

CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR HER-2 EN LA LÍNEA CELULAR DE CARCINOMA MAMARIO MCF-7

Alma Lilia Hernández-Valdez¹, Melina Tapia-Tapia², Leticia González-Núñez¹, Ronell Bologna-Molina³, Francisco García-Vázquez⁴, Eduardo Farfán-Morales⁴, Carmen Navarro-Maldonado¹, Nikola Batina-Skeledzija², Pablo Damián-Matsumura^{1*}

¹Laboratorio de Endocrinología Molecular, Departamento de Biología de la Reproducción, DCBS; ²Laboratorio de Nanotecnología e Ingeniería Molecular, Departamento de Química, DCBI; ³Doctorado en Ciencias Biológicas, DCBS; Universidad Autónoma Metropolitana (UAM); ⁴Departamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría.
[*pgdm@xanum.uam.mx](mailto:pgdm@xanum.uam.mx)

RESUMEN

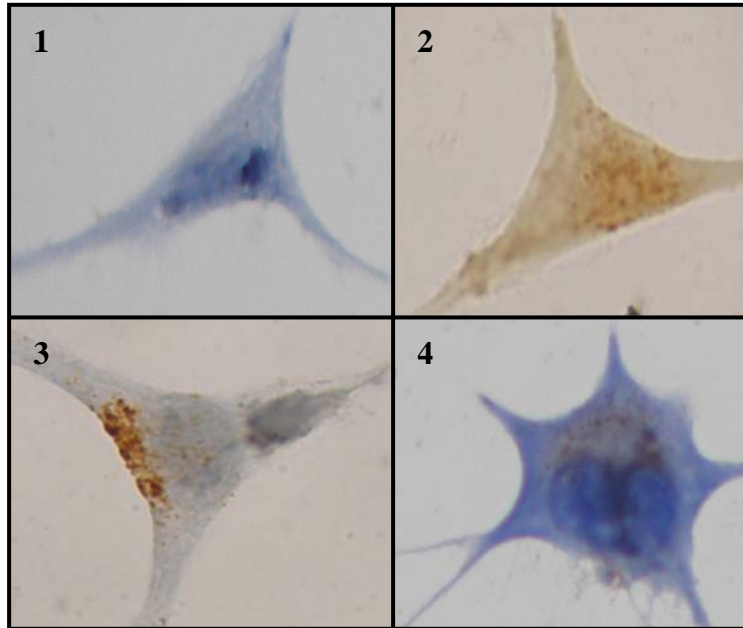
El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico, denominado HER-2 por sus siglas en inglés Human Epidermal growth factor Receptor-2, es una oncoproteína que se sobre expresa entre el 25% y el 30% de los carcinomas mamarios humanos invasivos y se asocia con pronósticos clínicos desfavorables [1]. HER-2 se encuentra disperso en la membrana de las células cancerosas, forma dímeros que activan señales intracelulares que inducen la proliferación celular, cuando se produce en cantidades excesivas las células proliferan sin control y a mayor velocidad que las células no cancerosas, contribuyendo con la aparición y la progresión del cáncer de mama [2]. Existen reportes contradictorios con respecto a la expresión del receptor HER-2 en la línea celular MCF-7, donde algunos investigadores las utilizan como control negativo [3], otros señalan su baja expresión [4] y pocos reportes que señalan que éste puede ser inducido [5].

Debido a que esta línea celular es empleada en estudios de microscopía de fuerza atómica (AFM) por nuestro grupo de investigación, se analizó su expresión y localización por medio de la técnica de inmunocitoquímica.

En el presente trabajo se utilizaron las líneas celulares de carcinoma mamario MCF-7 y MDA MB-231 (negativa para HER-2), donadas por el Dr. A. Zentella (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán). Las células se crecieron como se reporta previamente [6] con DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) conteniendo L-glutamina, antibióticos y suplementado con 10% de Suero de feto bovino Fetal (SBF) durante 24 horas, en una atmósfera de 95% de aire y 5% de CO₂ a 37°C, hasta una confluencia de 80%. Las células se incubaron con DMEM/SBF al 5% por 24 horas, se subcultivaron en laminillas con poli L-lisina por 48 horas hasta llegar a una confluencia del 50% y durante 24 horas en DMEM, conteniendo SBF (2.5%) tratado con carbón/dextrán. Las células se fijaron con etanol absoluto frío y para la inmunocitoquímica se utilizó un anticuerpo primario anti-HER-2 en concentración 1:100 por 30 minutos (Dako, Carpintería, CA), uno secundario marcado con peroxidasa (Biotin-Link, mouse/rabbit), se utilizó el sistema de detección Estreptavidina-biotina-peroxidasa (Dako), se visualizó mediante el cromógeno Diaminobencidina (DAB; Sigma, St Louis, MO), se contrastó con hematoxilina y las células se analizaron por microscopía óptica.

