		VARONES		MUJERES	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Mama	21558	17,2	-	-	21538	32,6
Colon-recto	15692	12,6	8527	14,5	7165	10,8
Próstata	11600	9,3	11600	19,7	-	-
Pulmón	11595	9,3	7111	12,1	4484	6,8
Riñon	4889	3,9	3165	5,4	1724	2,6
Páncreas	4878	3,9	2302	3,9	2576	3,9
Cervix	4484	3,6	-	-	4484	6,8
Estómago	3980	3,2	2536	4,3	1444	2,2
Vejiga	3631	2,9	2789	4,7	842	1,3
Tiroides	3482	2,8	467	0,8	3015	4,6
Linfoma No-Hodgkin	3405	2,7	1938	3,3	1467	2,2
Encéfalo y otros SNC	3001	2,4	1587	2,7	1414	2,1
Leucemias	2934	2,3	1569	2,7	1365	2,1
Cuerpo de útero	2412	1,9	-	-	2412	3,6
Higado	2343	1,9	1364	2,3	979	1,5
Ovario	2330	1,9	-	-	2330	3,5
Esófago	2299	1,8	1505	2,6	794	1,2
Otros	12224	9,8	8103	13,8	4121	6,2
Total	125014	100,0	58883	100,0	66131	100,0

TOPOGRAFÍA	VARONES		MUJERES		AMBOS SEXOS		
	N.	%	N.	%	N.	%	% Acumulado
Pulmón	6.309	19,5	3.176	10,5	9.485	15,1	15,1
Colon-recto	4.087	12,6	3.412	11,3	7.499	12,0	27,1
Mama	54	0,2	6.049	20,0	6.103	9,7	36,9
Páncreas	2.062	6,4	2.240	7,4	4.302	6,9	43,7
Próstata	3.771	11,6	0	0,0	3.771	6,0	49,8
Estómago	1.907	5,9	1.095	3,6	3.002	4,8	54,6
Riñón y vías urinarias	1.474	4,6	680	2,2	2.154	3,4	58,0
Cervix	0	0,0	2.048	6,8	2.048	3,3	61,3
Hígado y vías biliares	1.158	3,6	827	2,7	1.985	3,2	64,4
Leucemia	1.068	3,3	849	2,8	1.917	3,1	67,5
Esófago	1.173	3,6	547	1,8	1.720	2,7	70,2
Vejiga	1.050	3,2	353	1,2	1.403	2,2	72,5
Linfoma No-Hodgkin	794	2,5	597	2,0	1.391	2,2	74,7
Encéfalo SNC	701	2,2	593	2,0	1.294	2,1	76,8
Vesícula	530	1,6	755	2,5	1.285	2,1	78,8
Ovario	0	0,0	1.228	4,1	1.228	2,0	80,8
Cuerpo de útero	0	0,0	824	2,7	824	1,3	82,1
Laringe	701	2,2	100	0,3	801	1,3	83,4
Mal definidos	2.030	6,3	2.147	7,1	4.177	6,7	90,1
Otros	3.524	10,9	2.705	8,9	6.229	9,9	100,0
Total	32.393	100,0	30.225	100,0	62.618	100,0	

Fuente: elaborado por el SIVER-Ca en base a los registros de mortalidad de la DEIS, Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Instituto Nacional del Cáncer (INC), Argentina 2019.

