

El rol de las hormonas tiroideas sobre la expresión de cadherinas-cateninas en el cáncer de colon: alternativas terapéuticas

Izaguirre María Fernanda; Galetto, Carolina D.; Adur, Javier F.; Casco, Víctor H.

AUTORES: Facultad de Ingeniería; Universidad Nacional de Entre Ríos, Argentina. Ruta 11, km 10,5, Oro Verde, Entre Ríos, Argentina

ARK: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s22504559/erv2ntua8>

Contacto: fernanda.izaguirre@uner.edu.ar y/o victor.casco@uner.edu.ar

INTRODUCCIÓN

El cáncer colo-rectal (CCR) es la cuarta y tercera causa de muerte en el mundo y en Argentina, respectivamente (OMS, 2008; MINCYT, 2014). Por ello, el diagnóstico temprano y nuevas formas de tratamiento resultan esenciales para controlar la morbi-mortalidad de la enfermedad.

La molécula de adhesión intercelular E-cadherina y su molécula conectora al citoesqueleto de actina, β -catenina, son críticas en las transformaciones epitelio-mesénquima y en el desarrollo de adenomas y adenocarcinomas colo-rectales. Por estas razones, el control de su expresión y actividad son claves en la regulación de proliferación, diferenciación, movilidad y agresividad de las células tumorales (Izaguirre y col. 2018; 2019).

Un número creciente de evidencias, sugieren el rol crítico de la señalización de las hormonas tiroideas (HTs) en el crecimiento y la homeostasis del sistema digestivo de vertebrados. Se ha demostrado que tanto el hiper- como el hipotiroidismo pueden constituir un factor de riesgo que promueve el desarrollo de CCR (L'Heureux y col., 2019), mostrando la intrincada influencia de las HTs en el control de esta patología. Este aparente rol crítico de la señalización de las HTs en el crecimiento y la homeostasis del sistema digestivo de vertebrados ha conducido a que numerosas líneas de investigación analicen su rol en la ocurrencia y progresión de los diferentes cánceres del aparato digestivo (Brown y col., 2013; Krasnin y col., 2019). A su vez, se trabaja a nivel mundial, en la implementación de una medicina translacional en la que se aplique quimioprevención al emplear tratamientos a largo plazo con agentes orales para retardar, prevenir o aún revertir el desarrollo de adenomas de colon.

Empleando modelos de anuros en desarrollo, cuya metamorfosis es altamente dependiente de las HTs, investigaciones de nuestro grupo demostraron que en estado fisiológico, los genes codificantes de E-cadherina y sus moléculas conectoras al citoesqueleto de actina β y α -catenina, son genes de respuesta directa a la hormona 3,3',5-triyodo-L-tironina (T3) (Izaguirre, 2003; Izaguirre y Casco, 2010; Galetto, 2016; Galetto y col., 2017).

A su vez, se encontró que el epitelio premetamórfico es reemplazado por epitelio posmetamórfico, concluyéndose que se producen intensos procesos de apoptosis, proliferación y diferenciación durante la remodelación metamórfica. Estos eventos involucran procesos de desensamblaje-reensamblaje de los contactos intercelulares y de las células con la matriz extracelular. Los cambios en la frecuencia de los tipos de uniones intercelulares se correlacionan con la remodelación de la barrera epitelial mediada por T3. Durante estos procesos se evidencia un significativo aumento de E-cadherina junto a Rap1 (pequeña proteína G Ras-like), mientras que el aumento de ocludina de uniones estrechas (TJs) es mínimo (Galetto y col., 2017; Izaguirre y col., 2018).

son capaces de activar una ruta de señalización proliferante, empleando como receptor de membrana plasmática la integrina $\alpha v \beta 3$ y activando la vía del factor angiogénico HIF-1 α (Izaguirre y col., 2018; 2019). Por lo tanto, la inactivación de la ruta Wnt/ β -catenina así como la de desiodinasa III (Dio3) y/o el receptor $\alpha v \beta 3$ -integrina, emergen como interesantes blancos terapéuticos para el tratamiento del CCR.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Se emplearon ratones macho adultos (*Mus musculus*) de la cepa BALB/c de 8 semanas de vida, que fueron adquiridos a las 6 semanas de edad en el Centro de Medicina Comparada (FCV-UNL-CONICET) y aclimatados y mantenidos en condiciones óptimas en el Bioterio de la Facultad de Ingeniería de la UNER, siguiendo las normativas de los Comités de Ética internacionales y de la UNER.

Desarrollo del CCR y tratamiento hormonal con levotiroxina (L-T4)

El desarrollo del cáncer colo-rectal (CCR) fue inducido en ratones de 8 semanas de edad y de 20 a 30 g de peso (n=5 o n=6 por cada punto experimental), con una inyección intraperitoneal de azoximetano (AOM) (10 mg/Kg) al inicio del experimento (t=0). A la semana de la inyección, se les suministró sulfato sódico de dextrano (DSS) (2% p/vol) en el agua de bebida durante 7 días. La inducción y el seguimiento se realizaron de acuerdo con Corpet y Pierre (2003); Tanaka (2009) y Bianchi y col. (2013, 2014) (Figura 1).

