

Expresión del receptor a histamina H4 en líneas celulares de cáncer de mama

Expression of the H4 histamine receptor in breast cancer cell lines

Melisa B. Nicoud, Vanina A. Medina

Fronteras en Medicina 2020;15(2):114-115. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202002/0114-0115>

El cáncer de mama es la neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia y la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer en mujeres de todo el mundo. Tanto su incidencia como su mortalidad continúan progresivamente en aumento. El cáncer de mama abarca una amplia heterogeneidad de subtipos con diferentes características clínicas. Entre ellos, el cáncer de mama triple negativo (CMTN), que carece de la expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), se caracteriza por ser el de peor pronóstico. El CMTN representa entre el 15-20% de los carcinomas de mama y es el subtipo más agresivo, con un alto potencial proliferativo y metastásico a la vez que carece de terapias dirigidas¹.

La histamina es una amina biogénica y es uno de los mediadores biológicos más generales de mamíferos. Presenta numerosas funciones fisiológicas y fisiopatológicas, que ejerce a través de la activación de 4 subtipos diferentes de receptores H1, H2, H3 y H4 (RH1, RH2, RH3, RH4). Se ha demostrado que la histamina juega un papel crítico en procesos fisiológicos de la glándula mamaria^{2,3}.

Los receptores a histamina se encuentran presentes en células y tumores humanos como también en tumores desarrollados en modelos animales. El RH4, último

miembro descubierto de esta familia de receptores, está presente principalmente en las células del sistema inmune, y juega un papel importante en enfermedades inflamatorias, prurito, alergias y otros trastornos inmunológicos³. Recientemente se demostró que el RH4 juega un rol crucial en los procesos asociados a la progresión tumoral en la mayoría de los cánceres^{2,4,5}.

En lo que respecta al cáncer de mama, fuimos los primeros en demostrar la presencia del RH4, no solo en líneas celulares sino también en lesiones benignas y malignas del tejido mamario humano^{6,7}. Estudios *in vitro* e *in vivo* en diferentes modelos experimentales de cáncer de mama llevados a cabo en nuestro laboratorio demostraron que el RH4 modula la proliferación, el desarrollo y la progresión tumoral, lo cual lo convierte en un potencial blanco terapéutico para el tratamiento del CMTN^{5,8}.

Demostramos que la histamina modula la proliferación de las células de CMTN MDA-MB-231 y que lo hace en forma dosis dependiente. Sin embargo, no modifica la proliferación de las células no tumorigénicas HBL-100^{6,7}. Asimismo, demostramos que las líneas celulares tumorales mamarias MDA-MB-231 y MCF-7 presentan una expresión funcional del RH4 (**Figura 1**) y que a través de su activación la histamina inhibe la proliferación celular produciendo apoptosis y senescencia celular. Las respuestas se bloquearon con antagonistas del RH4 y en células con expresión disminuida del RH4 por medio de la metodología de ARN pequeño de interferencia (siRNA), confirmando el papel clave del RH4 en la proliferación del cáncer mamario^{2,8}.

Los estudios histológicos demostraron que los tumores desarrollados con las células MDA-MB-231 en ratones inmunodeficientes corresponden a un adenocarcinoma indiferenciado altamente invasivo que evidencia expresión del RH4 (**Figura 2**). Agonistas farmacológicos del RH4 producen un efecto antitumoral en este modelo⁸. Estos resultados demuestran que el RH4 exhibe un pa-

Laboratorio de Biología Tumoral e Inflamación. Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED-UCA-CONICET). Rep. Argentina.

Correspondencia: Melisa B. Nicoud. Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED-UCA-CONICET). Av. Alicia Moreau de Justo 1600, 3er piso. C1107AFF CABA. Rep. Argentina.
mbnicoud@gmail.com

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 10/10/2019 | Aceptado: 21/12/2019



Figura 1. Expresión de RH4 en las células de CMTN MDA-MB-231 por inmunofluorescencia. Se utilizaron anticuerpos específicos anti-RH4 (tinción verde) y los núcleos se tiñeron con bromuro de etidio (tinción roja). La fluorescencia se visualizó por microscopía confocal. Las microfotografías se tomaron a un aumento de 600x. Barra de escala: 20 μ m.

