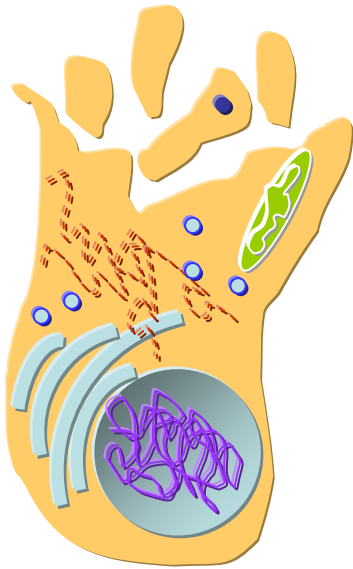


***Rol de coactivadores de receptores nucleares  
en el control de la apoptosis, autofagia  
y la transformación tumoral***



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS ALFREDO LANARI  
Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis**

NECROSIS

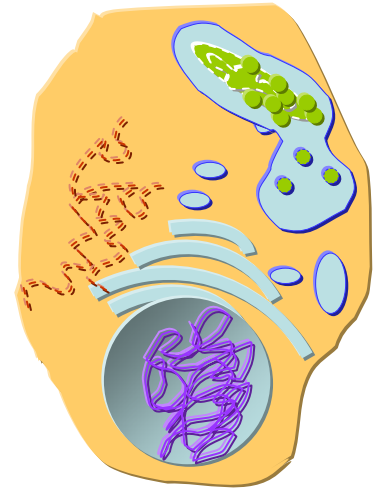


-MUTACIONES

-INCREMENTO DE PROLIFERACION  
-INHIBICION DE LA MUERTE CELULAR

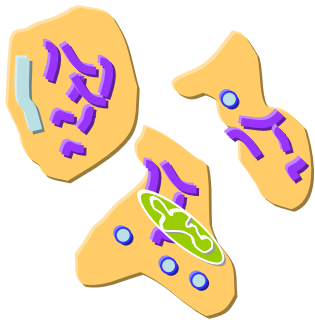


AUTOFAGIA

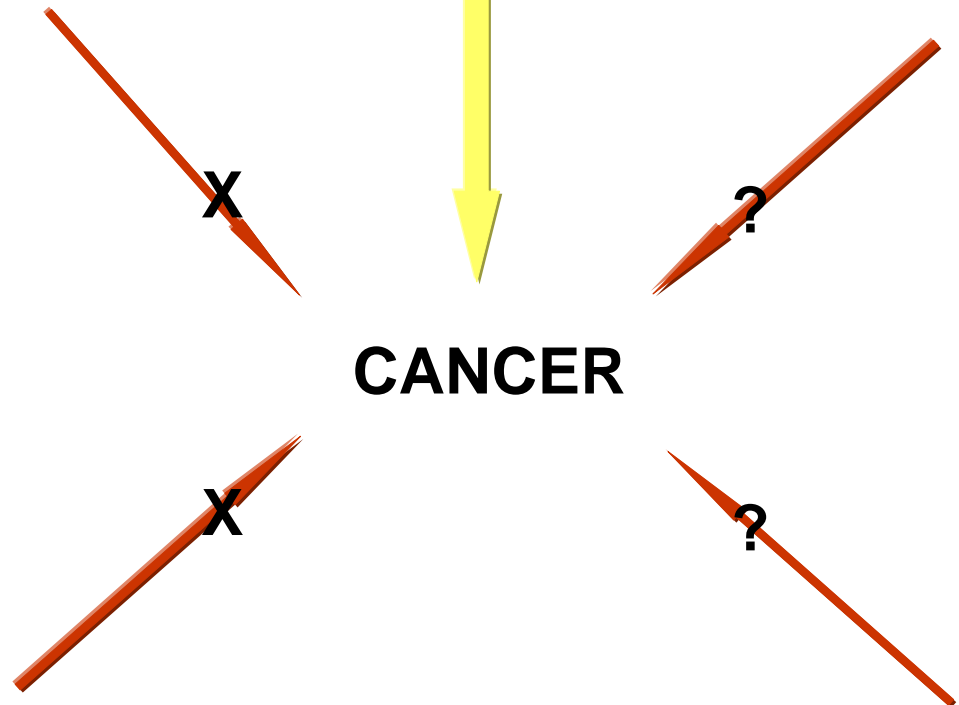
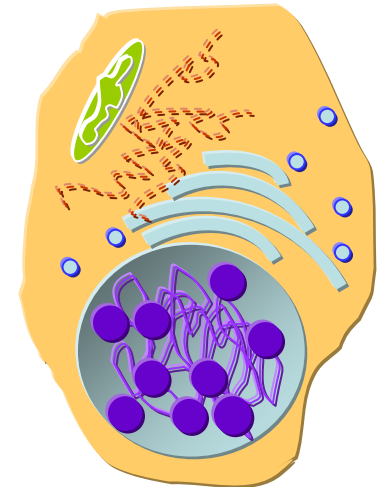


**CANCER**

APOPTOSIS

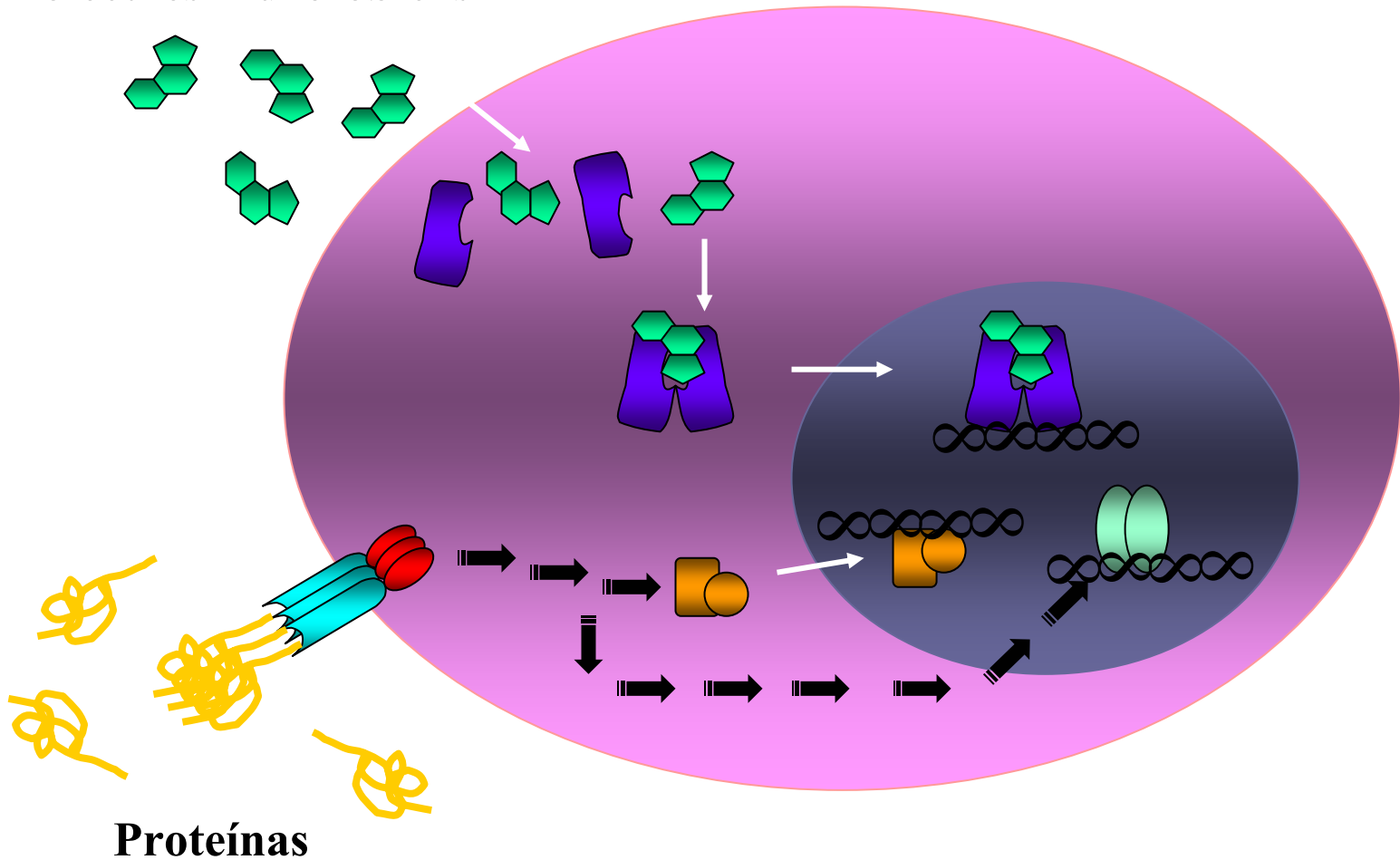


SENESCENCIA



# Regulación de expresión génica

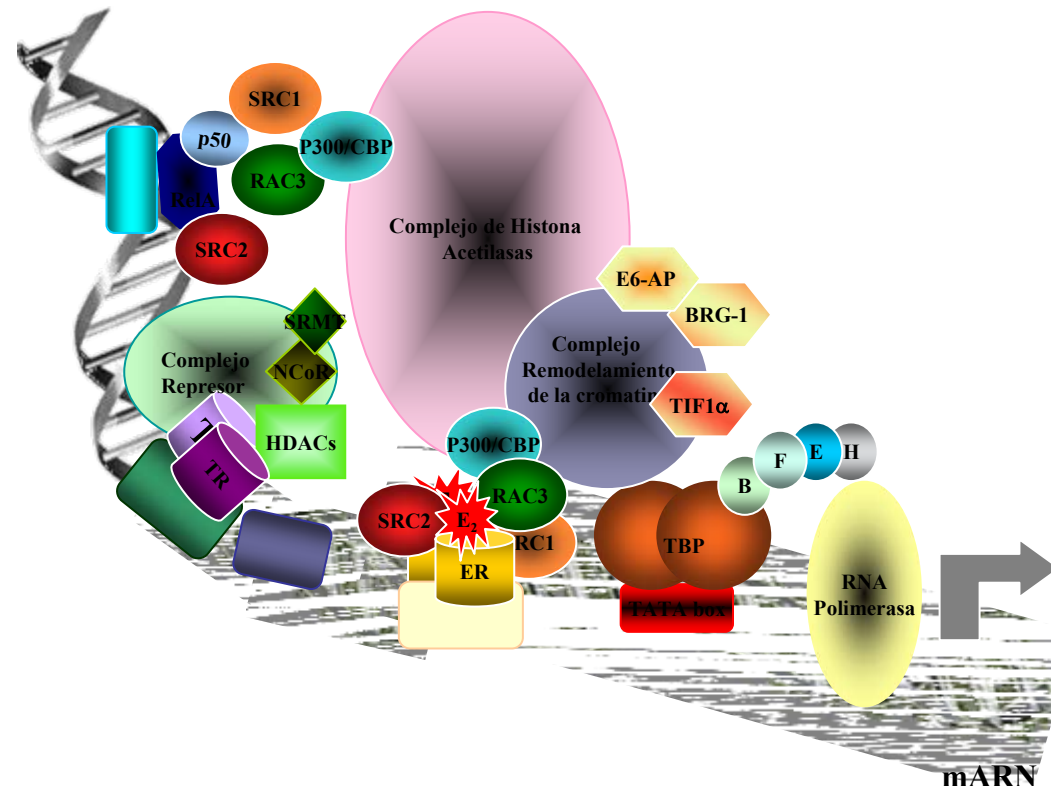
Hormonas y  
moléculas hidrofóbicas



Proteínas

# Acetilación de Histonas

- Es una modificación post-traducciona
- Es la unión covalente de  $(\text{CH}_3\text{COO}^-)$  a los aminoácidos básicos de las histonas (x ej Lys)
- Neutralización de la carga positiva
- Inhibición de la interacción iónica con el ADN
- Relajamiento de la cromatina
- Activación de la transcripción



