

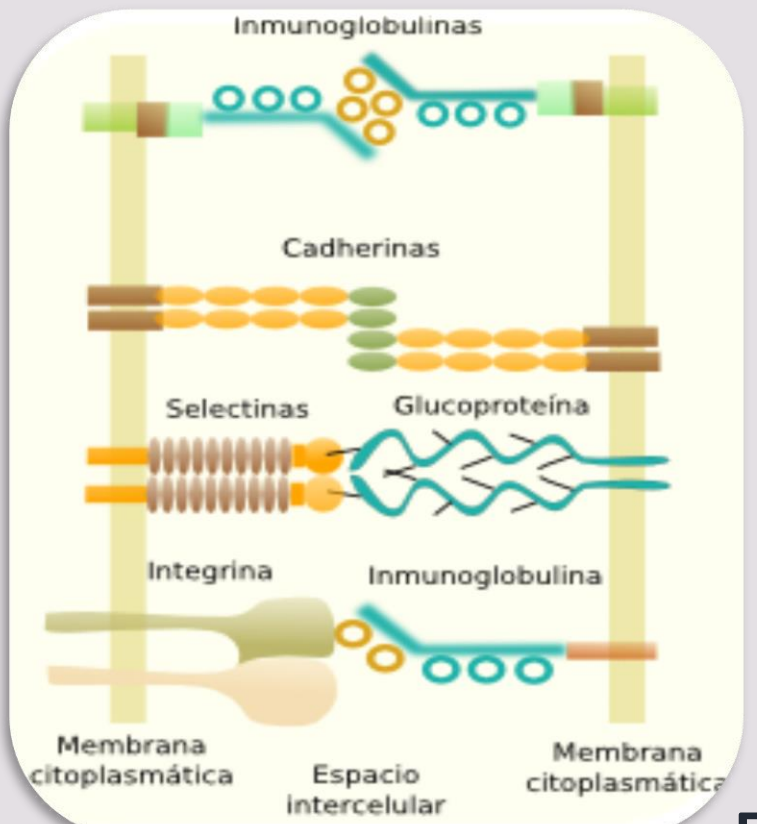


# IMPLICACION DE LAS INTEGRINAS $\alpha v \beta$ EN PATOLOGIAS TUMORALES HUMANAS

Autor: Claudia Schneegluth Martín

## MOLECULAS DE ADHESION CELULAR (CAM)

- Proteínas integrales de membrana.
- Median la unión intercelular.
- Facilitan la adhesión y comunicación entre células adyacentes y con la matriz extracelular (MEC).



## PRINCIPALES FAMILIAS (FIG 1)

- Inmunoglobulinas (Ig)
- Cadherinas
- Selectinas
- Integrinas

## LOCALIZACION DE INTEGRINAS

- Dos tipos de contactos célula-matriz:
- las adhesiones focales
  - los hemidesmosomas.

FIG 1.

## INTRODUCCION

En las células tumorales se activan varias vías de señalización

### IMPLICADOS EN

- la angiogénesis
- la metástasis tumoral
- la interacción entre las células y MEC

### AUMENTANDO

- la supervivencia celular
- su actividad migratoria
- su capacidad invasiva

Para ello son necesarios:

- factores de crecimiento
- moléculas de adhesión

## INTEGRINAS

- Son receptores heterodiméricos.
- Están formados por una subunidad  $\alpha$  y otra  $\beta$
- En humanos, hay 18 subunidades  $\alpha$  y 8 subunidades  $\beta$
- Se combinan para formar al menos 25 heterodímeros  $\alpha\beta$