## ALGUNOS DE LOS METABOLITOS DE LA PROGESTERONA



Adaptado de Wiebe, 2006

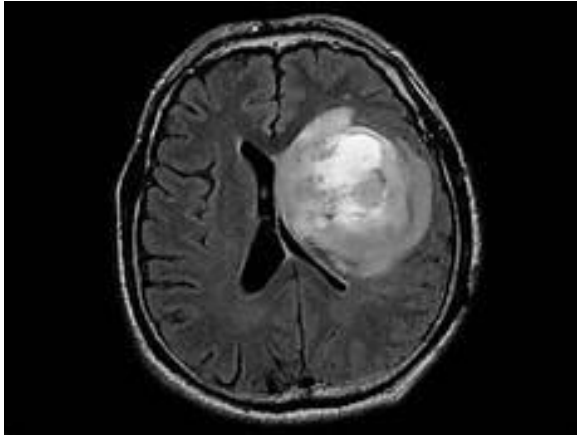


RED ANDINA  
DE UNIVERSIDADES

## 4<sup>to</sup> ENCUENTRO DE INVESTIGADORES DE LA RADU

23 Y 24 DE AGOSTO 2022 - EVENTO SIN CARGO Y VIRTUAL

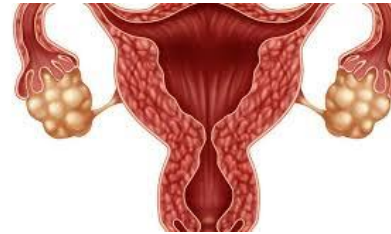
### Metabolitos de la P4 en el cáncer



Glioblastoma



Melanoma



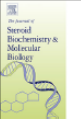
Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 196 (2020) 105492

Contents lists available at ScienceDirect



Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jsbmb](http://www.elsevier.com/locate/jsbmb)



Effect of progesterone and first evidence about allopregnanolone action on the progression of epithelial human ovarian cancer cell lines

Tatiana Pelegrina<sup>a,b,c</sup>, María de los Ángeles Sanhuesa<sup>a</sup>, Antonella Rosario Ramona Cáceres<sup>a,b,c</sup>, Dario Cuello-Carrión<sup>a</sup>, Cristina Elisa Rodríguez<sup>c</sup>, Myriam Raquel Laconi<sup>a,b,s</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Fisiopatología ovárica, Instituto de Medicina y Biología Experimental (IMBECU)- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Mendoza, Argentina

<sup>b</sup>Facultad de Ciencias Médicas y Facultad de Ingeniería, Universidad de Mendoza, Mendoza, Argentina

<sup>c</sup>Universidad Juan Agustín Maza, Mendoza, Argentina. <sup>d</sup>Hospital de Oncología Ángel Roffo. CONICET, Buenos Aires, Argentina



# Allopregnanolona en cáncer de ovario

L.T. Pelgrina, et al.

Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 196 (2020) 105492

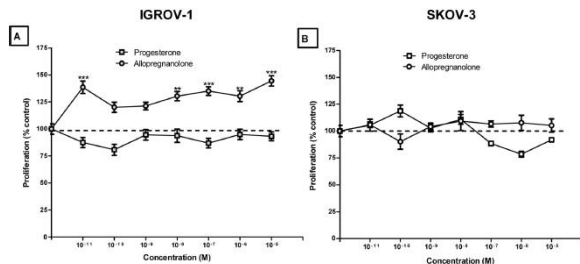


Fig. 1. Allopregnanolone increases proliferation on IGROV-1 cells. Values are expressed as mean  $\pm$  SEM of three independent experiments performed in sixfold. \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  allopregnanolone vs control (cells without treatment).

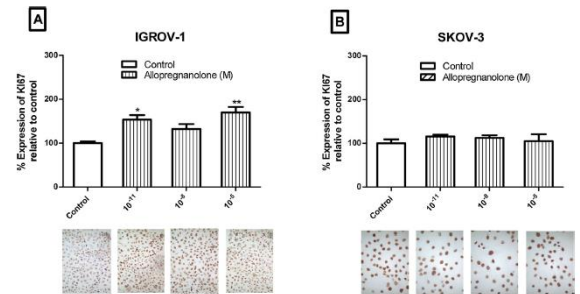


Fig. 2. Allopregnanolone increases Ki67 expression on IGROV-1 cells. The images shown are representative (4x magnification). Values are expressed as mean  $\pm$  SEM of three independent experiments performed in triplicate. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  allopregnanolone vs control (cells without treatment).

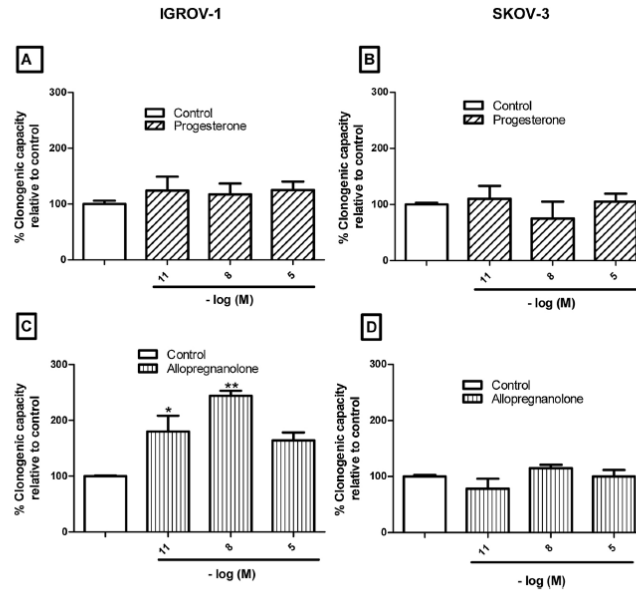


Fig. 4. Allopregnanolone increases clonogenic capacity on IGROV-1 cells. Values are expressed as mean  $\pm$  SEM of three independent experiments performed in triplicate. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ , allopregnanolone vs control.

