



## Proyectos de la Secretaría de Investigación, Internacionales y Posgrado

<b>Convocatoria: PROYECTO SIIP TIPO 1 BIENAL 2019</b>
<b>Título: El sistema endosomal-lisosomal en células tumorales mamarias; su regulación hormonal y su respuesta a la acción de drogas lisosomotrópicas y agentes inductores de estrés oxidativo. Incidencia en la patogenicidad tumoral.</b>
<b>Director: SOSA ESCUDERO, MIGUEL ANGEL</b>
<b>Codirector: CARVELLI, FLAVIA LORENA</b>
<b>Área: BIOLOGIA-CELULAR Y MOLECULAR</b>

### Resumen de Proyecto:

Las proteínas secretadas por las células podrían ser valiosos biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico de tumores. En pacientes con cáncer mamario metastásico se observa una excesiva síntesis y secreción de la enzima lisosomal catepsina D (CatD). Otras catepsinas como la B, H y L, prosaposina (PSAP) y la proteína activadora de GM2 (GM2AP) han sido utilizadas como marcadores diagnósticos y pronósticos en el desarrollo de tumores. A su vez, algunas de estas proteínas lisosomales son reguladas por estrógenos. La sobreexpresión de GM2AP podría estar relacionada con cambios en la composición lipídica que afecta la integridad de la membrana lisosomal, conduciendo a un aumento de su permeabilidad. El transporte selectivo y la localización de proteínas en lisosomas está mediado por el receptor sortilina o por receptores a manosa-6-fosfato (CD-MPR y CI-MPR). El número de lisosomas y los niveles de sus proteasas (CatD) se encuentran aumentados en células tumorales. A su vez, CatD induce apoptosis cuando se libera al citoplasma. Algunas drogas lisosomotrópicas (DL) pueden inducir permeabilización de la membrana lisosomal (PML), conduciendo a un escape de enzimas al citoplasma que pueden desencadenar eventos perjudiciales para las células. La PML puede ser inducida por especies oxidativas (ROS) originadas por drogas pro-oxidativas. Por lo tanto, el uso de moléculas que generan ROS y promueven la PML resulta ser una estrategia terapéutica contra las células tumorales. **Objetivo General:** Estudiar el sistema endosomal-lisosomal en células tumorales mamarias, su regulación hormonal y su respuesta a la acción de drogas antitumorales conocidas, DL y moléculas inductoras de estrés oxidativo. En las líneas celulares mamarias MCF-10A, MDA-MB-231, MCF-7 y T47D se determinará (en presencia o ausencia de 17-beta-estradiol) si drogas anticancerígenas, DL, o nuevos compuestos de origen natural (terpenoides) con antecedentes pro-oxidativos pueden inducir PML. En este modelo se evaluará en efecto de las drogas sobre: a) La expresión y distribución de catepsinas D, B, L, GM2AP, PSAP, y sus posibles receptores sortilina, CD- y CI-MPR mediante inmunoblot e IFI, b) El estado de la acidificación lisosomal (LysoTracker<sup>®</sup> Red) y la generación de ROS (sonda fluorescente H2CDFA), c) La viabilidad celular y capacidad migratoria de las células tumorales.-

**Palabras Claves :** 1- Cancer mamario 2- Lisosomas 3- Proteínas lisosomales



**Título (Inglés): The endosomal-lysosomal system in breast cancer cells; its hormonal regulation and its response to lysosomotropic drugs and oxidative-stress inducing agents. Implicance in tumor pathogenicity.**

**Resumen de Proyecto (inglés):**

The proteins secreted by the cells could be valuable biomarkers in the diagnosis and prognosis of tumors. In patients with metastatic breast cancer, excessive synthesis and secretion of the lysosomal enzyme cathepsin D (CatD) has been observed. Other cathepsins such as B, H and L, prosaposin (PSAP) and GM2-activating protein (GM2AP) have also been used as tumoral markers. In turn, some of these lysosomal proteins are regulated by estrogen. The overexpression of GM2AP could be related to changes in the lipid composition, affecting the lysosomal membrane integrity that conduces to an increased permeability. The sorting and selective transport of lysosomal proteins is mediated by sortilin or mannose-6-phosphate receptors (CD-MPR and CI-MPR). The number of lysosomes and the levels of some proteases (CatD) are increased in tumor cells. In turn, CatD induces apoptosis when it is released into the cytoplasm. Some lysosomotropic drugs (LD) can induce lysosomal membrane permeabilization (LMP), leading to an escape of lysosomal enzymes into the cytoplasm, triggering cell damage. In turn, LMP can be induced by oxidative species (ROS). Therefore, the use of molecules that generate ROS and promote LMP could be a therapeutic strategy against tumor cells. We propose to study the endosomal-lysosomal system in breast cancer cells, their hormonal regulation and their response to antitumour drugs, LD and molecules that induce oxidative stress. The cell lines MCF-10A, MDA-MB-231, MCF-7 and T47D will be used to determine (in the presence or the absence of 17-beta-estradiol) whether anti-cancer drugs, LD, or natural compounds (terpenoids) with known pro-oxidative action can induce LMP. The effect of the drugs will be evaluated on: a) the expression and distribution of cathepsins D, B, L, GM2AP, PSAP, and their possible receptors sortilin, CD- and CI-MPR by immunoblot and IFI, b) the lysosomal acidification and ROS generation, and c) Cell viability and migratory capacity of tumor cells.

**Palabras Claves : 1- Breast cancer 2- Lysosomes 3- Lysosomal proteins**



## EQUIPO DE TRABAJO

SOSA ESCUDERO, MIGUEL ANGEL

msosa@fcm.uncu.edu.ar	Director
CENTRO CIENTIFICO TECNOLOGICO CONICET - MENDOZA	

PEREYRA, LAURA LUCÍA

lauraluciapereyra@gmail.com	Becario
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

CARVELLI, FLAVIA LORENA

lorecarvelli@yahoo.com.ar	Codirector
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES	

PERALTA, SOFÍA

sofia.peralta1@gmail.com	Estudiante de Grado
CENTRO CIENTIFICO TECNOLOGICO CONICET - MENDOZA	

GOMEZ, JESSICA DANIELA

jessi.gomez.957@gmail.com	Estudiante de Grado
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

Este objeto está alojado en la Biblioteca Digital en la URL: [sijp2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar](http://sijp2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar) .

Se ha aportado el día 18/11/2020 a partir de la exportación de la plataforma SIGEVA de los proyectos bianuales de la SIIP 2019-2021