

PATRÓN DE EXPRESIÓN DE CANALES DE POTASIO DEL DOMINIO DE 2 POROS TASK1, TASK3 Y TRESK EN CARCINOMAS Y DISPLASIAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS PROVENIENTES DE CAVIDAD BUCAL

AUTORES: Walther D Zavala¹, Mabel R Foscolo², Patricia E Kunda³, Eugenia Caram⁴, Laura M Garcia⁵, Cristian G Acosta²

1. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina
2. Instituto de Histología y Embriología de Mendoza "Dr. M. Burgos" (IHEM-CONICET), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina
3. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Córdoba, Argentina
4. Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina
5. Facultad Odontología, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

Resumen

El carcinoma espinocelular es la variedad clínica y anatomopatológica más habitual en cavidad bucal. En muchos casos este tipo de anomalía comienza como cambios displásicos que evolucionan hasta sufrir transformación maligna. Al no existir marcadores específicos que puedan predecir la evolución o la respuesta al tratamiento, es que se realiza este trabajo cuyo objetivo es estudiar la expresión de los canales de potasio de fuga de 2 poros TASK1, TASK3 y TRESK en carcinomas de células escamosas provenientes de cavidad bucal.

Se estudiaron 6 muestras del banco del laboratorio de anatomía patológica de la Facultad de Odontología UNCuyo. Realizamos triple inmunomarcación de fluorescencia para TASK1, TASK3 y TRESK, β -tubulina III (β -tub3) y DAPI en tejido normal y canceroso.

Encontramos que la expresión de TASK3 estaba significativamente aumentada, mientras que la expresión de TASK1 y TRESK estaba significativamente disminuida en los cánceres espinocelulares avanzados y poco diferenciados de la cavidad oral (OSCC en ingles). Además, hubo correlación positiva y significativa entre los canales y β -Tub3, un indicador de resistencia a taxanos asociado a pobre pronóstico. Dado su rol en otros tipos de cáncer, TASK1, TASK3 y TRESK pueden ser potenciales herramientas de pronóstico así como blancos terapéuticos para tratar OSCC.

Introducción y objetivos: El 90 % de los carcinomas de cabeza y cuello se localizan en cavidad oral y orofaringe, siendo la forma espinocelular (Oral Squamous Cell Carcinoma or OSCC) la más frecuente. A pesar de los avances terapéuticos, los porcentajes de morbilidad y mortalidad de OSCC no han mejorado significativamente durante los últimos 30 años. Los porcentajes de morbilidad y mortalidad en los hombres son 6.6 / 100,000 y 3.1 / 100,000 respectivamente, mientras que en las mujeres los mismos porcentajes son 2.9 / 100,000 y 1.4 / 100,000.

Dentro de las nuevas entidades moleculares recientemente involucradas en la genesis y propagacion de las células cancerosas, encontramos los canales iónicos, y dentro de estos a los canales de potasio. Se ha propuesto que dichos canales promueven la proliferación de células cancerosas y la ocurrencia de metástasis. Esto es porque estos canales regulan el potencial eléctrico de la membrana plasmática y también el volumen celular, ambos factores claves en la regulación del ciclo celular. En este trabajo, investigamos el patrón de expresión de tres canales de potasio de la familia de los canales de fuga de dos poros (llamados K2Ps): TASK1, TASK3 y TRESK en el carcinoma oral de células escamosas (OSCC), el tumor maligno oral más común. Es de notar que TASK1 y TASK3 han sido descritos como importantes en una variedad de cánceres sólidos, principalmente el epitelial de ovario y el de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Sobre TRESK virtualmente no hay reportes en relación a tumores.

El objetivo final del estudio es identificar nuevas dianas terapéuticas potenciales para tratar el OSCC avanzado.

Materiales y métodos: Estudiamos la expresión de TASK1, TASK3 y TRESK en muestras humanas de SCC de origen oral. Llevamos a cabo inmunohistoquímica de

triple fluorescencia utilizando anticuerpos validados para estudiar el patrón de distribución y expresión de TASK1, TASK3 y TRESK en tejido normal versus tejido canceroso. También examinamos la expresión de β -tubulina III (β -tub3) y su correlación con los niveles de expresión de los K2P. Debemos mencionar que β -tub3 es un marcador asociado con la resistencia a la quimioterapia basada en taxanos y que indica un mal pronóstico del paciente.. La inmunohistoquímica en muestras de SCC humano se realizó de acuerdo con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). El estudio retrospectivo se limitó a muestras anónimas obtenidas del Banco de Tejidos de la Facultad de Odontología (ONU de Cuyo). Aunque el estudio se realizó de forma anónima, obtuvimos el consentimiento informado de los pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Odontología (CUY 0040112/2018 y 102/2018 CD).

Resultados: Descubrimos que TASK3 estaba significativamente regulado hacia arriba (Figura 3 y 4C), mientras que TASK1 (Figura 1 y 4A) y TRESK (Figura 2 y 4B) estaban regulados significativamente hacia abajo en OSCC avanzado y poco diferenciado. Además, el OSCC humano mostró un aumento significativo en la expresión de β -tub3, mientras que el tejido normal y también 2 displasias que examinamos (no mostradas) tenían niveles muy bajos de esta proteína. Curiosamente, en OSCC (pero no en el tejido normal) la expresión de β -tub3 se correlacionó positiva y significativamente con las expresiones de TASK3 y TRESK, pero no de TASK1 (Figura 4, D-F).

Conclusión: Los cambios en la expresión y la co-localización con un marcador de resistencia a taxanos como β -tub3 convierten a TASK1, TASK3 y TRESK en herramientas de pronóstico potencialmente nuevas y posiblemente nuevos blancos terapéuticos para OSCC.

BIBLIOGRAFIA

Baatenburg de Jong, R. Jet al., (2001). Prediction of survival in patients with head and neck cancer. *Head & Neck*, 23(9), 718–724.

Mehrotra R, Yadav S.(2006).Oral squamous cell carcinoma: etiology, pathogenesis and prognostic value of genomic alterations. *Indian J Cancer*. Apr-Jun; 43(2):60-6.

Zavala, W. D., Foscolo, M. R., Kunda, P. E., Cavicchia, J. C., & Acosta, C. G. (2019). Changes in the expression of the potassium channels TASK1, TASK3 and TREK1 in a rat model of oral squamous cell carcinoma and their relation to malignancy. *Archives of oral biology*, 100, 75–85. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.02.007>