

## Efecto anticancerígeno *in vitro* de los siRNA ErbB2, IGF-1R y ITGB1 en células de cáncer de mama HER-2 positivo

Rodrigo Vázquez Briones<sup>a</sup>, Mónica A. Ramírez-Cabrera<sup>a</sup>, Isafías Balderas-Rentería<sup>a</sup>, Eder U. Arredondo-Espinoza<sup>a\*</sup>.

<sup>a</sup>Laboratorio de Ingeniería Genética y Genómica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León.

e. mail: eder.arredondosp@uanl.edu.mx

**Palabras Clave:** cáncer de mama, HER-2, siRNA, terapia antisentido.

### Introducción

El oncogén ErbB2 codifica al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2) y su activación se asocia a la proliferación celular incrementada, movilidad celular, metástasis, angiogénesis, disminución de apoptosis y presenta un mal pronóstico. Cerca del 30% de los casos de cáncer de mama son asociados con la sobreexpresión de HER-2. HER-2 puede interactuar con otros receptores como IGF-1R y la integrina  $\beta 1$ , ocasionando la activación de diversas vías de señalización promoviendo la proliferación celular<sup>1</sup>.

La terapia actual contra el cáncer de mama HER-2 positivo presenta diversos inconvenientes como la resistencia del tumor al tratamiento y efectos adversos, por lo tanto, se buscan otras alternativas. La terapia con RNA's interferentes cortos (siRNA's) es específica, se utilizan bajas concentraciones y tiene silenciamiento efectivo. Su mecanismo de acción es la unión de la cadena antisentido al RNAm diana mediante el complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC) el cual evita que se lleve a cabo la traducción<sup>2</sup>. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto anticancerígeno de tres siRNA's dirigidos a los genes ErbB2, IGF-1R e integrina  $\beta 1$  involucrados en la proliferación del cáncer de mama HER-2 positivo.

### Metodología

Se incubaron  $5 \times 10^3$  células por pocillo en placas de 96 por 24 h a una temperatura de 37°C en una atmósfera de 5% CO<sub>2</sub> de las líneas celulares SK-BR-3, HCC1954 y MCF-7. Pasado el tiempo se realizó la transfección con Lipofectamina 2000 de los siRNA's ErbB2, IGF-1R, ITGB1 y la mezcla de estos a la concentración de 20 nM. Las células tratadas se incubaron de 24 a 96 h en las mismas condiciones, posteriormente se colocó el reactivo WST-1 al 10% y se incubó por dos h a las condiciones anteriormente mencionadas, para después hacer la lectura en un lector de microplacas ELISA a 450 nm. Como control negativo se utilizaron células sin tratamiento. Las células MCF-7 se usaron como control

por la poca expresión de HER-2. Se realizaron tres ensayos independientes y cada uno por triplicado.

### Resultados y Discusión

En la figura 1 se muestran los resultados obtenidos. El siRNA ErbB2 mostró inhibir la proliferación celular en las células SK-BR-3 (48 h: 21.3%; 72 h: 32.9%), otros autores han reportado efectos similares de siRNA's sintéticos que tiene como diana al gen ErbB2 en otras líneas celulares<sup>2,3</sup>. Los siRNA's de IGF-1R, ITGB1 no mostraron inhibir la proliferación celular, esto puede ser debido a que dichos receptores no tienen un papel predominante en la proliferación celular<sup>1</sup>. En las células control MCF-7 no se presentó inhibición de la proliferación debido a la baja expresión de HER-2 en estas células, dando evidencia de la selectividad del siRNA-ErbB2<sup>2</sup>. En HCC1954 no se observó inhibición, esto puede ser debido a la presencia de mutaciones en la secuencia diana<sup>4</sup>. Se requieren de ensayos de expresión génica para comprobar lo observado en las pruebas de proliferación celular.

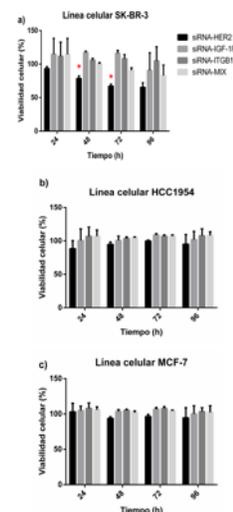


Figura 1. Resultados de actividad anticancerígena de los siRNA's: a) SK-BR-3; b) HCC1954 y c) MCF-7 (valor de  $p < 0.05$ ).

### Conclusiones

El siRNA-ErbB2 inhibe la proliferación celular en las células SK-BR-3 de manera selectiva ya que en las células control MCF-7 no presentó inhibición de la proliferación.

**Referencias:**

1. Dittrich, A.; Gautrey, H.; Browell, D.; Tyson-Capper, A. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. **2014**. 19. 253-270.
2. Choudhury, A.; Charo, J.; Parapuram, S.; Hunt, R.; Hunt, D.; Seliger, B.; Kiessling, R. *Int J Cancer*. **2004**. 108. 71-77.
3. Gu, S.; Hu, Z.; Ngamcherdtrakul, W.; Castro, D.; Morry, J.; Reda, M.; Gray, J.; Yantasee, W. *Oncotarget*. **2015**. 7. 14727- 14741.
4. Olsson, E.; Winter, C.; George, A.; Chen, Y.; Törngren, T.; Bendahl, P.; Borg, Å.; Gruvberger-Saal, S.; Saal, L. *PLoS ONE*. **2015**. 10. 1-20.