## LIGANDOS

- Fibronectina
- Colágeno
- Laminina
- Vitronectina

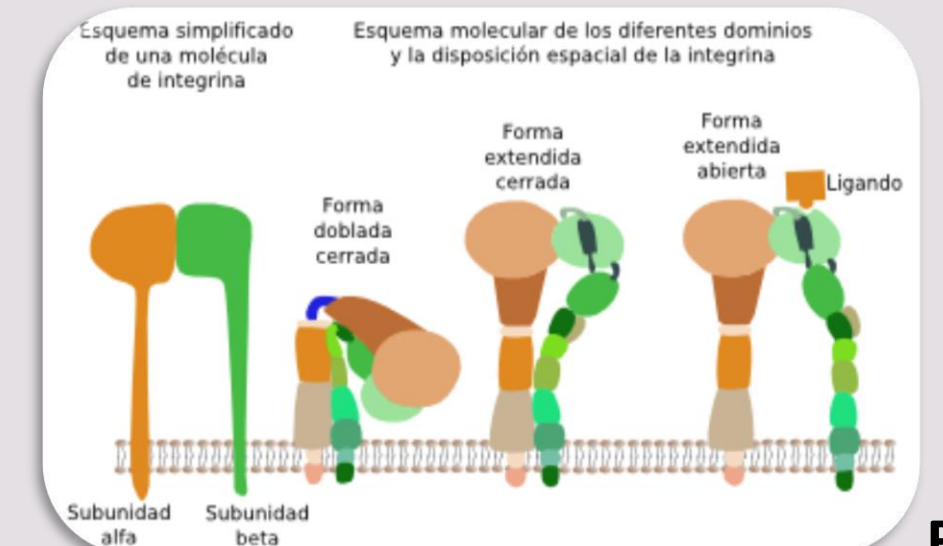


FIG 2.

## CONFORMACIONES (FIG 2)

- inactiva y doblada con baja afinidad por los ligandos de ECM
- extendida y preparada con cabeza cerrada y baja afinidad por ligandos
- extendida con cabeza abierta con alta afinidad por ligandos de ECM

## INTEGRINAS LIGADAS A MEC

Regulan diversas vías de señalización celular:

- Vía de las MAPKs
- Vía de PI3K-PKB/Akt
- Vía Rho-GTPasas

### MEDIANTE

- El reclutamiento y la activación de quinasas y mediadores de señalización:
- la quinasa de adhesión focal (FAK)
  - la quinasa ligada a integrinas (ILK)
  - las quinasas de la familia Src (SFK)

## ANTECEDENTES

### INTERFERIENDO EN:

LA MIGRACION CELULAR  
SUPERVIVENCIA CELULAR  
PROLIFERACION CELULAR

## INTEGRINAS NO LIGADAS

Desencadenan el anoikis (apoptosis debida a la ausencia de interacción célula-matriz).

### MEDIANTE

- alteración de las adherencias focales en el citoesqueleto de actina
- activación de señales pro-apoptóticas como p38 y la quinasa (JNK)
- activación del iniciador caspasa: CASP8

## OBJETIVOS

1. Conocer la implicación de las integrinas  $\alpha v \beta$  en la supervivencia celular y en el desarrollo de distintos tipos de cáncer.
2. Determinar la asociación entre patrones de expresión de integrinas  $\alpha v \beta$  en tumores primarios y la metástasis cerebral.
3. Revisar algunas de las terapias contra el cáncer dirigidas a las integrinas  $\alpha v \beta$ .

