

PROGESTERONA Y ALLOPREGNANOLONA PROMUEVEN LA MIGRACIÓN DE CÉLULAS DE CÁNCER DE OVARIO HUMANO: PARTICIPACIÓN DEL RECEPTOR GABA_A.

PROGESTERONE AND ALLOPREGNANOLONE PROMOTE THE MIGRATION IN HUMAN OVARIAN CANCER CELLS: GABA_A RECEPTOR PARTICIPATION.

Pelegrina Laura Tatiana^{1,2}, *Sanhueza María de los Angeles*^{1,2}, *Vía, Victoria*^{1,2}, *Ibañez, Julieta*², *Cáceres Antonella Rosario Ramona*^{1,2}; *Laconi Myriam Raquel*^{1,2}

¹*Universidad Juan Agustín Maza.*

²*Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU)- CONICET*

Contacto: lpelegrina@mendoza-conicet.gob.ar

Palabras Clave: Cáncer, señalización, neuroesteroides.

Keywords: Cancer, signaling, neurosteroids.

El cáncer de ovario es la causa más común de muerte por cáncer del sistema reproductor femenino y la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres. Allopregnanolona es el principal metabolito activo de la Progesterona. ALLO modula el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en respuesta al stress generando alteraciones del humor a través de distintos sistemas de neurotransmisión, involucrando los receptores de GABA_A, NMDA y dopamina. En el ovario de rata, demostramos que allopregnanolona inhibió la ovulación y la liberación de LH mediado por el receptor GABA_A. Allopregnanolona produce alteraciones morfo-fisiológicas, afectando la proliferación, apoptosis y angiogénesis, procesos implicados en la progresión tumoral. En el cáncer de ovario, la evidencia sobre los efectos de progesterona es controversial. Previamente, investigamos los efectos de progesterona y allopregnanolona en líneas derivadas de tumores humanos de cáncer de ovario y determinamos que allopregnanolona afecta la proliferación tumoral, la expresión de Ki67 y la capacidad clonogénica en la línea IGROV-1; mientras que no produce diferencias significativas en la línea SKOV-3. Allopregnanolona afecta el proceso tumorigénico en forma diferencial según la línea tumoral seleccionada. El objetivo de este trabajo fue caracterizar la expresión de GABA_A en ambas líneas tumorales y analizar la participación de este receptor en los efectos producidos por ambos esteroides sobre la migración tumoral. En primera instancia, caracterizamos la expresión del receptor GABA_A por western blot en ambas líneas tumorales. Luego, para analizar la participación de GABA_A sobre la migración tumoral, las células fueron expuestas a concentraciones decrecientes (10^{-11} – 10^{-5} M) de progesterona o allopregnanolona en presencia o ausencia de bicuculina (antagonista de los receptores GABA_A) y se realizó un ensayo de migración en herida. Determinamos que ambas líneas celulares expresan el receptor GABA_A. Progesterona y allopregnanolona incrementaron la migración de la línea IGROV-1, presentando un efecto máximo para una concentración de 10^{-11} M (148 ± 14 % y 175 ± 21 % respectivamente; $p < 0,001$ vs. control considerado como un 100%). Cuando administramos bicuculina previo a cada uno de los esteroides, no se obtuvieron diferencias significativas con respecto a las células tratadas sólo con progesterona o allopregnanolona, pero se observó una tendencia a disminuir. Concluimos que, tanto progesterona como allopregnanolona, pueden afectar la migración tumoral y que la participación de los receptores GABA_A no es concluyente. Se requieren más estudios acerca de otras posibles vías de

señalización en la respuesta de estos esteroides. Esta investigación puede contribuir al descubrimiento de nuevas alternativas terapéuticas para pacientes con cáncer de ovario.