



Proyectos de la Secretaría de Investigación, Internacionales y Posgrado

| |
|---|
| Convocatoria: PROYECTO SIIP TIPO 1 BIENAL 2019 |
| Título: EFECTOS GENÓMICOS Y NO-GENÓMICOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS SOBRE EL DESARROLLO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA: INTERACCIÓN CON HORMONAS SEXUALES ESTEROIDEAS |
| Director: LÓPEZ FONTANA, GASTÓN |
| Codirector: LÓPEZ FONTANA, JOSÉ RODRIGO |
| Área: MEDICINA-OTRAS ESPECIALIDADES CLINICAS |

Resumen de Proyecto:

Existe evidencia que los estados de hipo e hipertiroidismo afectarían el desarrollo del cáncer de próstata (CaP) aunque los mecanismos exactos de esta relación aún necesitan ser determinados. Nuestro objetivo es caracterizar la influencia fisiopatológica y los mecanismos moleculares de las hormonas tiroideas (HT) sobre el desarrollo del CaP. Se planea identificar los factores regulados directamente por las HT, a través de sus receptores nucleares o de sus acciones no genómicas, sobre el crecimiento e involución de los tumores considerando el efecto de los esteroides sexuales (estrógeno y andrógenos) sobre la sensibilidad de la glándula prostática. Se determinarán los niveles plasmáticos de triiodotironina y tiroxina (T4), hormona estimulante de la tiroides, anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, estrógeno, testosterona y antígeno prostático específico (PSA) a hombres, entre 45 y 75 años, elegidos al azar de una consulta urológica voluntaria. La población será subdividida en: controles (libres de enfermedad); Alto riesgo (PSA entre 4-10 ng/ml con biopsias prostáticas reiteradas negativas, antecedente familiares de CaP, PIN de alto grado o ASAP); y CaP a fin de determinar si existe correlación con el perfil hormonal. Además, analizaremos cambios genómicos y no genómicos producidos por las HT en explantos de tumores de próstata humanos y células epiteliales tumorales prostáticas incubadas, por separado o en forma combinada, con medio (DMEM F12 sin rojo fenol), 10⁻¹⁰ M de T4, 10⁻⁹M de 17β-estradiol; estradiol y/o 10⁻⁸M de dihidrotestosterona. Los cultivos se mantendrán durante 15 minutos para evaluar fosforilación de proteínas de señalamiento celular (efectos no genómicos); o durante 24 h para evaluar cambios en la expresión de receptores hormonales y expresión de proteínas relacionadas con la proliferación, supervivencia y apoptosis (efecto genómicos). Por último, evaluaremos cambios en la proliferación, viabilidad, adhesión y migración de células epiteliales tumorales prostáticas sometidas a los mismos tratamientos hormonales. La elucidación de los mecanismos por los cuales las HT actúan sobre la carcinogénesis prostática puede tener implicancias importantes en el manejo del CaP en hombres hipo e hipertiroides. Igualmente, la identificación de los factores que participan en los efectos protectores o de riesgo en los distintos estados tiroideos puede aportar información para el diseño de herramientas terapéuticas novedosas.

Palabras Claves : 1- HORMONAS TIROIDEAS 2- CANCER DE PROSTATA 3- ESTEROIDES SEXUALES



Titulo (Inglés): GENOMIC AND NON-GENOMIC EFFECTS OF THYROID HORMONES ON THE DEVELOPMENT OF PROSTATE CANCER: INTERACTION WITH SEXUAL STEROIDS.

Resumen de Proyecto (inglés):

There is evidence of the influence of hypo- and hyperthyroidism on the development of prostate cancer (PCa), although the exact mechanisms of this relationship are still useful. Our objective is to characterize the pathophysiological influence and molecular mechanisms of thyroid hormones (HT) on the development of PCa regarding the effects of sex steroid hormones. Plasma levels of triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4), thyroid stimulating hormone (TSH), antiperoxidase antithyroglobulin, estrogen, testosterone and prostate-specific antigen (PSA) will be determined in men, between 45 and 75 years old, chosen at random of a voluntary urological consultation. The population will be subdivided into: controls (free of disease); High risk (PSA between 4-10 ng / ml with repeated negative prostatic biopsies, family history of PCa, high-grade PIN or ASAP); and PCa (subclassified according to Gleason score) in order to determine if there is a correlation with the hormonal profile. In addition, genomic and non-genomic changes will be analyzed in human prostate explants and prostatic tumor epithelial cell lines incubated, separately or in combination, with medium (DMEM F12 without phenol red), 10^{-10} M T4, 10^{-9} M of 17β ; estradiol and / or 10^{-8} M of dihydrotestosterone. The cultures will be maintained for 15 minutes to evaluate the phosphorylation of cellular signaling proteins (non-genomic effects); or during 24 hours to evaluate changes in the expression of hormone receptors and the expression of proteins related to proliferation, survival and apoptosis (genomic effect). Finally, we will evaluate the changes in the proliferation, viability, adhesion and migration of tumor epithelial cells to prostates to the same hormonal treatments. The elucidation of the mechanisms related to prostatic carcinogenesis may have important implications in the management of PCa in hypothyroid and hyperthyroid patients. Likewise, the identification of the factors that participate in the protective or risk effects in the different states can be useful for the design of novel therapeutic tools.

Palabras Claves : 1- THYROID HORMONES 2- PROSTATE CANCER 3- SEXUAL STEROIDS



EQUIPO DE TRABAJO

LÓPEZ FONTANA, GASTÓN

| | |
|------------------------------|----------|
| gastonlopezfontana@gmail.com | Director |
| UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO | |

LOPEZ LAUR, JOSÉ DANIEL

| | |
|------------------------------|--------------|
| vpistonec@yahoo.com | Investigador |
| FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS | |

PEREZ ELIZALDE, RAFAEL FERNANDO

| | |
|---------------------------------|--------------|
| rafaelpereze@yahoo.com.ar | Investigador |
| UNIVERSIDAD "JUAN AGUSTIN MAZA" | |

LÓPEZ FONTANA, CONSTANZA MATILDE

| | |
|---|--------------|
| cotyman7@yahoo.com | Investigador |
| INSTITUTO DE MEDICINA Y BIOLOGIA EXPERIMENTAL DE CUYO | |

REY, LARA

| | |
|---|-------------------|
| lararey04@gmail.com | Becario - Tesista |
| INSTITUTO DE MEDICINA Y BIOLOGIA EXPERIMENTAL DE CUYO | |

LÓPEZ FONTANA, JOSÉ RODRIGO

| | |
|----------------------------------|------------|
| rodrigolopezfontana@yahoo.com.ar | Codirector |
| FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS | |

Este objeto está alojado en la Biblioteca Digital en la URL: siip2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar .

Se ha aportado el día 12/06/2020 a partir de la exportación de la plataforma SIGEVA de los proyectos bianuales de la SIIP 2019-2021