## METODOLOGIA

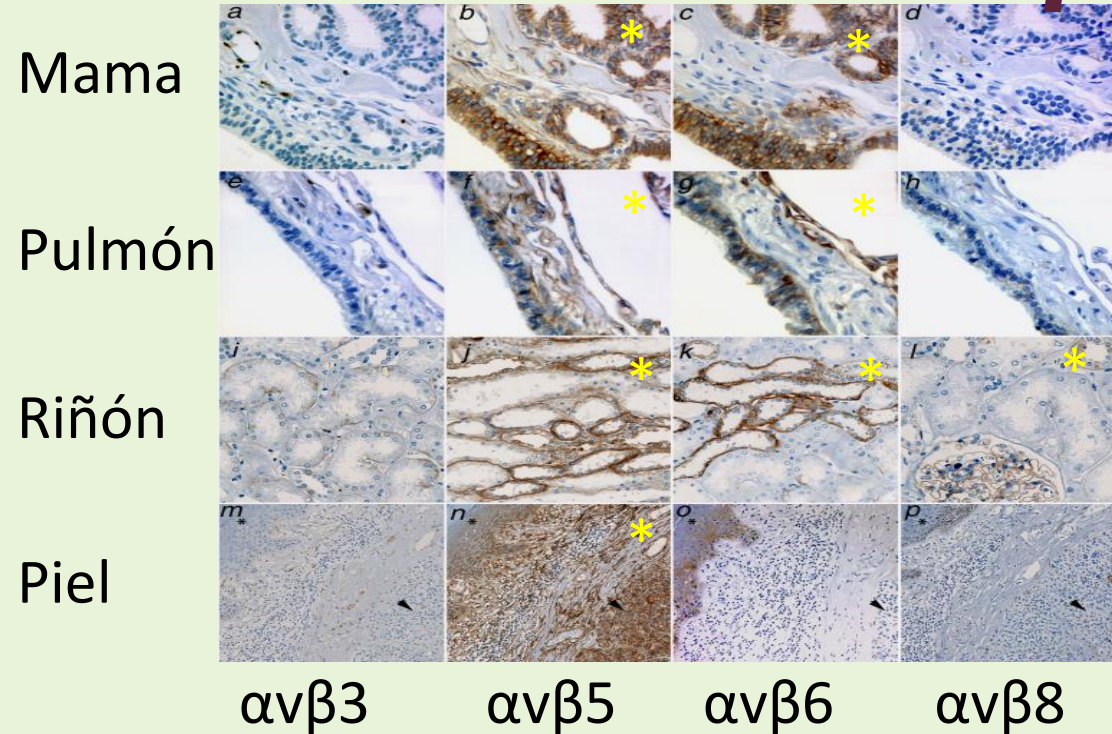
- Revisión bibliográfica de artículos científicos publicados durante los últimos años
- búsqueda en las bases de datos online de PubMed, MedLine y Elsevier
- identificación de artículos relacionados con integrinas y patologías tumorales humanas

Se centra en el papel de las integrinas  $\alpha v \beta$  en la metástasis cerebral la expresión de las integrinas  $\alpha v \beta 3$ ,  $\alpha v \beta 5$ ,  $\alpha v \beta 6$  y  $\alpha v \beta 8$  en tumores malignos primarios y metástasis en el cerebro de carcinomas mamarios, pulmonares y renales y melanoma maligno.

## RESULTADOS

**BASADOS EN:** el análisis de la tinción de las integrinas  $\alpha v \beta$  ( $\alpha v \beta 3$ ,  $\alpha v \beta 5$ ,  $\alpha v \beta 6$ ,  $\alpha v \beta 8$ ) de la inmunohistoquímica realizada con nuevos anticuerpos monoclonales en biopsias de cáncer de mama (FIG4), cáncer de pulmón (FIG56), cáncer de células renales (FIG6), melanoma maligno (FIG7) y sus respectivas metástasis cerebrales.

### TEJIDO NO NEOPLASICO



Algunas de estas integrinas se expresan normalmente en algunos tejidos adultos sanos

FIG 3. Inmunohistoquímica de tejidos no neoplásicos de mama, pulmón, riñón y piel.

### INCREMENTO DE LA EXPRESION DE LAS INTEGRINAS $\alpha v \beta$ EN METASTASIS EN RELACION A LOS TUMORES PRIMARIOS

	CM	CPCNP	MM	CCR
$\alpha v \beta 3$	Significativo (p<0.0001)	Significativo (p<0.05)	Significativo (p<0.001)	Significativo (p<0.0001)
$\alpha v \beta 5$	Sin diferencias significativas	Significativo (p<0.05)	Significativo (p<0.05)	Sin diferencias significativas
$\alpha v \beta 6$	Significativo (p<0.001)	Sin diferencias significativas	Sin datos	Sin diferencias significativas
$\alpha v \beta 8$	Significativo (p<0.0001)	Significativo (p<0.01)	Sin diferencias significativas	Significativo (p<0.0001)

### RELACION ENTRE LA EXPRESION DE INTEGRINAS $\alpha v \beta$ Y LA METASTASIS

La incidencia y el número de formación de metástasis cerebrales se correlaciona positivamente ( $R^2 = 0,81$ ) con el nivel de expresión celular de integrinas  $\alpha v \beta$ .