# Familia de coactivadores de Receptores de hormonas esteroideas (SRC/p160)

**bHLH Dominios PAS**

**Dominios ricos en leucina**

**HAT**

**I**

**II**

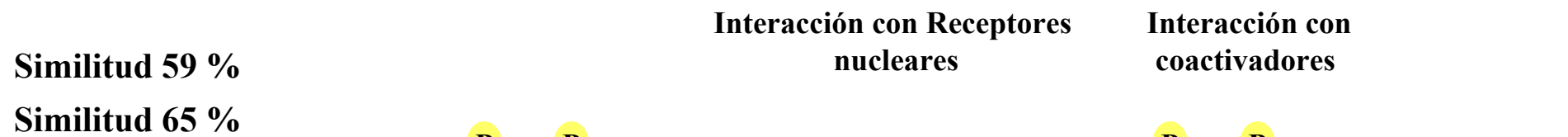
**III**

**IV**

**V**

**VI**

**VII**



**MEF-2C**  
**Mitogenina**  
**TEF-4**

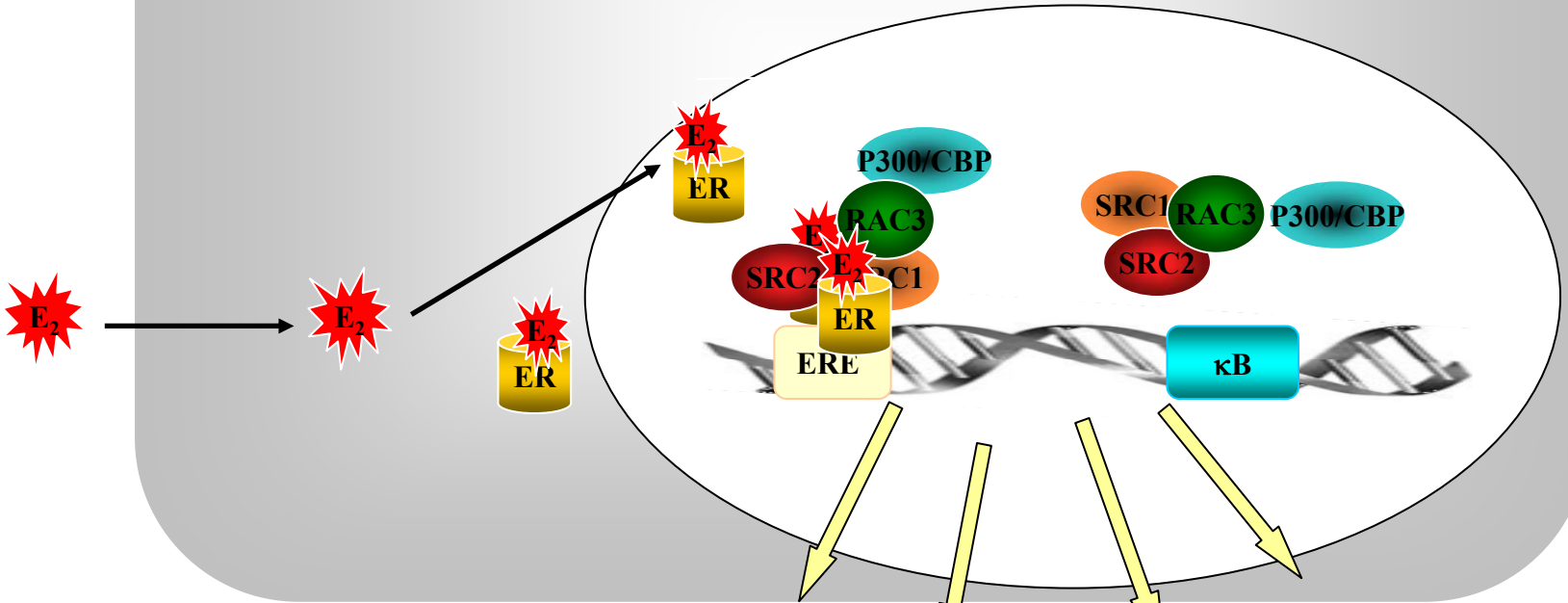
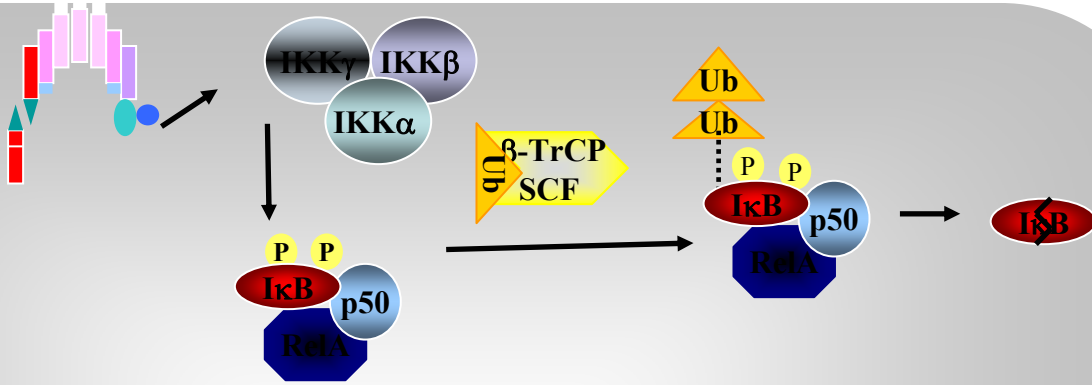
**E2F-1**  
**STAT6**  
**ER81**

**Receptores nucleares**

**p300/CBP**  
**p50**

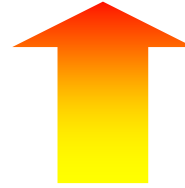
**CARM1/PRMT1**  
**AP1**

**Citoquinas Pro-inflatorias (TNF $\alpha$ )  
Receptores Antigénicos**

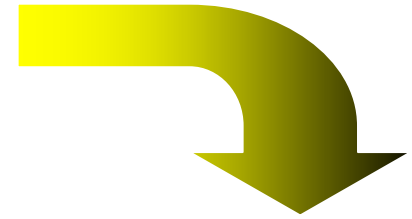
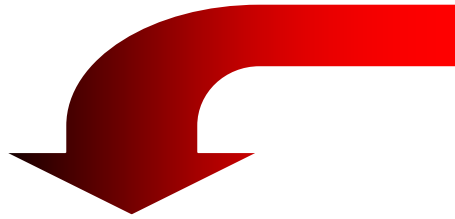


- Migración
- Diferenciación
- Maduración sexual
- Proliferación

**SRCs**



**Tumores**



**Hormono-dependientes**



Mama



Ovario



Endometrio



Próstata

**Hormono-independientes**



Gástrico



Hígado



Páncreas



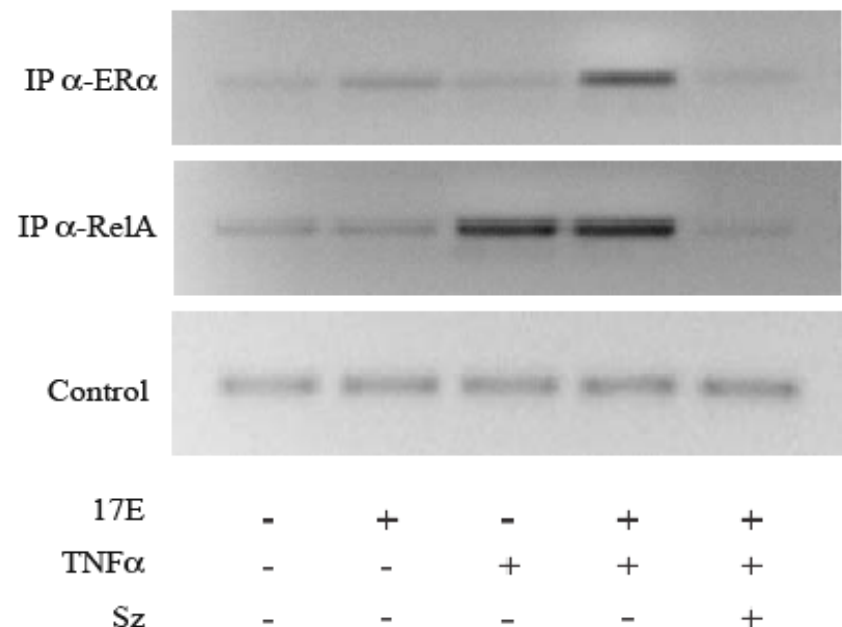
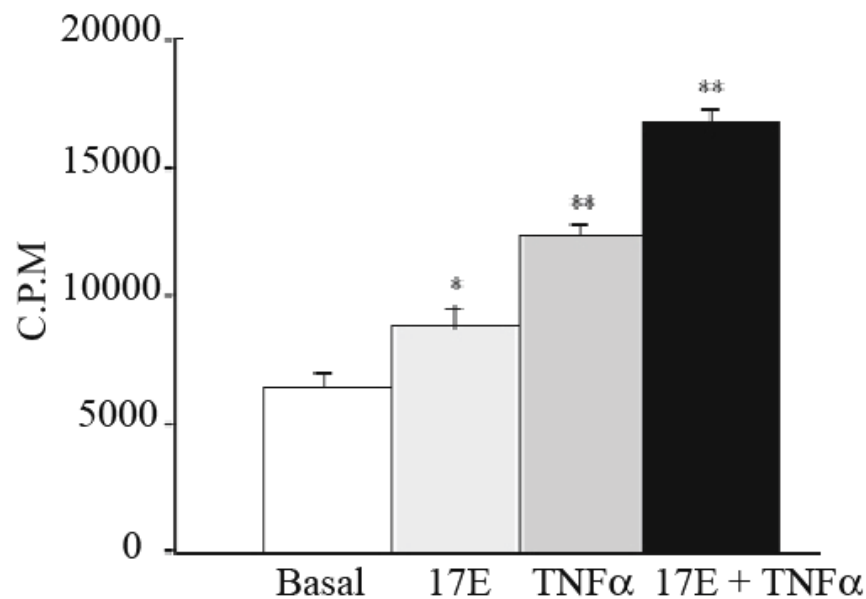
Colorectal

# **Preguntas planteadas por nuestro grupo en relación del rol de SRCs en el desarrollo tumoral**

- ✓ ¿La sobreexpresión de estas moléculas solo contribuye al desarrollo tumoral aumentando la respuesta proliferativa a esteroides o también a NF- $\kappa$ B activado por citoquinas?**
- ✓ ¿Si NF- $\kappa$ B es protector de apoptosis, podrían estas moléculas tener un rol antiapoptótico?**
- ✓ ¿Cuáles son sus niveles en leucemias? ¿Cuál es su relevancia en los tratamientos quimioterapéuticos?**
- ✓ ¿Cómo interacciona RAC3 con otras moléculas sobreexpresadas en tumores?**
- ✓ ¿Cuáles son los mecanismos por los que RAC3 contribuye a la tumorigénesis?**
- ✓ ¿Estarán elevados sus niveles de expresión en otros tumores no dependientes de hormonas esteroides?**
- ✓ ¿Qué señales son las que regulan la expresión de RAC3?**



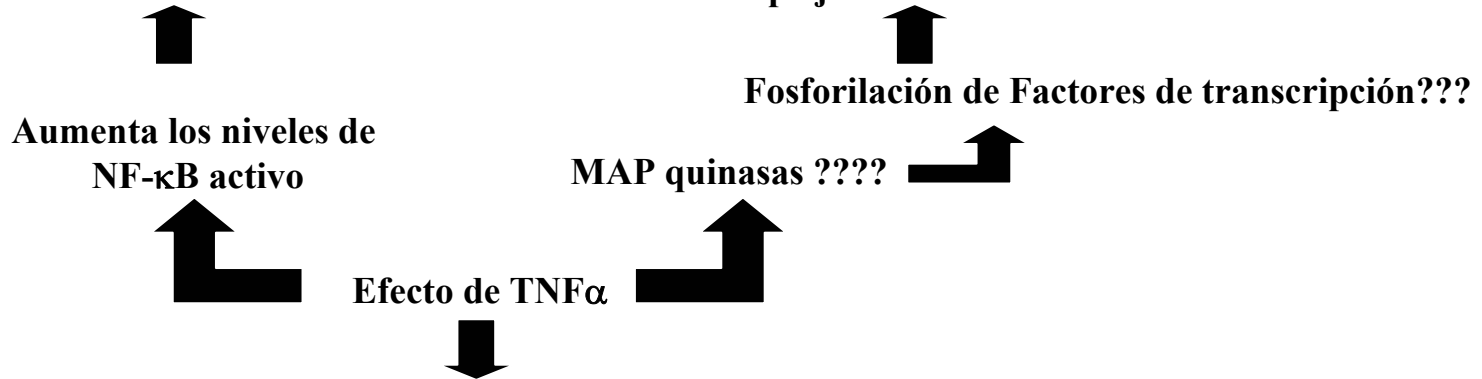
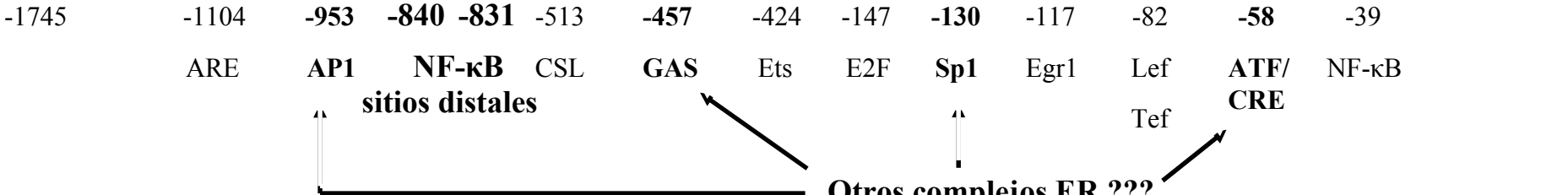
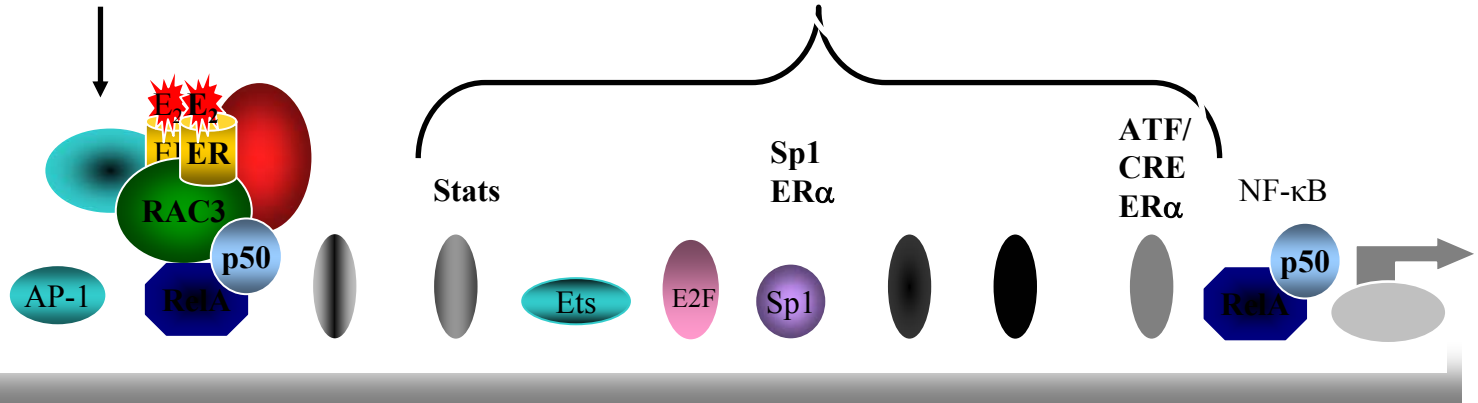
## ORIGINAL ARTICLE

