



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas

Evaluación de la vía antitumoral asociada a la activación de Toll-like Receptor 3 (TLR-3) y la expresión del receptor del ácido retinoico beta (RAR β) en células madre de próstata transformadas por exposición a arsenito de sodio

Tesis
Para obtener el grado de
Doctor en Ciencias Farmacobiológicas

Presenta:
M.C. Ildemar Alvarado Morales

Comité Tutorial

Directora: Dra. Claudia Escudero Lourdes

Tutor: Dra. Catalina Arenas Huertero

Tutor: Dra. Vanesa Olivares Illana

Tutor: Dra. Ruth Elena Soria Guerra

Asesor externo: Dr. Erik Tokar

“El programa de Maestría o Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACyT, registro 003383, en el Nivel 291236.

Número de registro de la beca otorgada por CONACyT: 595473



Evaluación de la vía antitumoral asociada a la activación de Toll-like Receptor 3 (TLR-3) y la expresión del receptor del ácido retinoico beta (RAR β) en células madre de próstata transformadas por exposición a arsenito de sodio. by Ildemar Alvarado Morales is licensed under a [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Integrantes del Jurado para el examen profesional

Presidenta Dra. Catalina Arenas Huertero _____

Sinodal Dra. Vanesa Olivares Illana _____

Sinodal Dra. Ruth Elena Soria Guerra _____

Sinodal Dra. Claudia Escudero Lourdes _____

Sinodal Externo Dr. Cesar Enrique Rivas Santiago _____

San Luis Potosí, S.L.P.
Agosto 09, 2016

**Comité Académico del Posgrado
En Ciencias Farmacobiológicas
Facultad de Ciencias Químicas / UASLP
Presente._**

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por el alumno de Doctorado Ildemar Alvarado Morales, titulada “Evaluación de la vía antitumoral asociada a la activación de Toll-like Receptor 3 (TLR-3) y la expresión del receptor del ácido retinoico beta (RAR β) en células madre de próstata transformadas por exposición a arsenito de sodio”, ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para dar inicio a los trámites correspondientes para su titulación, la cual tendrá lugar el próximo día 19 de noviembre a las 9:00 hrs. en la sala audiovisual de la Facultad.

ATENTAMENTE

Dra. Claudia Escudero Lourdes
Director de Tesis

Dra. Catalina Arenas Huertero
Asesor

Dra. Vanessa Olivares Illana
Asesor

Dra. Ruth Soria Guerra
Asesor

Dr. Erick Tokar
Asesor externo

Agradecimientos:

Desde mi mas profundo pensar, me gustaría agradecer primero a la Dra. Claudia Escudero, por siempre representar una guía invaluable para todo este proyecto. Ha fungido como una mentora imprescindible en toda mi formación, además de contar con ella como amiga y muchas veces para decirle mis problemas. También a la Dra. Vanesa Olivares, pieza fundamental en el desarrollo de este trabajo, por sus consejos y comentarios. La Dra. Catalina Arenas, quien me ayudó a comprender diferentes cuestiones referentes a este proyecto. A la Dra. Ruth Soria, quien siempre tuvo comentarios acertados para la realización de este trabajo. También al Dr. Tokar, quien siempre me orientó en las diferentes partes de este proyecto. Tampoco puedo olvidar a la Dra. Elizabeth Reynaga, quien me enseñó muchas cosas para este proyecto, así como a diferentes compañeros que han pasado por el laboratorio.

También quiero agradecer a la Dra. Esther Layseca por su colaboración y disposición en ayudar a este proyecto.

Agradecer a muchos de los amigos que ya conocía y a muchos otros que casi acabo de conocer, que siempre me ayudaron y me dieron ánimos en este periodo de mi vida.

A mis dos padres Aeropajita Morales Carmen y Pedro Alvarado Melendrez y a mi hermana Ana María Alvarado Morales, que siempre han representado un lugar seguro donde puedo ir a recargar energías. Los amo siempre.

La Universidad Autónoma de San Luis y a la Facultad de Ciencias Químicas, la cual con todo su personal, tanto de investigación como administrativo, siempre han sido de lo mejor que he conocido y siempre me han ayudado mucho.