L.T. Pelgrina, et al.

Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 196 (2020) 105492

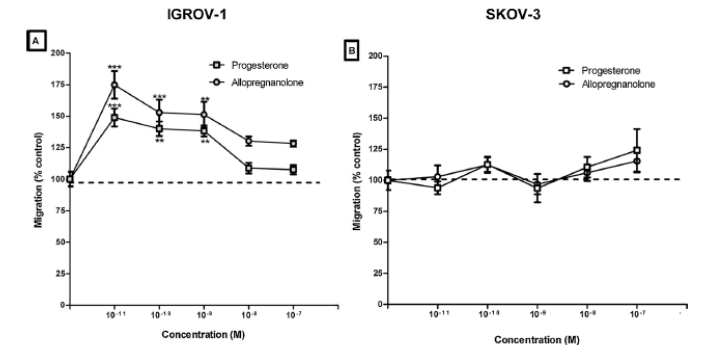


Fig. 5. Progesterone and allopregnanolone promote migration on IGROV-1. Values are mean  $\pm$  SEM of three independent experiments performed in quadruplicate. \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  progesterone or allopregnanolone (M) vs control (cells without treatment).

En células humanas derivadas de tumores epiteliales de ovario hemos encontrado que allopregnanolona, metabolito de la progesterona, genera alteraciones en la proliferación, capacidad clonogénica y migración tumoral.

## **Objetivo general:**

Evaluar si allopregnanolona puede modular la progresión tumoral y generar herramientas pronósticas, diagnósticas y/ o de tratamiento.

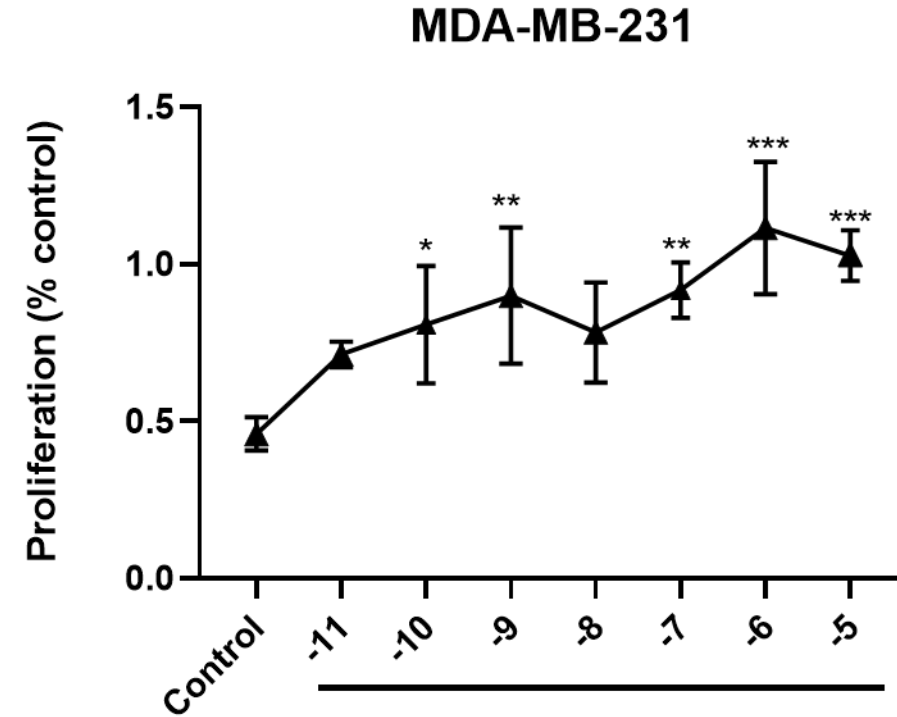
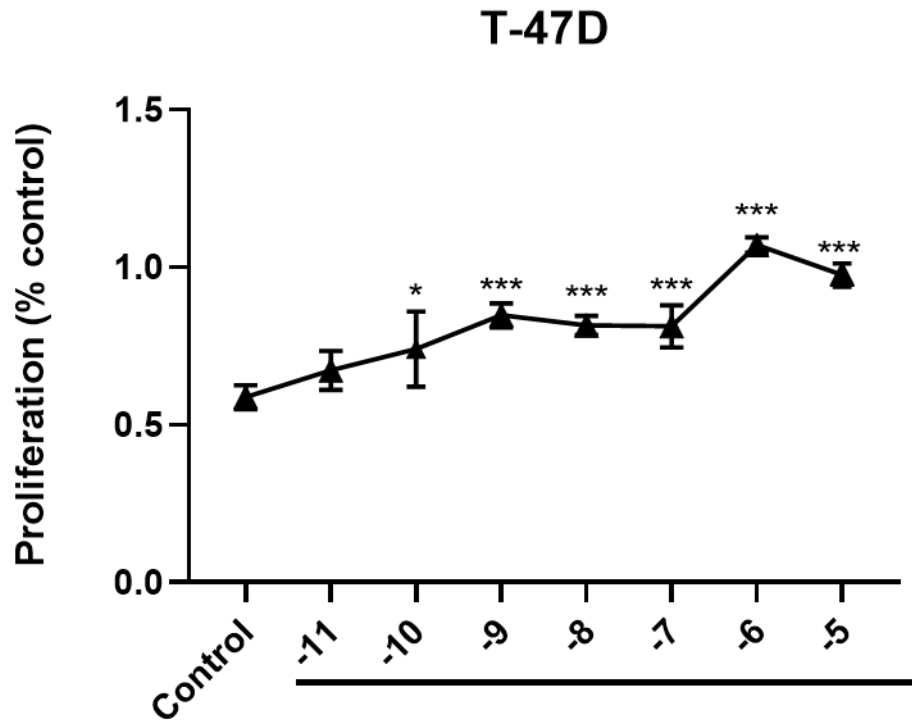
## **Objetivos específicos:**