En las células MCF-7 se observó heterogeneidad con respecto a la expresión y la localización de HER-2, mientras que en algunas la expresión fue muy baja, casi negativa (figura 1), en otras fue alta, ocupando más del 50% de la superficie celular (figura 2). Con respecto a la localización, en las células positivas a HER-2 se presenta en la región perinuclear, pero no en forma homogénea, sino polarizada hacia uno de los extremos (figura 3). En algunos casos se observa internalización del receptor, ya que la marca es principalmente intracelular (figura 4). Estas diferencias de

expresión de HER-2 sugieren que existen mecanismos que regulan su expresión dependiendo de la fase del ciclo celular en la que se encuentran las células; por lo que se procedió a sincronizar las células por privación de suero. Las células MDA MB-231 no presentaron expresión de HER-2 en ninguna condición experimental.



Expresión del receptor HER-2 en células MCF-7, analizadas por inmunocitoquímica. (1). Mínima expresión. (2). Máxima expresión. (3). Expresión polarizada. (4). Expresión intracelular. Aumento 100 X

El análisis de los cambios en la expresión y localización del receptor HER-2 en la línea celular MCF-7 permitirán analizar con mayor precisión sus características a nivel nanométrico mediante el empleo de la AFM.

REFERENCIAS

- [1] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, et al. *Science*, 244 (1989) 707-12.
- [2] Hynes NE y Lane HA, *Nature Review Cancer*, 5 (2005) 341-54.
- [3] Cardoso F, Durbecq V, Laes JF, Badran B, Lagneaux L, Bex F, Desmedt C, Willard-Gallo K, Ross JS, Burny A, Piccart M, Sotiriou C, *Molecular Cancer Therapeutics*, 5 (2006) 3042-51.
- [4] Zhu W, Okollie B, Artemov D., *Cancer Biology and Therapy*, 6 (2007) 1960-6.
- [5] Lattrich C, Juhasz-Boess I, Ortmann O, Treeck O, *Oncology Reports* 19 (2008) 811-7.
- [6] Pérez-Palacios G, Santillán R, García-Becerra R, Borja-Cacho E, Larrea F, Damián-Matsumura P, González L, Lemus AE, *Journal of Endocrinology*, 190 (2006) 805-18.

a) **Tema:** CIENCIAS BIOLÓGICAS, MEDICINA Y FORENSE (Biología Celular)

b) **Coautores**

Alma Lilia Hernández-Valdez. Estudiante de la Licenciatura en Biología Experimental. DCBS, UAM-I. Av. San Rafael Atlixco No. 186, Col. Vicentina, Del. Iztapalapa, C.P. 09340. México, D.F., MÉXICO. *almalija@yahoo.com.mx*

M. en C. Melina Tapia Tapia. Estudiante del Doctorado en Biología Experimental. Laboratorio de Nanotecnología e Ingeniería Molecular, DCBI. UAM-I. Tel. +52 (55) 8502 4568. *melit1@yahoo.com*

M en BE Leticia González-Núñez. Estudiante del Doctorado en Biología Experimental. Departamento de Biología de la Reproducción, DCBS, UAM-I. Tel. +52 (55) 5804-4700 ext 2722. *gleti@yahoo.es*

M. en C. D. Ronell Bologna Molina. Estudiante de Doctorado en Ciencias Biológicas. Departamento de Atención a la Salud. UAM-X, Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, C. P. 04960, Coyoacán, México, D.F., MÉXICO. +52 (55) 5695-2916. *ronellbologna@hotmail.com*

M. en C. Francisco Javier García Vázquez. Químico B del Departamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur No.3700. Col. Insurgentes Cuicuilco. C.P.04530 México, D.F. MÉXICO. Tel: +52 (55) 10845515. *momoxco@yahoo.com*

Tec. Eduardo Farfán Morales. Histotecnólogo del Departamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría. Tel: +52 (55) 10845515. *edu_73@yahoo.com.mx*

Dra. Carmen Navarro Maldonado. Profesor-Investigador, titular C. Laboratorio de Reproducción Animal Asistida, Departamento de Biología de la Reproducción, DCBS. UAM-I. Tel.+52 (55) 5804-4706. *calanam38@hotmail.com*

Dr. Nikola Batina. Profesor-Investigador, titular C. Laboratorio de Nanotecnología e Ingeniería Molecular, Depto. de Química, UAM-I. Tel. +52 (55) 8502 4568, Fax: +52 (55) 5804-4666. *bani@xanum.uam.mx*

Dr. Pablo Damián-Matsumura. Profesor-Investigador, titular C. Laboratorio de Endocrinología Molecular, Departamento de Biología de la Reproducción, DCBS, UAM-I. Tel. +52 (55) 5804-4700 ext 2722. Fax: +52 (55) 5804-4930. *pgdm@xanum.uam.mx*

c) **Preferencia entre presentación oral o cartel: CARTEL**