**TNF- $\alpha$  enhances estrogen-induced cell proliferation of estrogen-dependent breast tumor cells through a complex containing nuclear factor-kappa B**MF Rubio<sup>1,5</sup>, S Werbajh<sup>1,5</sup>, EGA Cafferata<sup>2</sup>, A Quaglino<sup>3</sup>, GP Coló<sup>1</sup>, IM Nojek<sup>1</sup>, EC Kordon<sup>3,4</sup>, VE Nahmod<sup>1</sup> and MA Costas<sup>1,4</sup>

# La expresión de Ciclina D1 inducida por estrógenos requiere de NF-κB

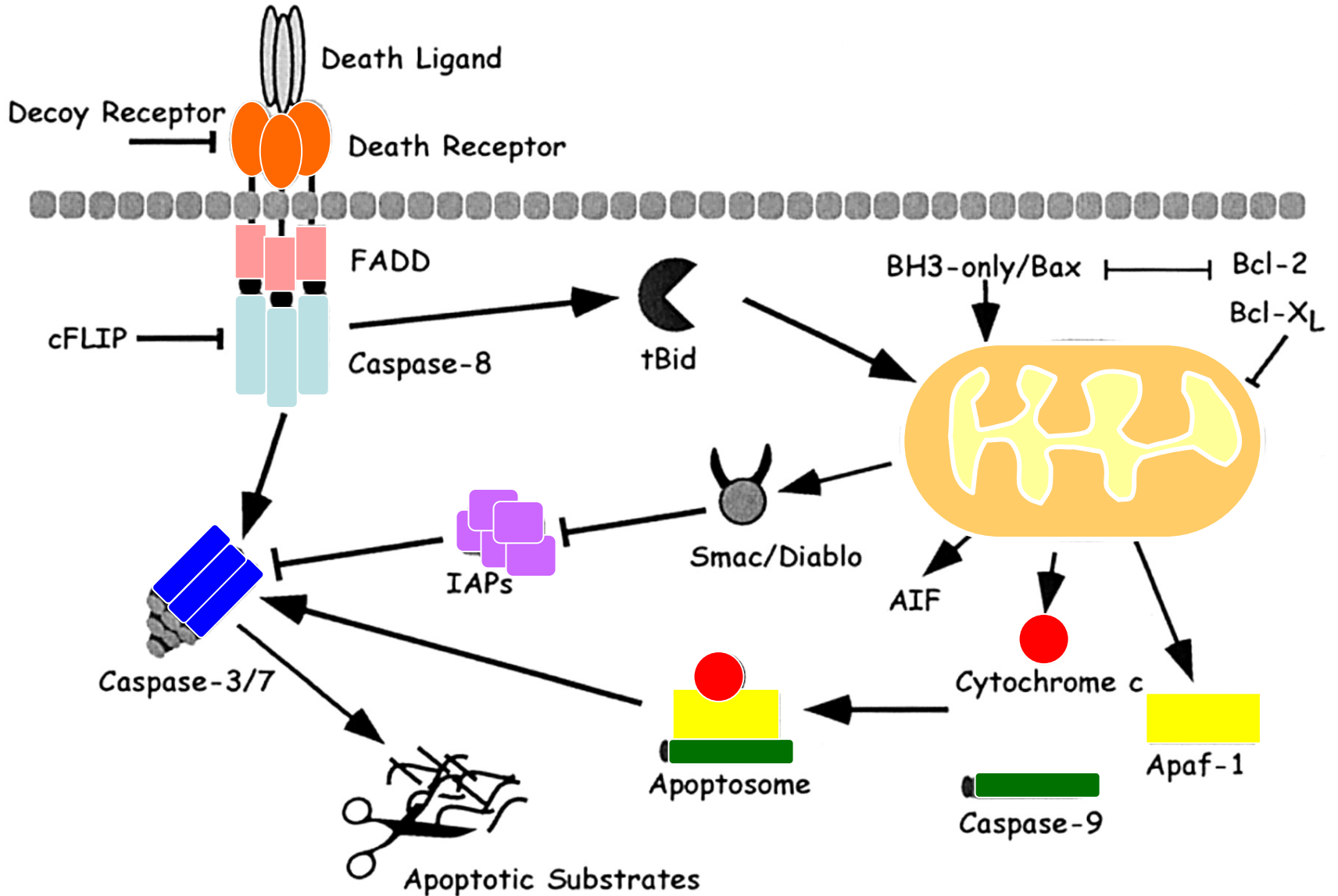
El ER activado se une a sitios κB del promotor de CD1 a través de un complejo conteniendo a NF-κB y RAC3

Factores de transcripción adicionales ???



Efectos adicionales no relacionados a CD1???

# Inducción y regulación de la Apoptosis

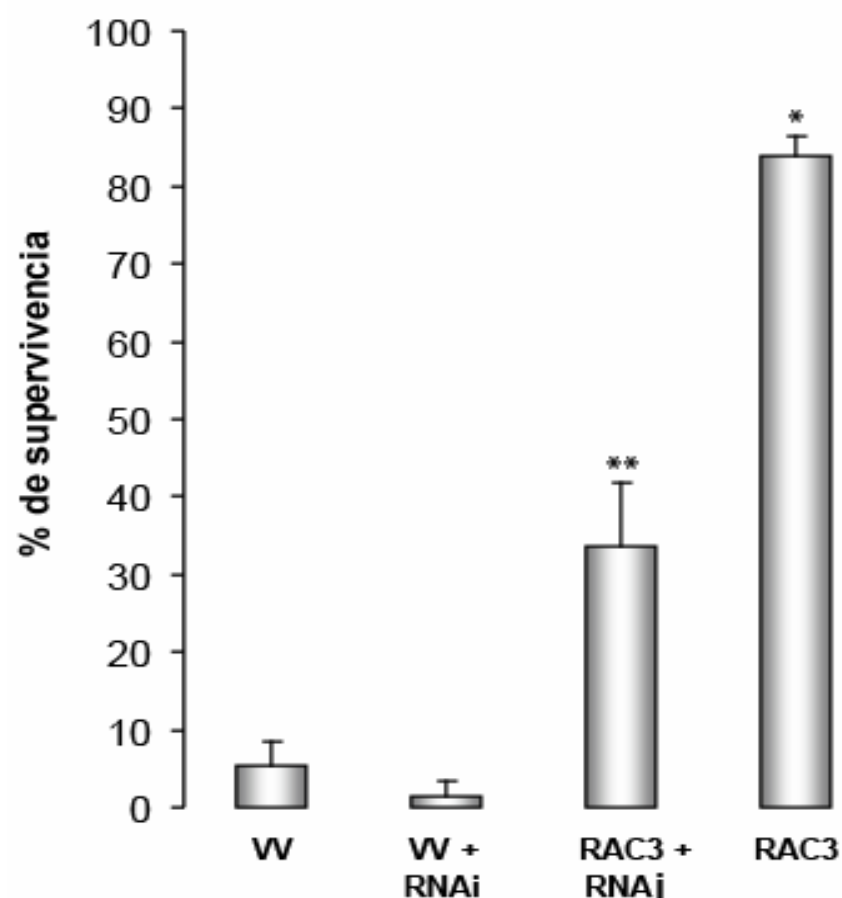
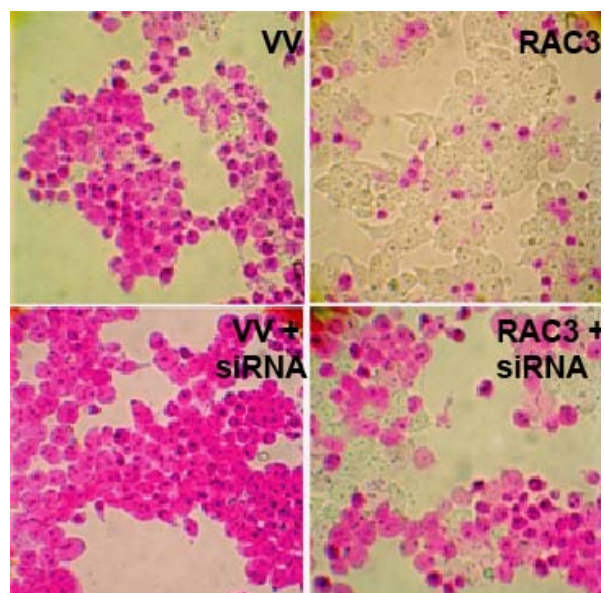
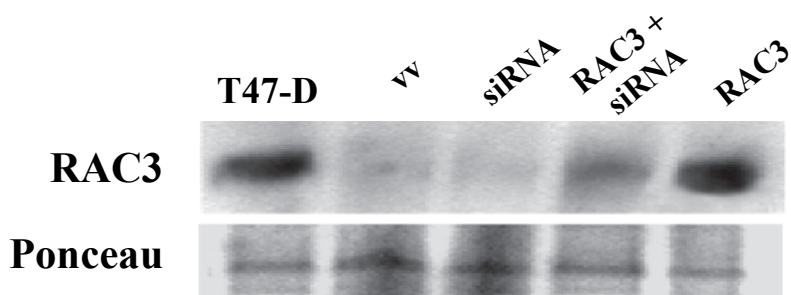