- 1) Evaluar el efecto de ALLO sobre la proliferación tumoral.
- 2) Analizar el efecto de ALLO sobre la capacidad clonogénica en células humanas derivadas de tumores mamarios.

**Para ello realizaremos estudios sobre el efecto de allopregnanolona en células derivadas de tumores mamarios humanos, T47-D y MDA-MB-231:**

- 1) La proliferación por MTT y determinación del número de células vivas y muertas por trypan blue.
- 2) La capacidad clonogénica por conteo de colonias.

## Efecto de allopregnanolona sobre la proliferación de células de cáncer de mama



Allopregnanolona (M)

Allopregnanolone (M)

Allopregnanolona aumenta de manera dependiente a la concentración la proliferación de células de cáncer de mama, tanto en la línea T47D (1 ENSAYO) como MDA-MB 231 (2 ENSAYOS). \*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$  vs. control (células sin tratamiento) considerado como un 100 %.



# Resultados esperados

El desarrollo del objetivo 1 (Analizar el efecto de ALLO sobre la proliferación en cultivos bidimensionales de células humanas derivadas de tumores mamarios) nos permitirá comprobar si ALLO se encuentran involucrada en la progresión tumoral del cáncer de mama, participando de la proliferación tumoral. Esperamos que este esteroide tenga un efecto pro-tumoral. El objetivo 2 (Evaluar el efecto de ALLO sobre la capacidad clonogénica) nos permitirá indagar acerca de los efectos a largo plazo de ALLO y el crecimiento en condiciones adversas.

La resolución de estos objetivos en conjunto nos permitirá preguntarnos si sería favorable para los pacientes regular las concentraciones de ALLO y darle una continuidad a este proyecto con una perspectiva de aplicación farmacológica.

El plan de investigación propuesto puede generar conocimientos que se vean reflejados en la generación de nuevos blancos terapéuticos, incluida la generación de marcadores predictivos/pronósticos, así como el desarrollo de futuros estudios clínicos que podrían tener implicancias en el tratamiento de pacientes con cáncer. Los inhibidores de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa (finasteride/dutasteride) son actualmente utilizados en la clínica, por lo cual es posible pensar en la regulación de los derivados 5-pregnanos de la P4 como herramienta terapéutica.