



P-151 - LA INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA DEL TRANSPORTADOR MONOCARBOXILATO-1 INHIBE LA PROLIFERACIÓN E INDUCE APOPTOSIS EN CÉLULAS METASTÁSICAS DE ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO

E. Chueca^{1,2}, L. Grasa³, A. Valero⁴, S. Arechavaleta^{1,2}, M.A. García-González^{1,2,5}, M.Á. Sáenz³, Á. Lanás^{1,2,3,4} y E. Piazuolo^{1,2,5}

¹IIS Aragón. ²CIBERehd. ³Universidad de Zaragoza. ⁴Hospital Clínico de Zaragoza. ⁵IACS.

Resumen

Introducción: Las células tumorales producen elevadas cantidades de ácido láctico debido a un aumento en la captación de glucosa así como a la utilización de manera preferente de la vía glicolítica para su metabolismo. Este exceso de ácido láctico es expulsado de la célula mediante los transportadores monocarboxilato (MCTs), principalmente MCT1 y 4. Se ha propuesto que el bloqueo de estos transportadores tendría un efecto citotóxico y podría ser útil como estrategia terapéutica en algunos tumores. Este aspecto no ha sido investigado en el adenocarcinoma de esófago (ACE).

Objetivos: Analizar la expresión de MCT1 y 4 en muestras humanas de ACE. Evaluar in vitro el efecto que su inhibición ejerce sobre el pH intracelular (pHi) así como su impacto en los fenómenos de proliferación y apoptosis.

Métodos: La expresión de MCT1 y 4 se evaluó mediante inmunohistoquímica en 29 muestras de ACE. En el estudio in vitro se utilizaron dos líneas celulares de ACE (ATCC): OE33, derivada de un ACE de la unión gastroesofágica y OACM5,1C, aislada de una metástasis ganglionar de un ACE. En ambas se evaluó la expresión de MCT1 y 4 mediante inmunocitoquímica. Las células fueron tratadas con el inhibidor de MCT1 AZD3965 (0-100 nM). Con objeto de aumentar la producción de lactato y potenciar el efecto citotóxico, dicho tratamiento se testó también en presencia de una sobrecarga de glucosa (30 mM) en el medio de cultivo. En todas las condiciones experimentales se cuantificó la concentración intracelular de lactato mediante ensayo colorimétrico y el pHi, determinado por citometría de flujo (sonda SNARF-1AM). Se evaluó además la apoptosis por citometría de flujo (Anexina V y IP) y la proliferación mediante ELISA (BrdU). Todos los experimentos se realizaron por triplicado. El análisis estadístico se realizó mediante t-Student.

Resultados: Todas las muestras de ACE mostraron expresión de MCT1 y 4. Ambas líneas celulares mostraron expresión de MCT1 y MCT4, si bien en la línea metastásica se observó expresión de MCT4 sólo en una pequeña subpoblación de células. La adición de glucosa al medio indujo un aumento en los niveles de lactato únicamente en las células OE33, sin tener este aumento repercusión sobre apoptosis, proliferación o pHi. El tratamiento con el inhibidor de MCT1 (10 y 100 nM) indujo un aumento del pHi y de los niveles de lactato en ambas líneas tumorales, siendo este incremento superior en las células metastásicas (652 ± 51%; 756 ± 112%) que en las OE33 (224 ± 26%; 237 ± 31%). AZD3965 (100 nM) inhibió profundamente la proliferación e indujo la apoptosis en

la línea metastásica sin afectar a las células OE33.

Conclusiones: Las líneas de ACE evaluadas muestran diferencias en la expresión de transportadores MCT, metabolismo glucídico y respuesta a la inhibición del transportador MCT1, que disminuye la proliferación e incrementa la apoptosis en la línea metastásica. Son necesarios estudios adicionales para definir el potencial del bloqueo de transportadores de lactato en el tratamiento del ACE.