ORIGINAL ARTICLE

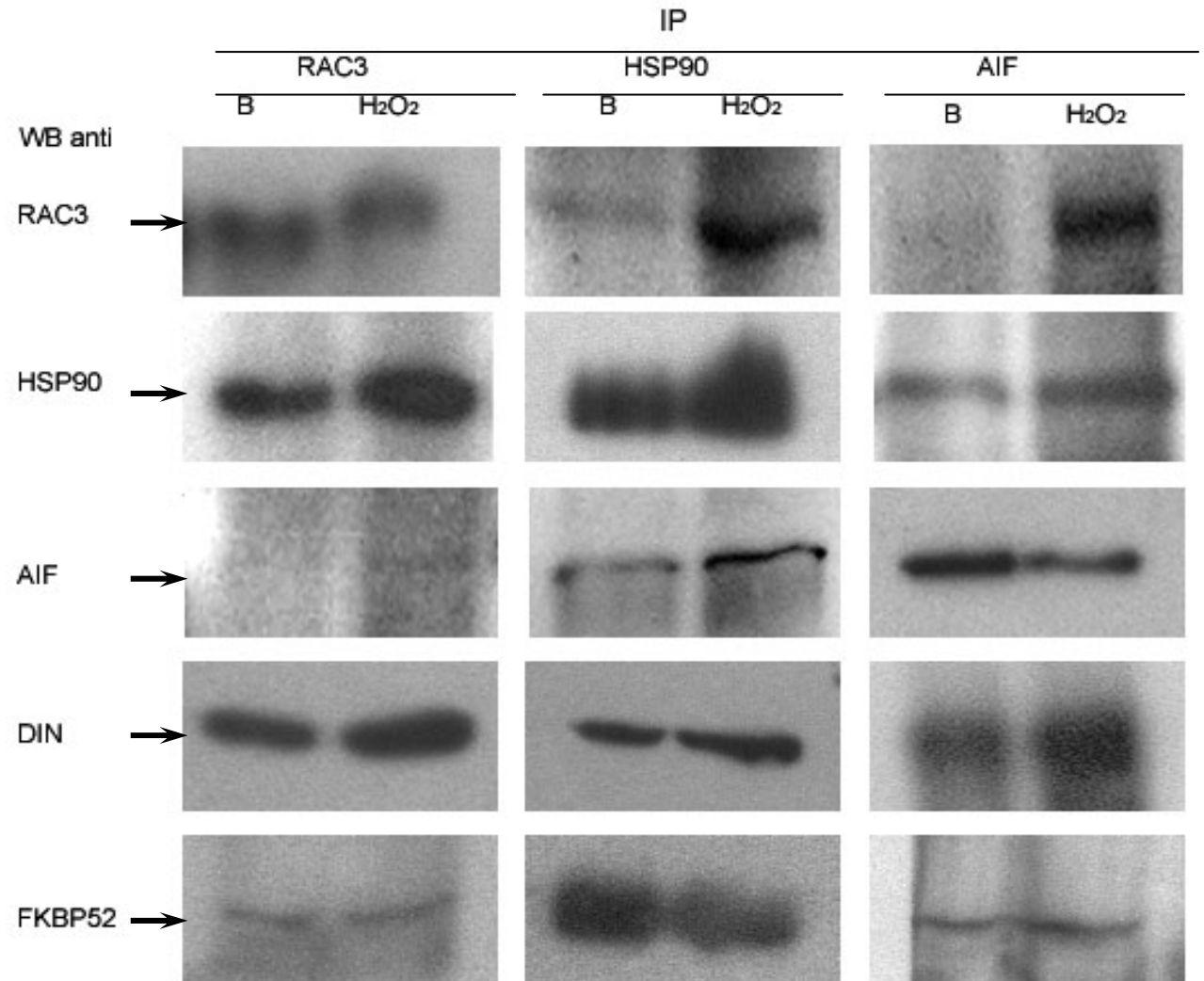
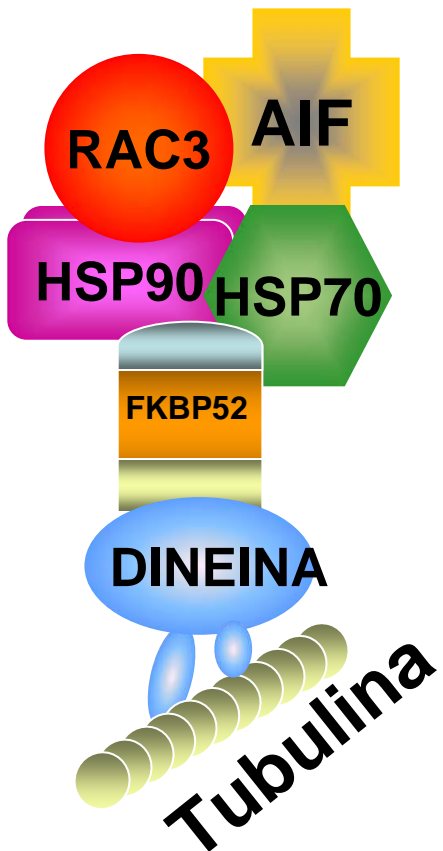
# The p160 nuclear receptor co-activator RAC3 exerts an anti-apoptotic role through a cytoplasmatic action

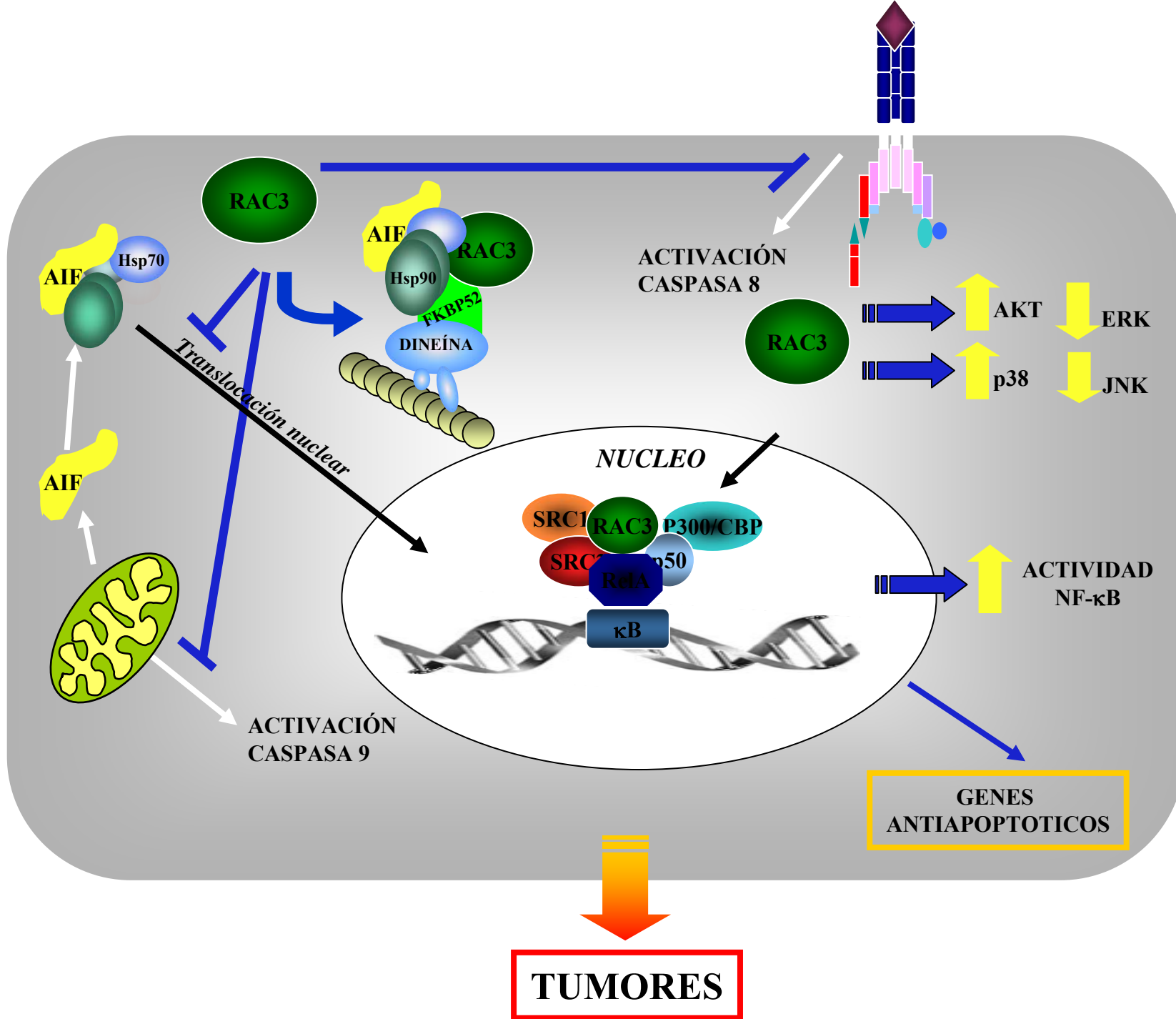
GP Colo<sup>1</sup>, MF Rubio<sup>1</sup>, IM Nojek<sup>1</sup>, SE Werbahj<sup>1</sup>, PC Echeverría<sup>1</sup>, CV Alvarado<sup>1</sup>, VE Nahmod<sup>1</sup>, MD Galigniana<sup>2,3</sup> and MA Costas<sup>1,3</sup>

## HEK 293



# El complejo RAC3-AIF-Hsp90 interacciona con la inmunofilina FKBP52 y la proteína motora Dineína





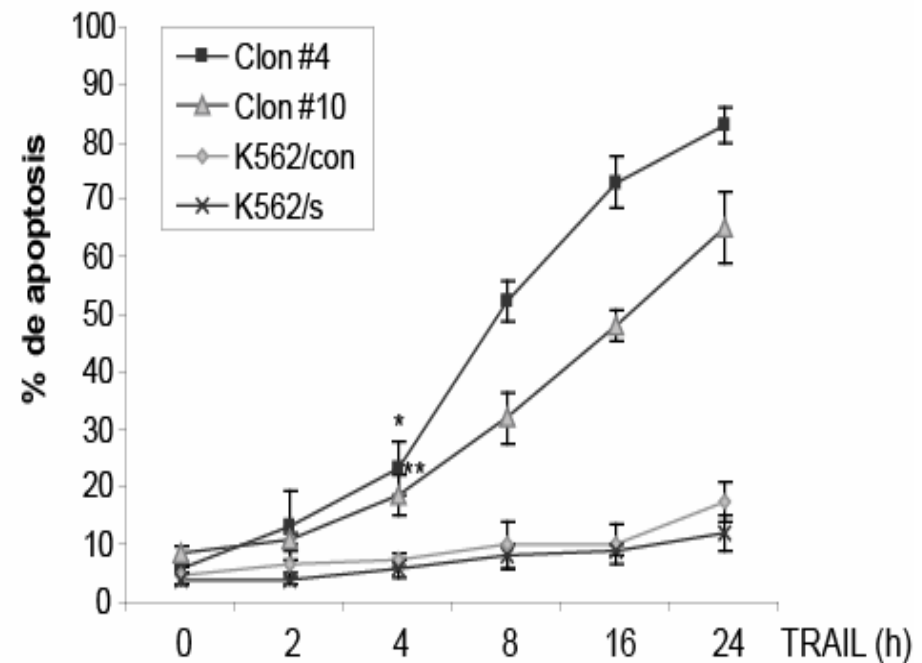
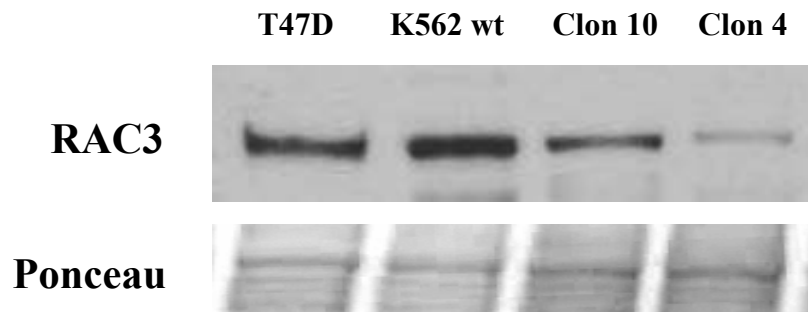
# RAC3 down-regulation sensitizes human chronic myeloid leukemia cells to TRAIL-induced apoptosis

Georgina P. Colo<sup>a</sup>, Roberto R. Rosato<sup>b,c</sup>, Steven Grant<sup>b,c</sup>, Mónica A. Costas<sup>a,\*</sup>,<sup>1</sup>

<sup>a</sup> *Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari (IDIM-CONICET), Universidad de Buenos Aires, Combatiente de Malvinas 3150, CI427 ARO Buenos Aires, Argentina*

<sup>b</sup> *Department of Medicine, Massey Cancer Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23298, United States*

<sup>c</sup> *Department of Biochemistry, Massey Cancer Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23298, United States*