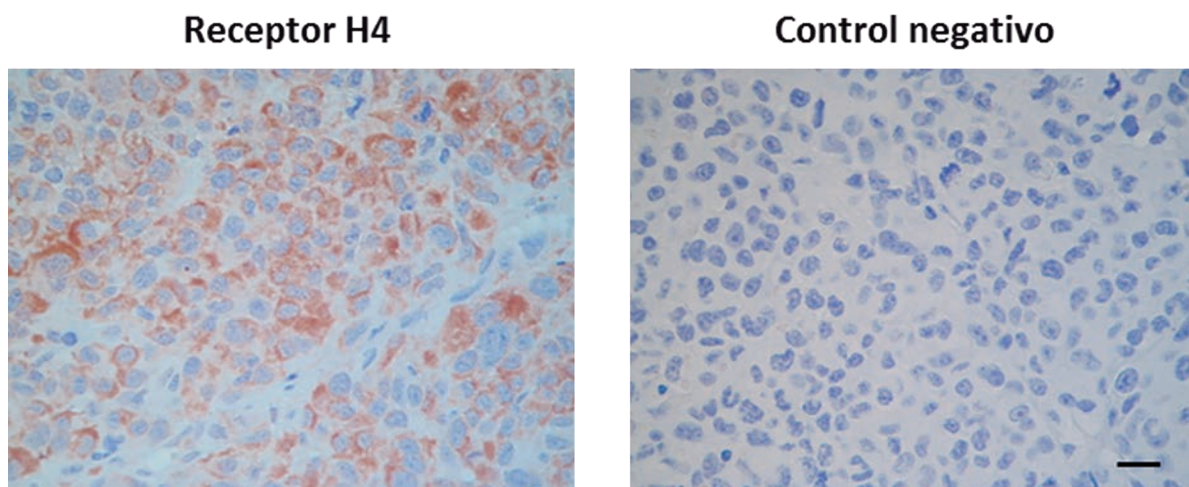


Figura 2. Expresión del RH4 por inmunohistoquímica en tumores desarrollados en ratones nude inmunodeficientes con las células humanas de CMTN MDA-MB-231. Los tumores exhibieron niveles elevados del RH4. Aumento de 630x. Barra de escala: 20 μ m.

pel crucial en la progresión tumoral y por lo tanto ligandos del RH4 ofrecen un novedoso potencial terapéutico como adyuvantes en el tratamiento del cáncer mamario⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. Medina VA, Rivera ES. Histamine receptors and cancer pharmacology. *Br J Pharmacol* 2010;161(4):755-67.
3. Massari N, Nicoud M, Medina V. Histamine receptors and cancer pharmacology: an update. *Br J Pharmacol* 2020;177(3):516-38.
4. Nicoud M, Sterle H, Massari N, et al. Study of the antitumour effects and the modulation of immune response by histamine in breast cancer. *Br J Cancer* 2020;122(3):348-60.
5. Nicoud MB, Formoso K, Medina V. Pathophysiological Role of Histamine H4 Receptor in Cancer: Therapeutic Implications. *Front Pharmacol* 2019;10:556.
6. Medina V, Cricco G, Nuñez M, et al. Histamine-mediated signaling processes in human malignant mammary cells. *Cancer Biol Ther* 2006;5(11):1462-71.
7. Medina V, Croci M, Crescenti E, et al. The role of histamine in human mammary carcinogenesis: H3 and H4 receptors as potential therapeutic targets for breast cancer treatment. *Cancer Biol Ther* 2008;7:28-35.
8. Martinel Lamas DJ, Croci M, Carabajal E, et al. Therapeutic potential of histamine H4 receptor agonists in triple-negative human breast cancer experimental model. *Br J Pharmacol* 2013;170:188-99.