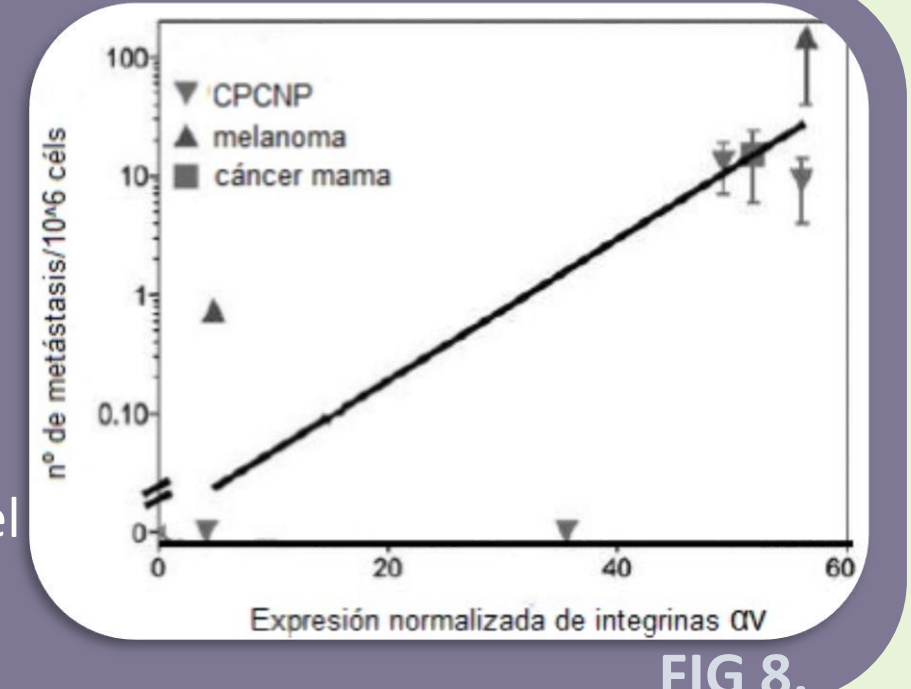


FIG 8.

Tabla 1. Incremento en la expresión de las integrinas  $\alpha v \beta$  en metástasis cerebrales con respecto a la expresión en tumores primarios de cáncer de mama (CM), cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), melanoma maligno (MM) y cáncer de células renales (CCR).