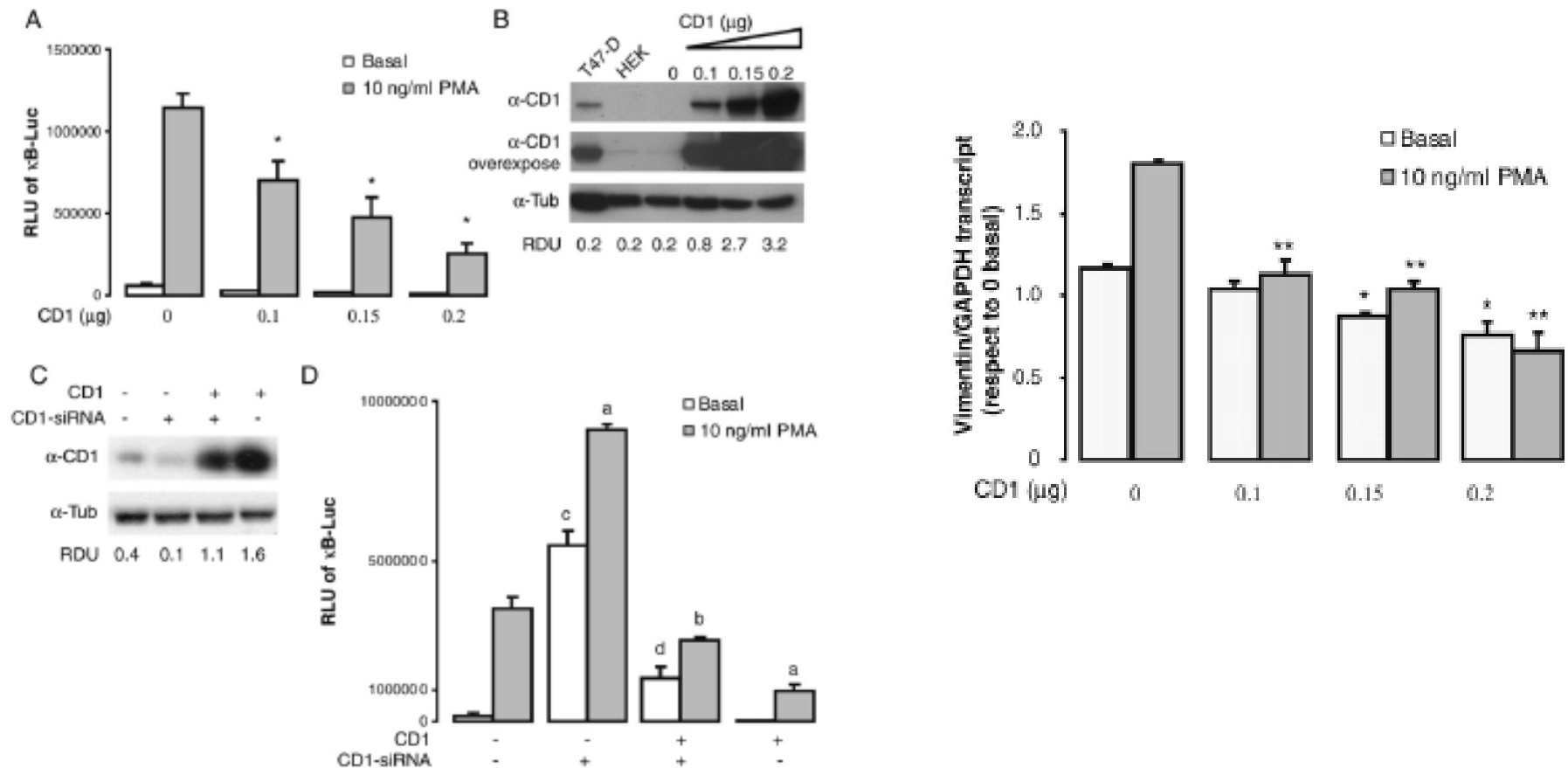


## Cyclin D1 is a NF- $\kappa$ B corepressor

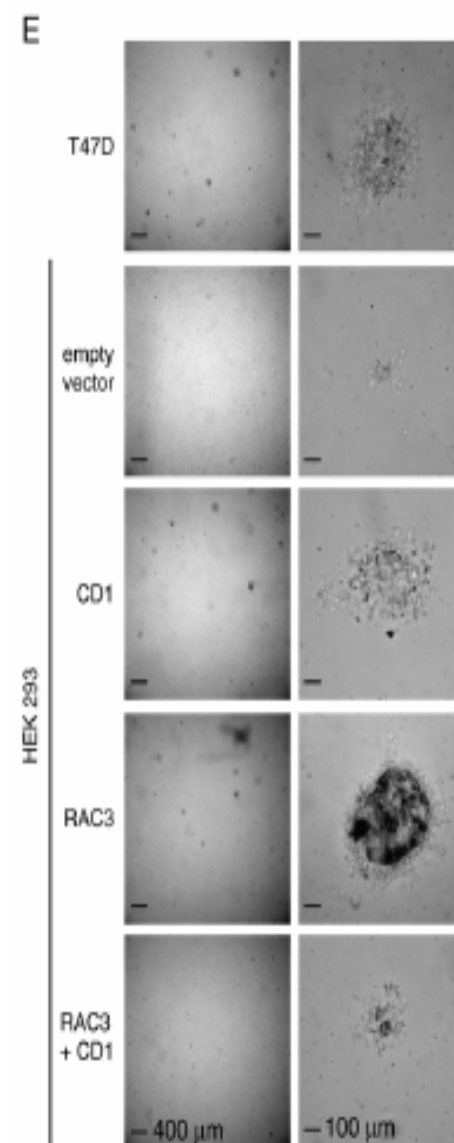
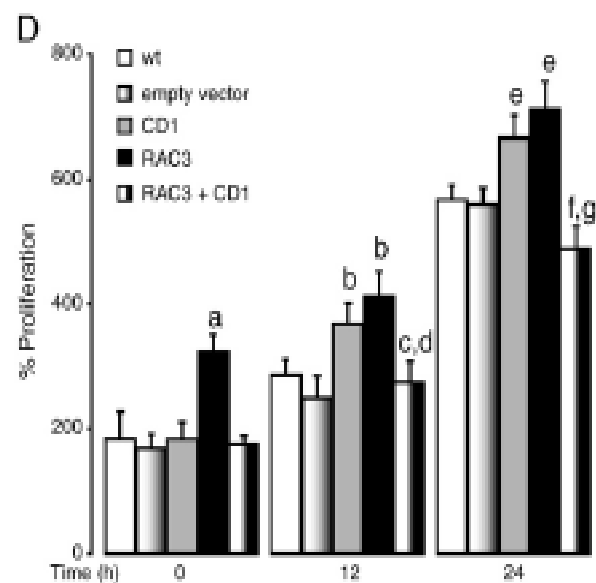
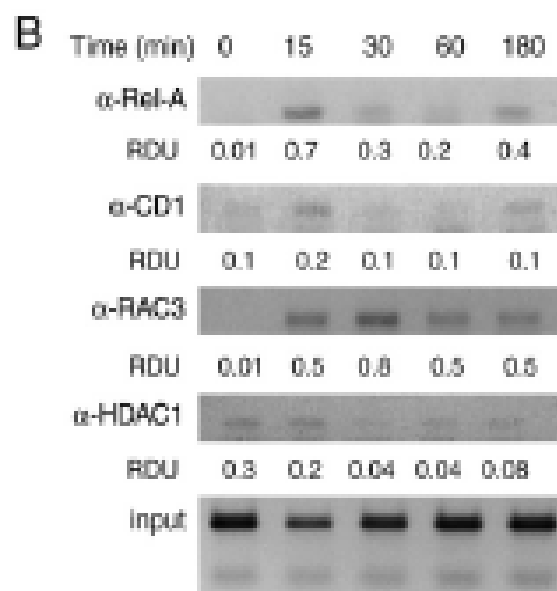
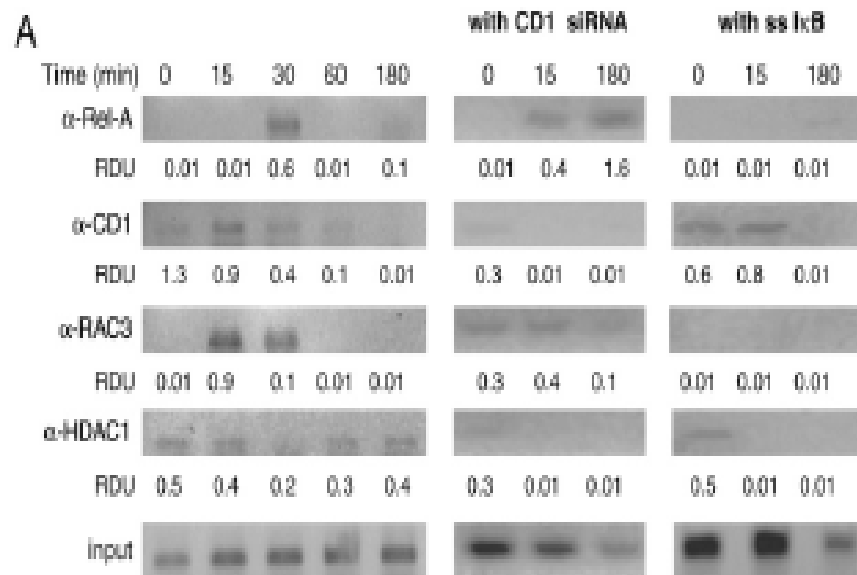
María F. Rubio <sup>a,1</sup>, Pablo N. Larrosa Fernandez <sup>a,1</sup>, Cecilia V. Alvarado <sup>a</sup>, L.C. Panelo <sup>a</sup>, Marina Ruiz Grecco <sup>a</sup>, Georgina P. Colo <sup>a</sup>, Giselle A. Martínez-Noel <sup>a</sup>, Sabrina M. Micenmacher <sup>a</sup>, Mónica A. Costas <sup>a,b,\*</sup>

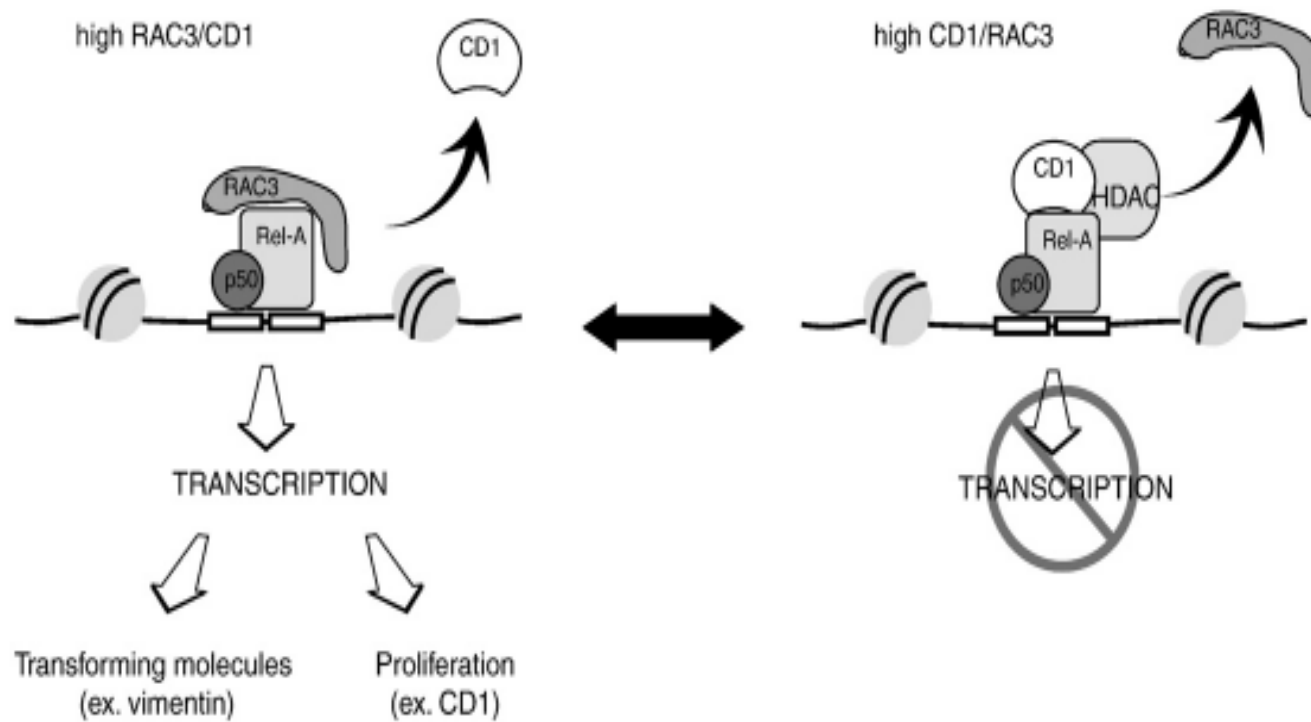
<sup>a</sup> Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari (IDIM-CONICET), Universidad de Buenos Aires, Compañeros de Matricas 3150, C1427AR0 Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Argentine National Research Council (CONICET), Argentina