Y a todos los que de una forma directa o indirecta, voluntaria o involuntariamente me he cruzado en el camino, que han hecho que esta parte de mi vida haya sido feliz.

“Evaluación de la vía antitumoral asociada a la activación de Toll-like Receptor 3 (TLR-3) y la expresión del receptor del ácido retinoico beta (RAR β) en células madre de próstata transformadas por exposición a arsenito de sodio”

Resumen

Introducción. El cáncer de próstata (CaP) es la segunda causa de muerte anual por cáncer en el mundo; la exposición a arsénico inorgánico (iAs) es reconocido como un factor de riesgo (1). Un enfoque para tratar el CaP implica el uso del agonista sintético de TLR3: Ácido Poliinosínico:policitidílico (PIC), que al interactuar con su receptor promueve una respuesta proinflamatoria por la vía de TRIF, así como la inducción de apoptosis en células cancerosas (2). Este tratamiento se emplea en combinación con un retinoide (3), como lo puede ser el ácido 9-cis retinoico (9cRA) que interactúa con el receptor de ácido retinoico beta (RAR β) y con el receptor x de retinoides (RXR) para translocar al núcleo e inducir la expresión de genes asociados a diferenciación celular (4). Dicha combinación induce ambas respuestas en células madre prostáticas (SC) y potencialmente pueden ser empleadas como terapia antineoplásica concomitante (5). Las células epiteliales y células madre transformadas por iAs (CAsE-PE y As-CSC) muestran una desregulación en la vía antitumoral asociada a TLR3. Por lo tanto, la exposición a la combinación PIC + 9cRA no es capaz de activar dicha vía e inducir diferenciación ni la apoptosis.

Objetivo. Evaluar las modificaciones en la vía antitumoral mediada por TLR3 asociada a la combinación de PIC y 9cRA en células epiteliales y célula madre transformadas con iAs (As-CSC y CAsE-PE).

Material y métodos. Evaluamos la expresión de TLR3, miRNAs, DNMTs, RAR β y de marcadores de diferenciación celular en As-CSC y en CAsE-PE. Esto mediante técnicas de Western blot, PCR en tiempo real para mRNA y microARN.

Resultados y discusión. Tanto As-CSC como CAsE-PE mostraron una menor expresión basal de TLR3 y RAR β , pero mayor expresión de marcadores de células madre cancerosas (CD44, CD133 y SOX2) en comparación con las líneas celulares de control no malignas WPE-Stem y RWPE, respectivamente. Como era de esperar, la exposición a PIC+9cRA, no mostró activación de la expresión de los intermediarios de la vía antitumoral, pese a ello CAsE-PE mostró una disminución significativa en la expresión relativa de CD44, CD133 y SOX2.

Conclusión. Estos resultados sugieren fuertemente que iAs pueden alterar la vía antitumoral TLR3 en las madre prostáticas y parcialmente en las células epiteliales prostáticas. Por lo tanto, los pacientes con CaP expuestos a iAs pueden no responder a esta estrategia terapéutica.

Palabras clave: TLR3, RAR β , Cáncer de próstata, Ácido retinoico, Poly (I:C), PIC, Arsénico.

Referencias.

1. Tokar, Qu W, Waalkes MP. Arsenic , Stem Cells , and the Developmental Basis of Adult Cancer. 2017;120(September):192–203.
2. Adams S. Toll-like receptor agonists in cancer therapy. Immunotherapy. 2009;1(6):949–64.
3. Modarai SR, Gupta A, Opdenaker LM, Kowash R, Masters G, Viswanathan V, et al. The anti-cancer effect of retinoic acid signaling in CRC occurs via decreased growth of ALDH+ colon cancer stem cells and increased

differentiation of stem cells. *Oncotarget*. 2018;9(78):34658–69.

4. Connolly RM, Nguyen NK, Sukumar S. Molecular pathways: Current role and future directions of the retinoic acid pathway in cancer prevention and treatment. *Clin Cancer Res*. 2013;19(7):1651–959.
5. DeCicco KL, Youngdahl JD, Catharine Ross A. All-trans-retinoic acid and polyribonucleosinic: Polyribocytidylic acid in combination potentiate specific antibody production and cell-mediated immunity. *Immunology*. 2001;104(3):341–8.