### CANCER DE MAMA

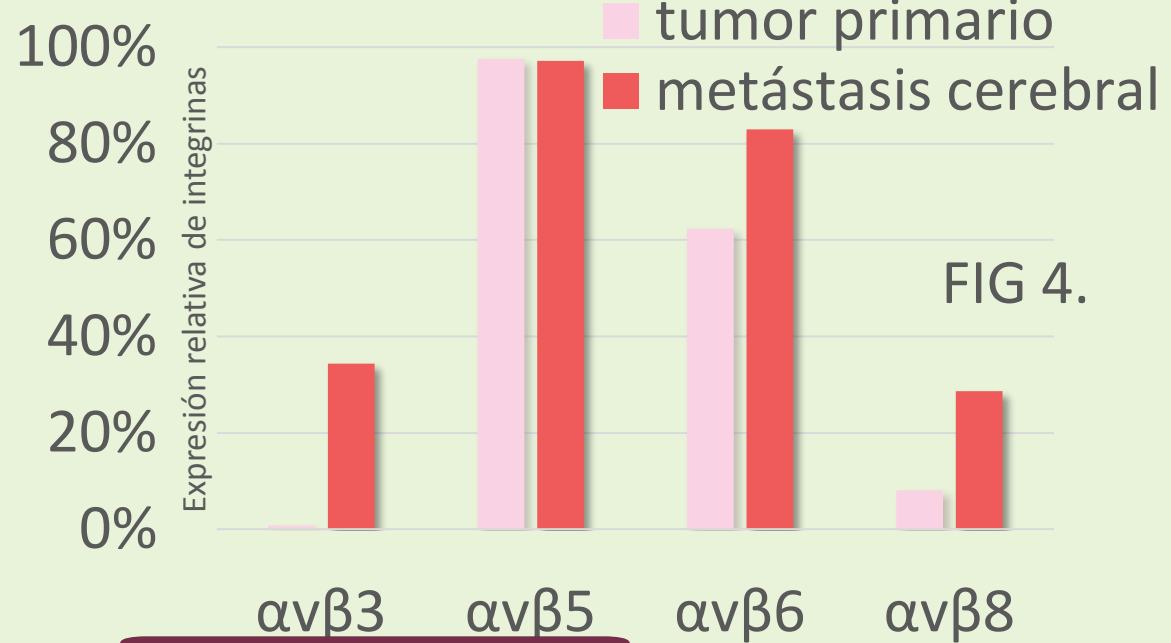


FIG 4.

### CANCER DE PULMON

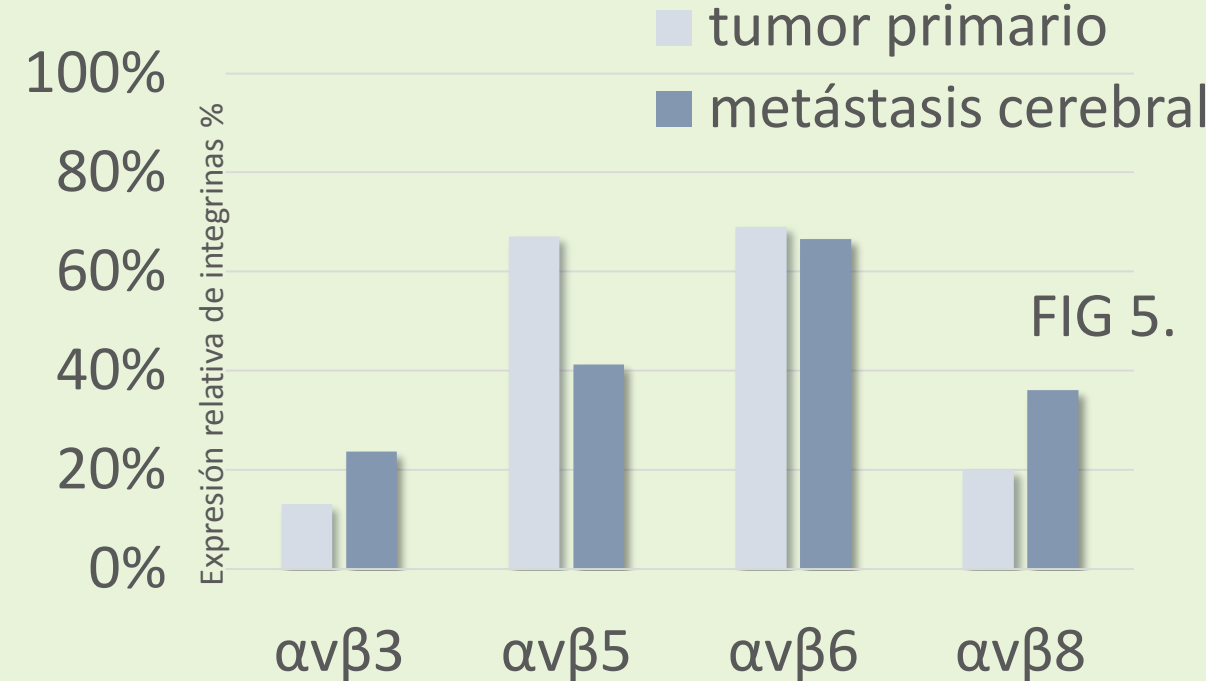


FIG 5.