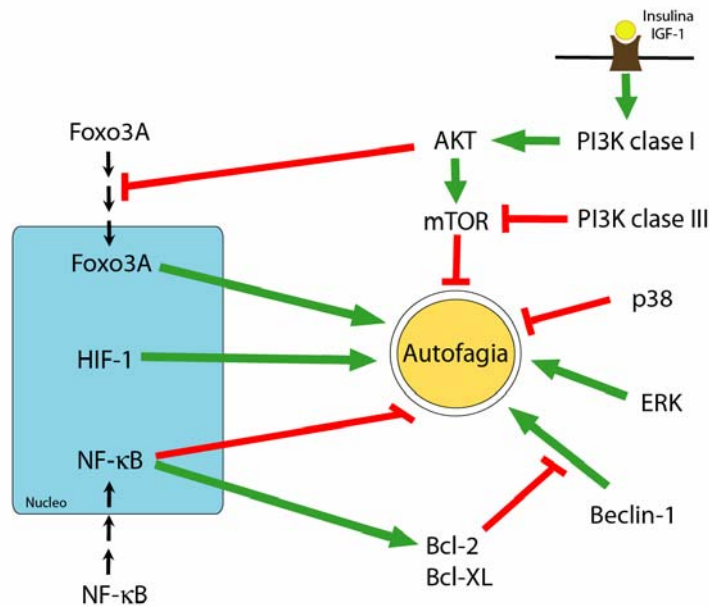
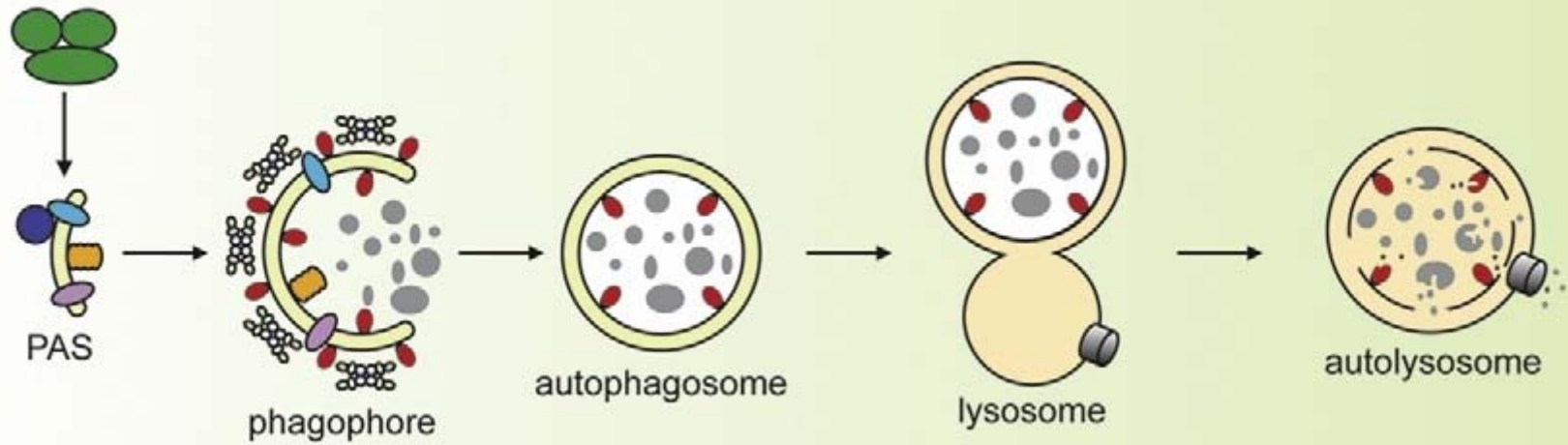




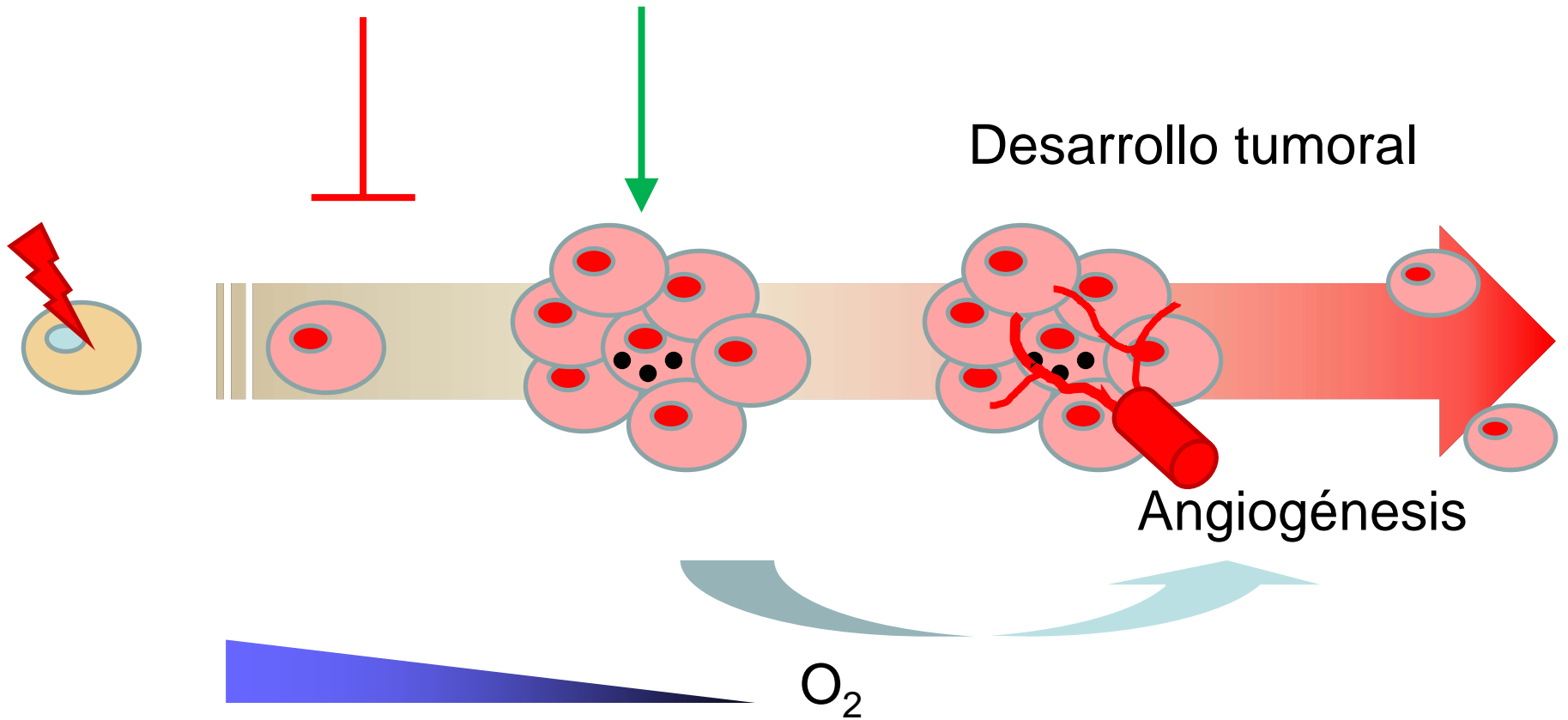




# Autofagia



# Rol dual de la autofagía

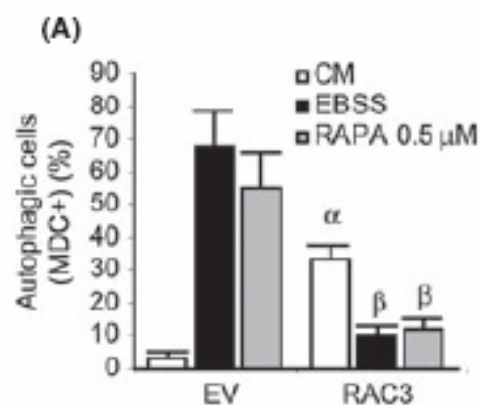


# Nuclear receptor coactivator RAC3 inhibits autophagy

Pablo Nicolas Fernandez Larrosa,<sup>2</sup> Cecilia Viviana Alvarado,<sup>2</sup> Maria Fernanda Rubio,<sup>3</sup> Marina Ruiz Grecco, Sabrina Micenmacher, Giselle Astrid Martinez-Noel,<sup>3</sup> Laura Panelo and Monica Alejandra Costas<sup>1,2,3</sup>

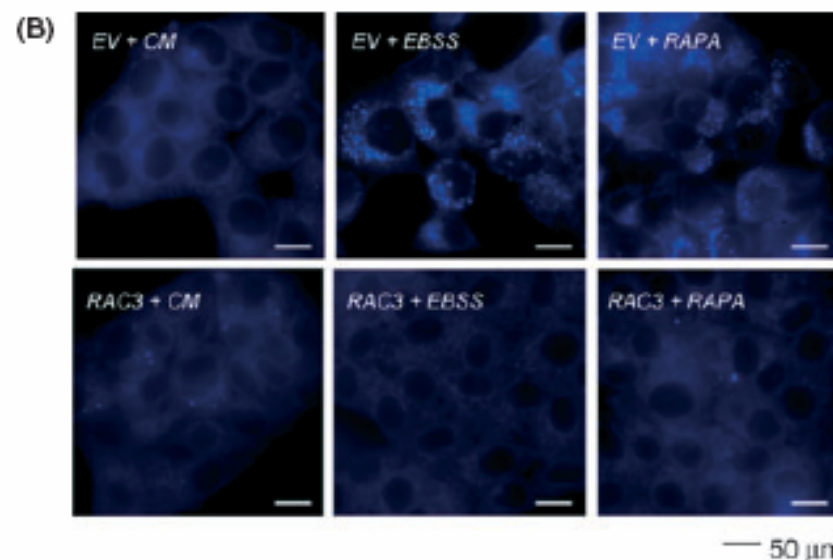
Laboratory of Molecular Biology and Apoptosis, (IDIM-CONICET), University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

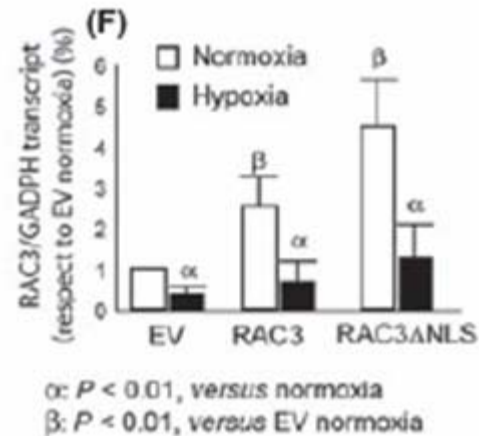
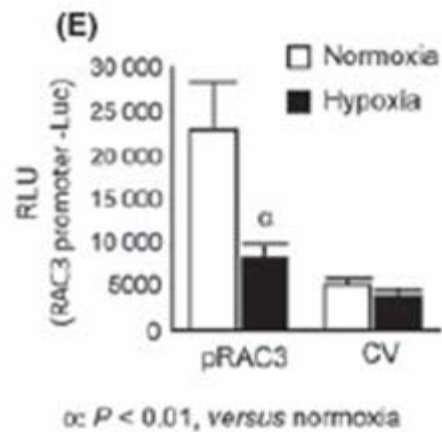
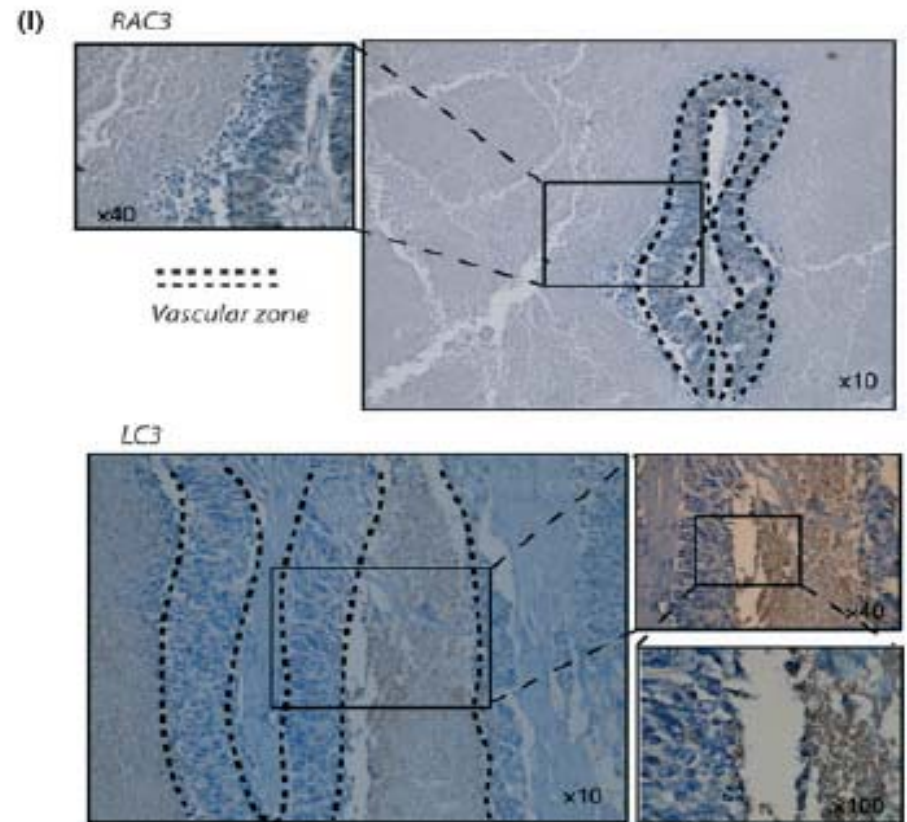
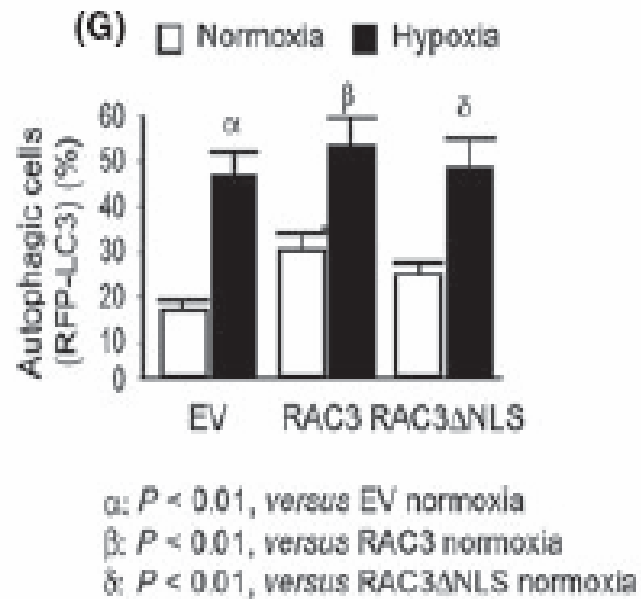
(Received March 26, 2012/Revised August 16, 2012/Accepted August 23, 2012/Accepted manuscript online September 7, 2012/Article first published online October 22, 2012)



