LA PERDIDA DE LA EXPRESIÓN DE IRF8 CORRELACIONA CON EL FENOTIPO METASTÁSICO

Gatti, Gerardo[1]; **Roselli, Emiliano**[2]; **Araya, Paula**[2]; **Caballier, Maria E.**[3]; **Cordero, Vanesa**[3]; **Di Tada, Cecilia**[1]; **Grupe, Veronica**[1]; **Maccioni, Mariana**[2]

[1]Fundación para el Progreso de la Medicina, Córdoba, Argentina. [2]Bioquímica Clínica, Facultad Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina. [3]Hospital Nacional de Clínicas, UNC, Córdoba, Argentina.

gerardogatti@fpmlab.org.ar

INTRODUCCIÓN

El factor de transcripción IRF8 juega un rol dual modulando la respuesta inmune antitumoral y actuando como gen supresor de tumor. Los tumores silencian la expresión de IRF8 adquiriendo resistencia a la apoptosis, disminuyendo la activación de la respuesta inmune antitumoral, y aumentando la incidencia de metástasis, sin embargo hay escasa información al respecto en cáncer de mama.

OBJETIVO

Evaluar si el silenciamiento de la expresión de IRF8 en cáncer de mama es un determinante importante en la progresión de la enfermedad y metástasis.

MATERIALES Y MÉTODOS

La expresión de IRF8 se evaluó por inmunohistoquímica en muestras de tejido mamario normal, carcinoma de mama ductal y muestras de ganglios centinelas. Para analizar si el silenciamiento de la expresión de IRF8 se correlaciona con cambios epigenéticos, realizamos ensayo de PCR específica de metilación de ADN.

RESULTADOS

IRF8 se expresa en tejido mamario normal y en muestras de tumores de mama de diferentes grados tumorales, aunque con menor intensidad en tumores de grado III. Por el contrario, la expresión de IRF8 no se detectó en focos metastásicos en ganglios centinelas (Figura 1). Además, la expresión de IRF8 no se evidenció en líneas celulares tumorales humanas MCF7 y MDA231 (Figura 2). Para evaluar si el silenciamiento de la expresión de IRF8 se correlaciona con cambios epigenéticos, realizamos ensayos de metilación de ADN. Los resultados demuestran que la región del promotor de IRF8 se encuentra metilado en ambas líneas celulares (Figura 3), sugiriendo como mecanismo responsable del silenciamiento de IRF8 en muestras de cáncer de mama.

EXPRESIÓN DE IRF8 EN MUESTRAS DE CÁNCER DE MAMA

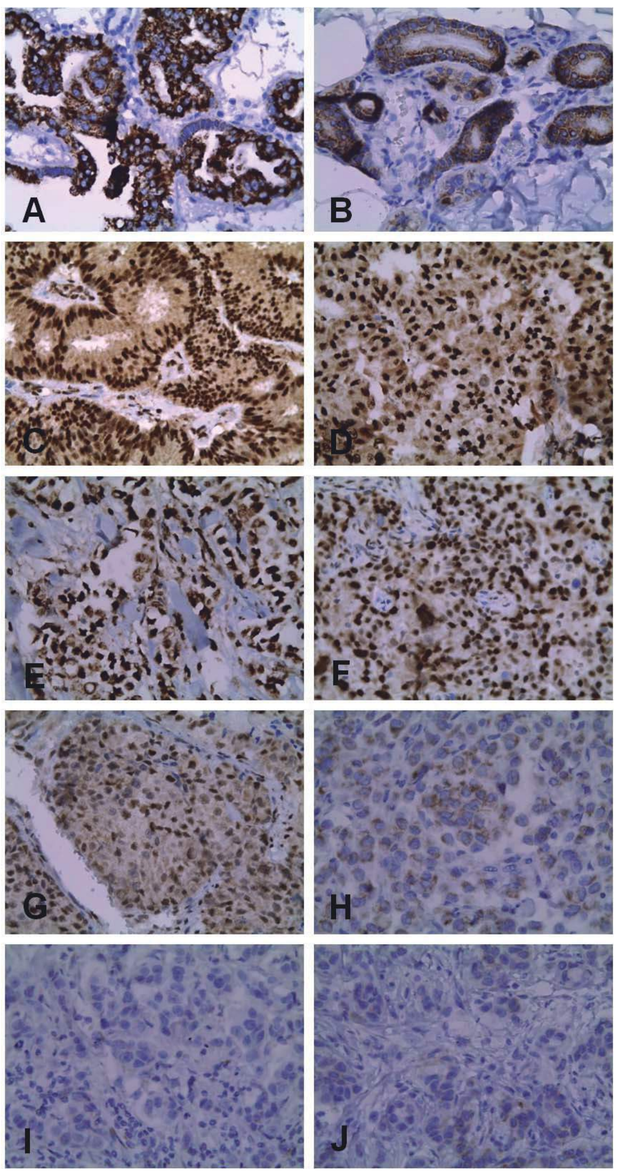

Figura 1

Expresión de IRF8 por IHQ en tejido mamario normal, muestras de tumores de mama de grado I, II, III y metástasis en ganglio. Las muestras parafinadas se marcaron con un anticuerpo anti-IRF8. (A-B) tejido mamario normal, (C-D) tumores de mama de grado I, (E-F) tumores de mama de grado II, (G-H) tumores de mama de grado III, y (I-J) metástasis en ganglio. Inmunoreactividad anti-IRF8 se muestra como un manchado marrón en las células, mientras que las células que no son reactivos con el anticuerpo anti-IRF8 se evidencian por el azul de tinción de contraste. Las imágenes fueron tomadas en un microscopio Leica DM500. 40X de magnificación.

Figura 2 EXPRESIÓN DE IRF8 EN CÉLULAS TUMORALES HUMANAS

Expresión de ARNm de IRF8 en líneas celulares tumorales de mama MDA231 y MCF7, y en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) evaluado por PCR en tiempo real (PCR cuantitativa). N.D: No detectado

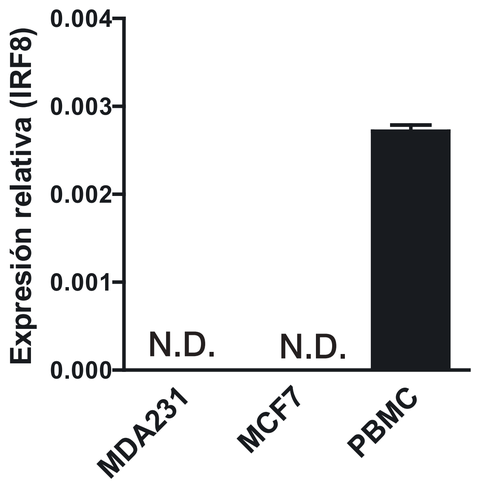

Figura 3 METILACIÓN DE ADN EN LA REGIÓN PROMOTORA DE IRF8 EN CÉLULAS TUMORALES HUMANAS

Metilación de ADN en la región promotora de IRF8 en células MDA231, MCF7 y PBMC evaluado por PCR especifica de metilación (MSP). M, metilado; U, no metilado.

CONCLUSIÓN

Se encontró una correlación inversa entre el nivel de expresión de IRF8 y el fenotipo metastásico en cáncer de mama, y que el silenciamiento transcripcional de IRF8 en células tumorales de mama se correlaciona con cambios epigenéticos (metilación del promotor de IRF8). Estos resultados sugieren a IRF8 como potencial marcador pronóstico en cáncer de mama.