### MELANOMA MALIGNO

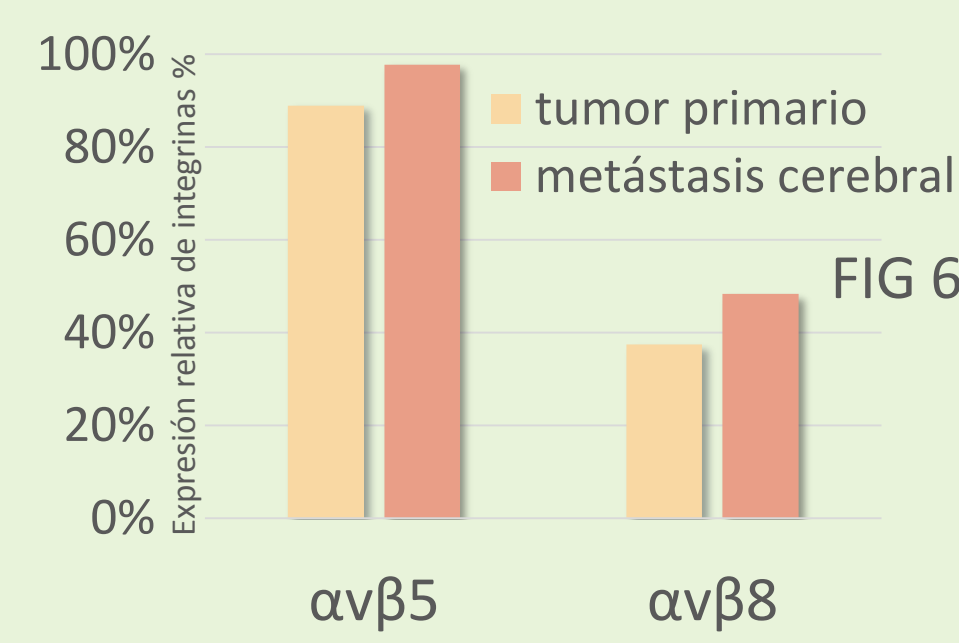


FIG 6.