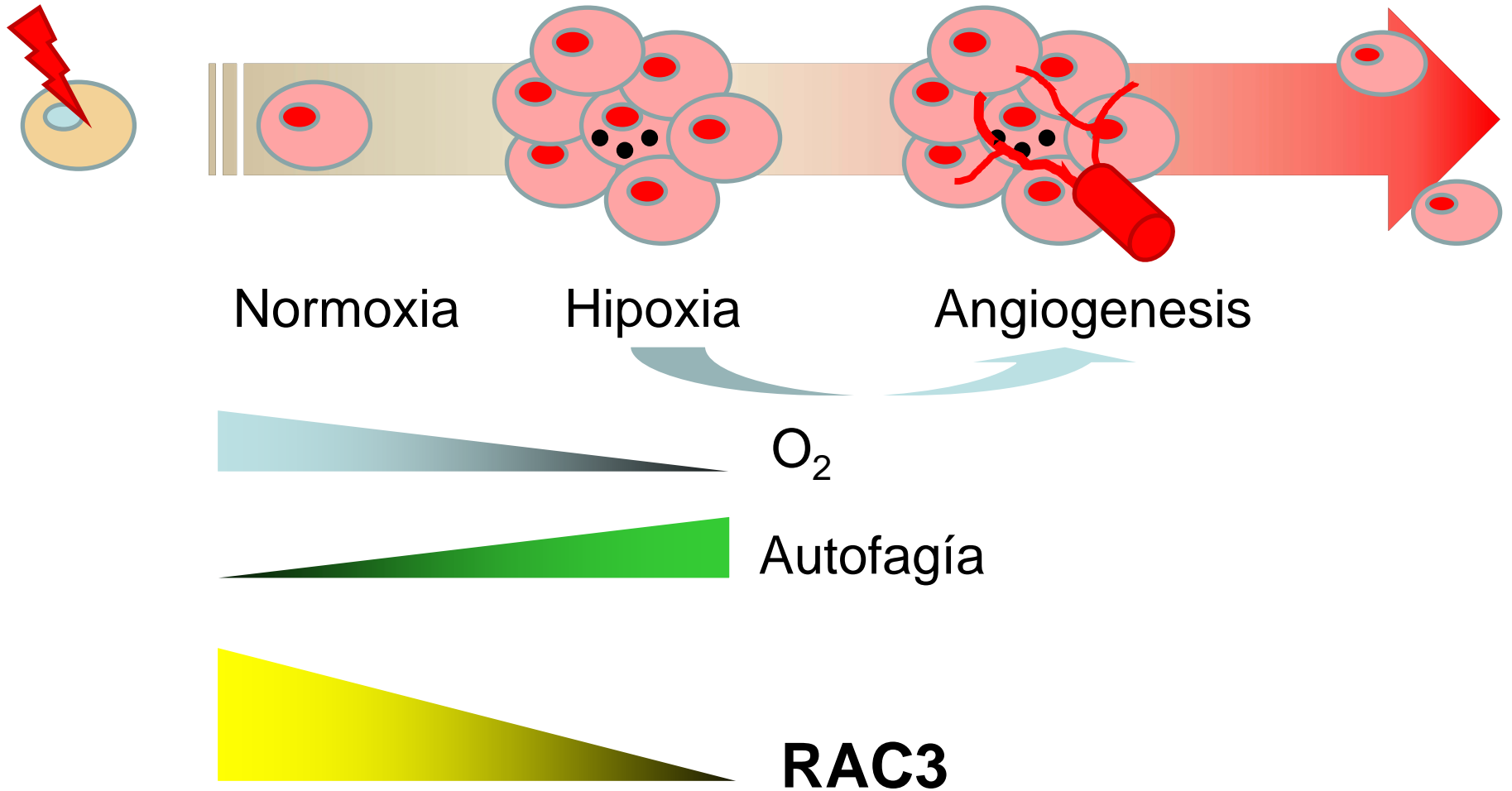
$\alpha$ :  $P < 0.01$ , versus EV (CM)

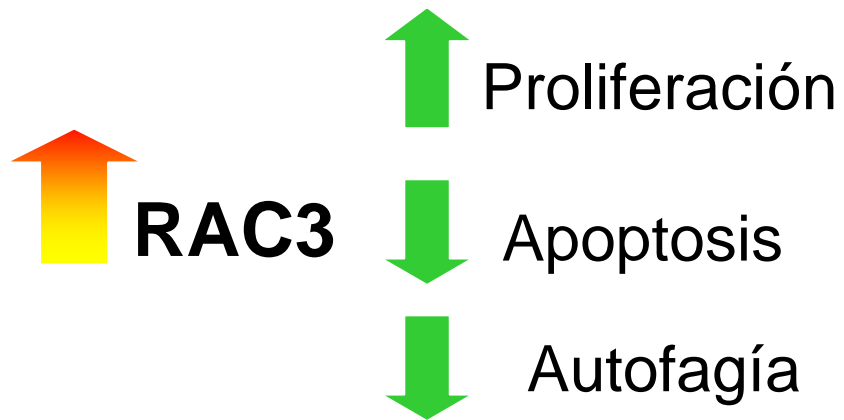
$\beta$ :  $P < 0.01$ , versus EV (EBSS)





# La hipoxia disminuye los niveles de RAC3 y probablemente contribuye a la autofagía en fases tardías del desarrollo tumoral



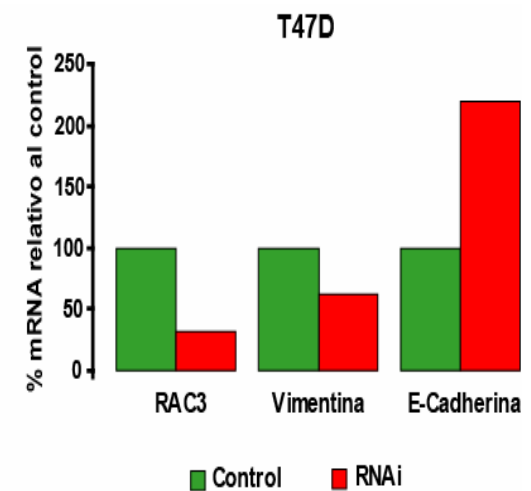
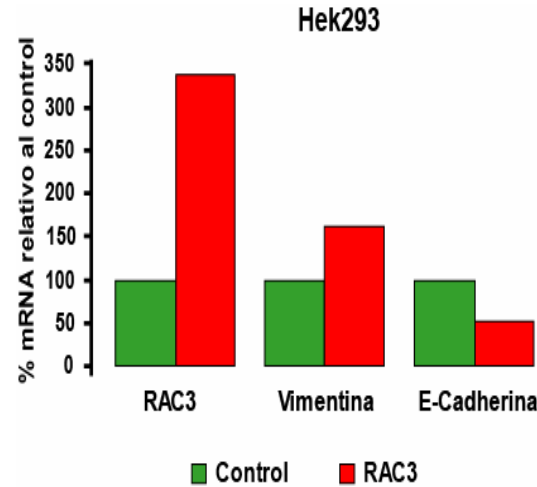
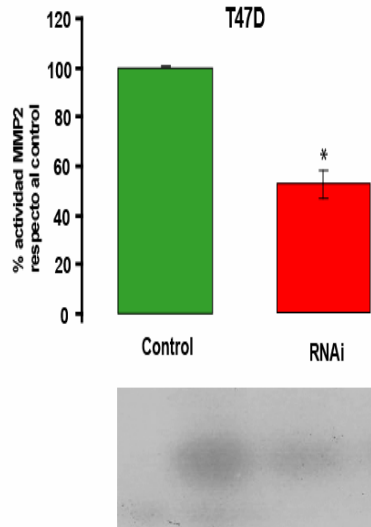
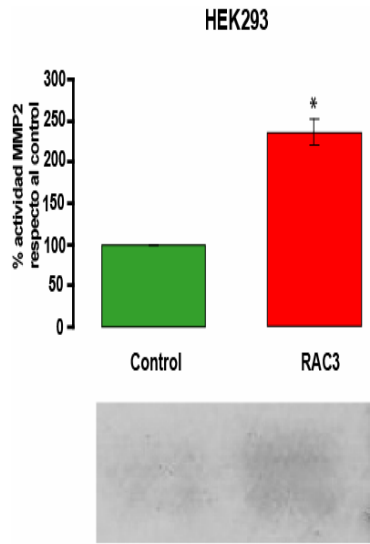
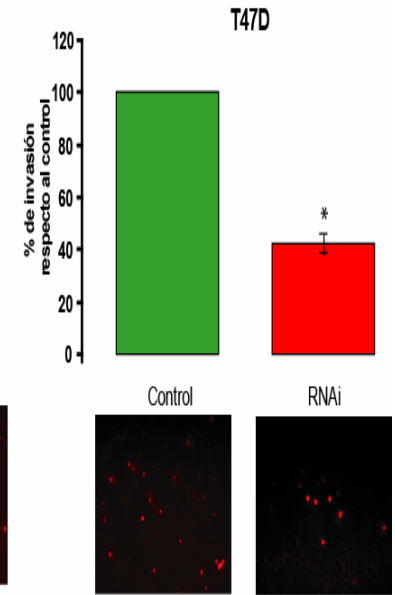
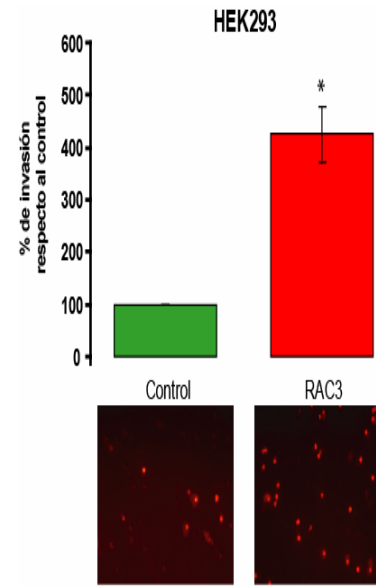
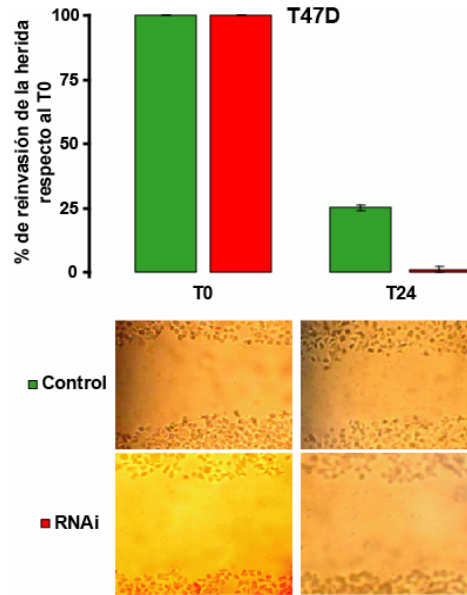
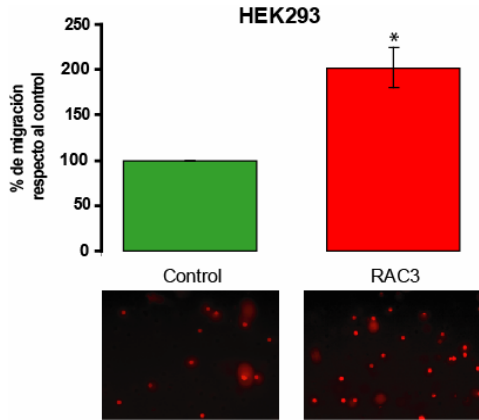