### CANCER RENAL

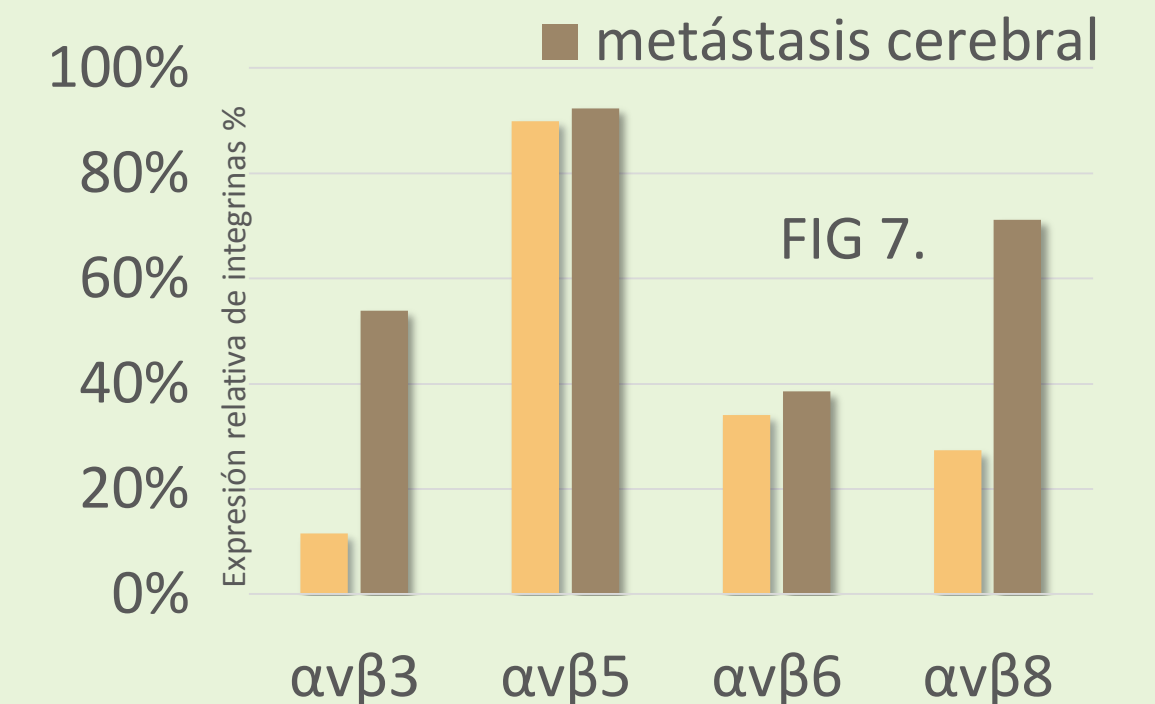


FIG 7.

## DISCUSION

- ↑ Expresión de  $\alpha v \beta 3$  en células tumorales (CTs):
- mejor migración transendotelial
- producción de MMP-2 → Alto potencial metastásico

- ↑ Expresión de  $\alpha v \beta 6$  en CTs:
- aumenta la invasividad de las CTs
- induce resistencia a anoikis
- regula la expresión de metaloproteasas de matriz (MMP)
- estimula la vía de AKT

- ↑ Expresión de  $\alpha v \beta 8$  en CTs:
- mejor funcionalidad del endotelio angiogénico
- confirmando su papel prometastásico
- señalización de TGF- $\beta$  y en el desarrollo vascular

Los inhibidores de  $\alpha v$

### TERAPIA

Ensayos clínicos

- potenciales opciones terapéuticas en pacientes con metástasis cerebrales
- potenciales indicadores de pronóstico en diferentes tipos de cáncer
- Fase III en glioblastoma con el antagonista de integrinas  $\alpha v \beta 3$  y  $\alpha v \beta 5$ : cilengitide
- Fase I en CPCNP en estadio III

## CONCLUSION

### Expresión

- Existe correlación entre la expresión de las integrinas  $\alpha v \beta$  y la incidencia y número de metástasis cerebrales
- Las células que expresan altos niveles de expresión muestran mayor tasa de migración

### Función

Las integrinas  $\alpha v \beta$  juegan un papel crucial en la adhesión a la vasculatura cerebral y en el desarrollo de nuevos tumores cerebrales al controlar la proliferación y la supervivencia celular

### Futuro

El avance en el conocimiento de las propiedades y funciones de las integrinas  $\alpha v \beta$  en el desarrollo de las metástasis contribuye a la investigación de nuevas terapias contra el cáncer basadas en antagonistas de estas integrinas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cooper, G. and Hausman, R. (2008). La célula. 7th ed. Madrid: Marbán, p.584/630
2. Ata, R. and Antonescu, C. (2017). Integrins and Cell Metabolism: An Intimate Relationship Impacting Cancer. International Journal of Molecular Sciences, 18(1), p.189.
3. Desgrosellier, J. and Chersesh, D. (2010). Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. Nature Reviews Cancer, 10(1), pp.9-22.
4. Weis, S. and Chersesh, D. (2011).  $\alpha v$  Integrins in Angiogenesis and Cancer. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 1(1), pp.a006478-a006478.
5. Jeffrey Wu, Y.; A. Pagel, M.; I. Muldoon, L.; Fu, R. and A. Neuwelt, E. (2017). High  $\alpha v$  Integrin Level of Cancer Cells Is Associated with Development of Brain Metastasis in Athymic Rats. Anticancer Research, 37(8).
6. Vogetseder, A.; Thies, S.; Ingold, B.; Roth, P.; Weller, M.; Schraml, P.; et al. (2013).  $\alpha v$ -Integrin isoform expression in primary human tumors and brain metastases. International Journal of Cancer, 133(10), pp.2362-2371.
7. Massabeau, C.; Khalifa, J.; Filleron, T.; Modesto, A.; Bigay-Gamé, L.; Plat, G. and Dierickx, L. (2017). Continuous Infusion of Cilengitide Plus Chemoradiotherapy for Patients With Stage III Non-Small-cell Lung Cancer: A Phase I Study. Clinical Lung Cancer, S1525-7304(17), pp.30314-5.