**ONCOGEN**

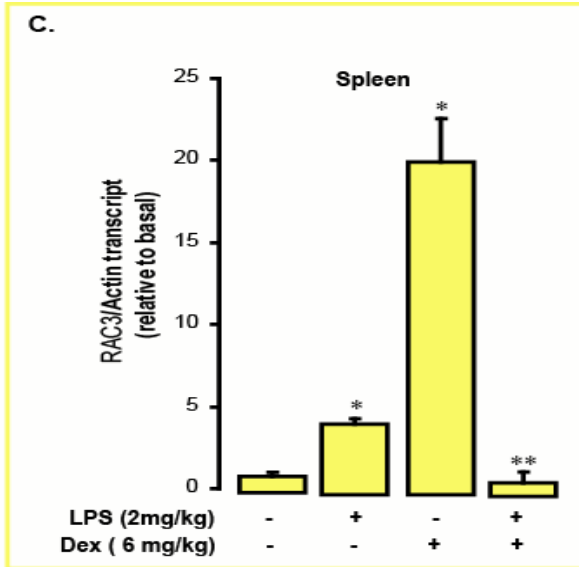
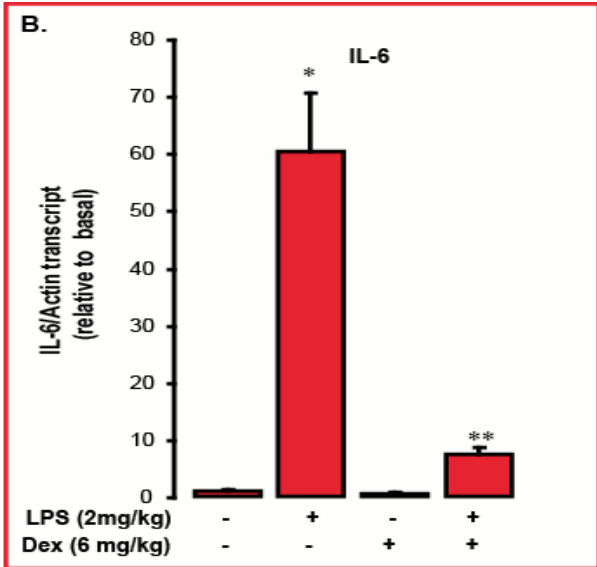
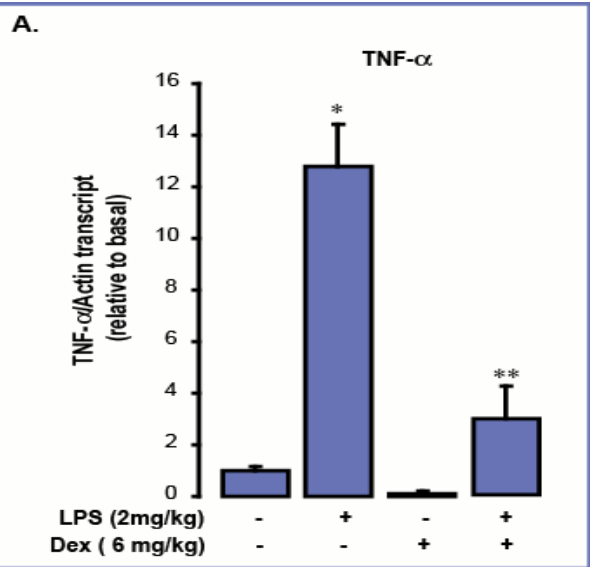
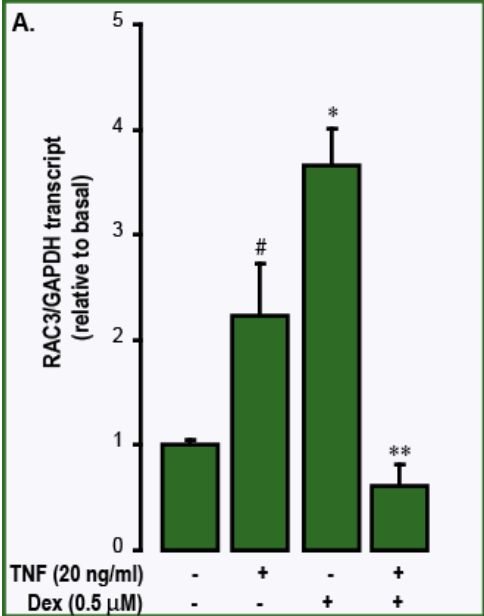
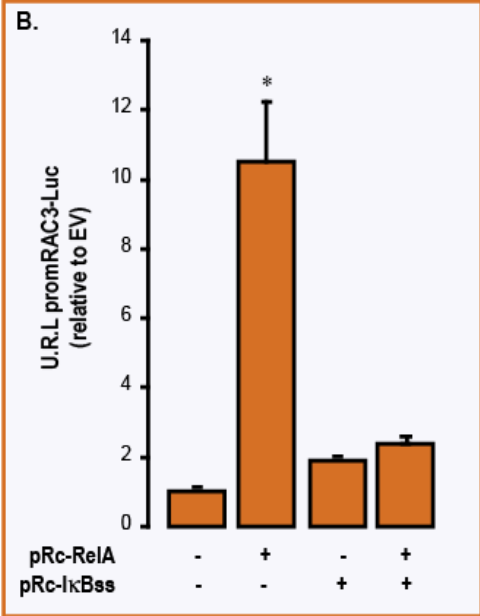
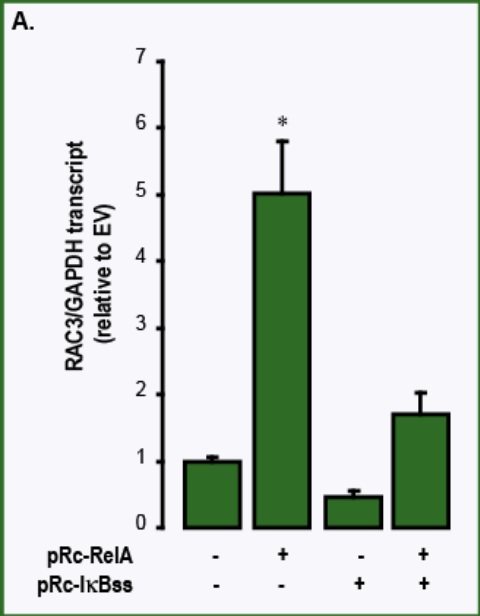


# Líneas abiertas

## Rol de RAC3 en la transición epitelio-mesenquimática (EMT)



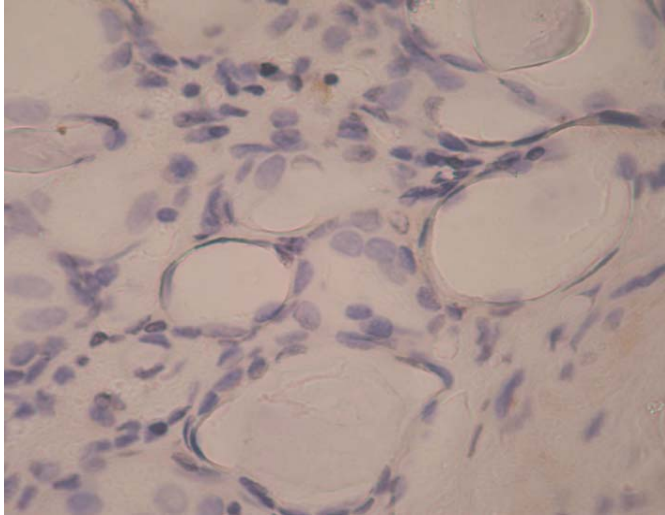
# Señales anti y proinflamatorias regulan la expresión de RAC3



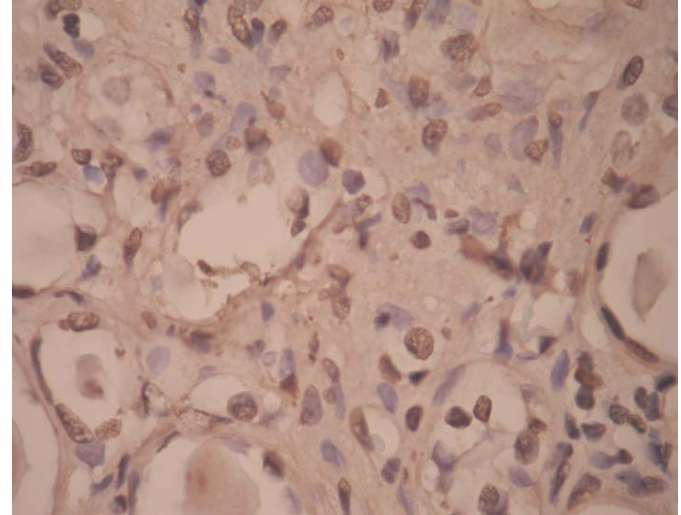
# Niveles de expresión de RAC3 en tumores humanos hormono independientes

**Riñón**

**no tumoral**

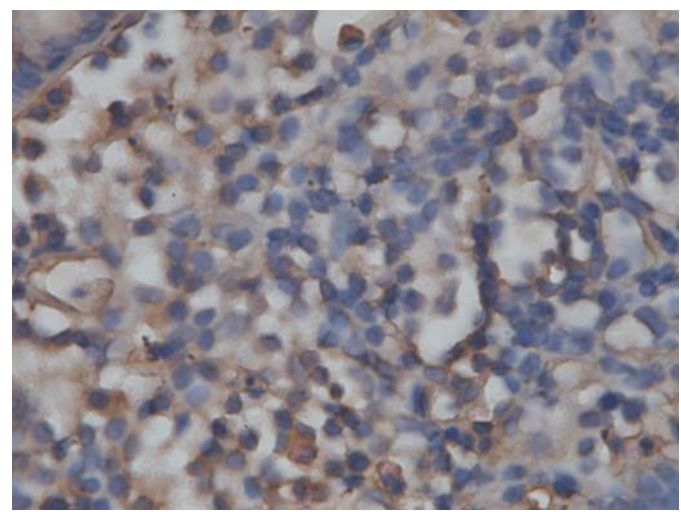
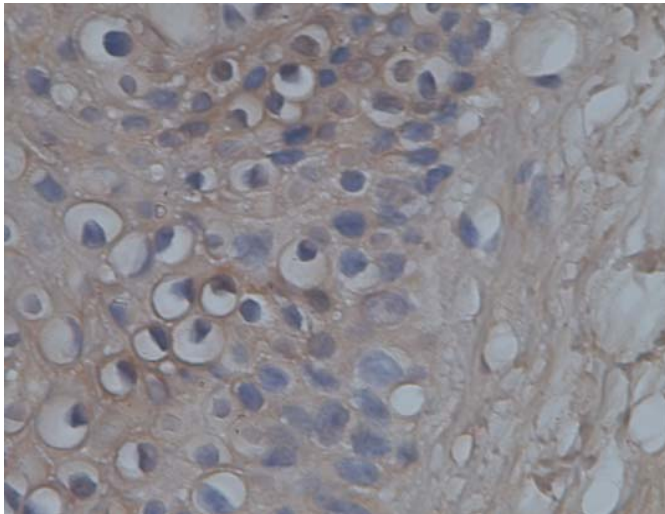


**tumoral**



**n= 4**

**Colon**



**n= 9**

## **ALTOS NIVELES DE RAC3**

**-ejerce un rol anti-apoptótico y disminuye la sensibilidad a drogas quimioterapéuticas**

**-aumentando la actividad de NF- $\kappa$ B y la expresión de genes anti-apoptóticos.**

**-afectando la actividad de kinasas**

**-modificando el tránsito intra-celular**

**-estimula la proliferación celular y participa en el control del ciclo**

**-aumentando la expresión de CD1**

**-en tumores hormono-dependientes, a través de complejos con NF- $\kappa$ B y receptor nuclear**

**-sus niveles oscilan en el ciclo celular**

**-es transformante**

**-induce crecimiento independiente de anclaje**

**-favorece la transición epitelio-mesenquimática**

**MUCHAS GRACIAS!**



**Dr. Ignacio M. Nojek**  
**Dra. Georgina P. Coló**  
**Dra. M. Fernanda Rubio**  
**Dr. Nicolás Fernandez Larrosa**  
**Lic. Cecilia Alvarado**  
**Lic. Marina Ruiz Grecco**  
**Lic. Laura Panelo**  
**Dr. Pablo Echeverría**  
**Dra. Giselle Martinez Noel**  
**Lic. Sabrina Micenmacher**



**Gabriel Rabinovich, Marta Toscano, Norberto Zwirner, Claudia Lanari, Mónica Kotler, Elba Vazquez, Santiago Werbajh, Mónica Vermeulen, Basilio Kotsias, Mario Galigniana, Silvia García**

**Box 1 | Pathways leading to the activation of NF- $\kappa$ B**