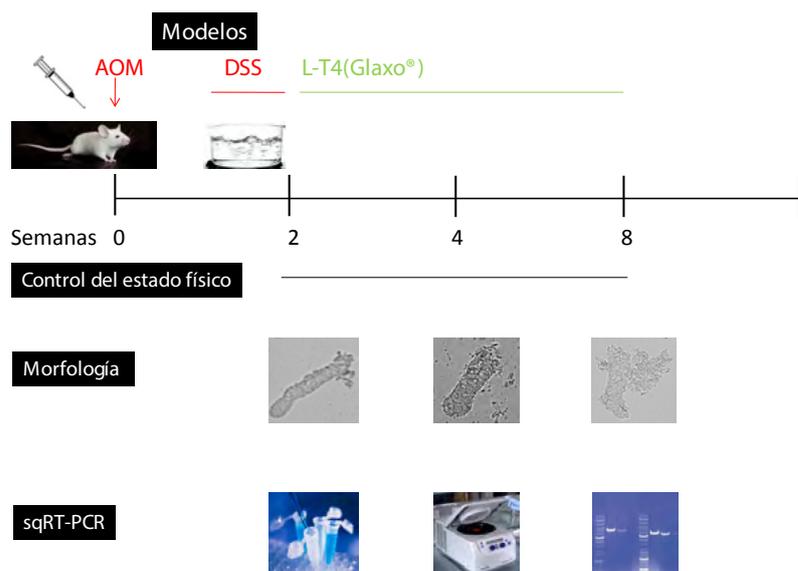


Figura 1. Esquema que representa los modelos experimentales implementados y los estudios realizados para evaluar cada uno de los puntos experimentales. Los animales fueron sacrificados y estudiados: (I) previo a tratamientos (control t0), (II) a las 2, 4 y 8 semanas de la aplicación de tratamientos (AOM+DSS y AOM+DSS+L-T4). El colon fue disecado y sus criptas aisladas, analizadas y seccionadas ópticamente por microscopia de campo amplio. En segmentos seriados del colon se realizaron RT-sqPCR para analizar la expresión de 20 moléculas de interés.

En paralelo, algunos grupos de animales fueron simultáneamente tratados oralmente con L-T4. El efecto de las HTs sobre el desarrollo tumoral fue analizado en grupos de ratones tratados con AOM+DSS, a los que se les suministró levo (L)-tiroxina comercial (Glaxo®) (L-T4) durante 3 o 7 semanas a una concentración de 0,2 μ g/Kg de peso (Iishi y col., 1993), siguiendo las recomendaciones de Zhang (2011). Los animales fueron sacrificados y analizados cumplidas las semanas 4 y 8, posinyección (Figura 1).

nes por punto experimental, fueron aislados con columnas del *GeneJET kit* (Thermo Scientific, Vilnius, Lituania).

Posteriormente, el tejido fue resuspendido en 50 μ l de agua tratada con dietilpirocarbonato (DEPC) y conservadas a -20°C hasta su uso. La calidad de ARN fue chequeada por electroforesis en geles de agarosa al 1,5% y la concentración y pureza fueron medidos por espectrometría UV a 260 y 280 nm, respectivamente. Las moléculas de ADN copia (cDNA) fueron obtenidas a partir de 5 μ g de ARN total, empleando un kit de retrotranscripción (RT) (Thermo Scientific Inc., Maryland, USA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las reacciones de PCR fueron realizadas a partir de 2,5 μ l de cDNA, 1 μ M de cada uno de los oligonucleótidos específicos de los ADNc ampliados (Tabla 1), 0,8 mM dNTPs y ADN polimerasa (Fermentas International Inc., Vilnius, Lituania) hasta un volumen final de 25 μ l. Los ciclos de PCRs se iniciaron calentando a 95°C por 5 min y se corrieron 30 ciclos de: desnaturalización a 95°C por 30 seg, hibridación a 58°C (dependiendo del oligonucleótido) por 35 seg, elongación a 72°C por 1 min y elongación final a 72°C por 5 min. Como control interno fue empleado ARNm de microglobulina 2β (M2 β) de expresión constitutiva en colon murino (Dydensborg y col., 2006; Kheiriseid y col., 2010).

Los primers fueron diseñados en base a las secuencias depositadas en el GenBank y chequeadas para corroborar que no existieran amplicones de auto- o heterodímeros o estructuras secundarias (Tabla 1). Los niveles de ARNm del colon murino distal fueron establecidos por coamplificación de cada gen de interés con B2M, y visualizados en geles de agarosa al 2,5%, teñidos con bromuro de etidio. Las bandas de ADNc fueron visualizadas en un transiluminador UV Spectroline TE-312S (Spectronics Corporation, Westbury, NY) y registradas con una cámara digital.

Tabla 1. Lista de primers empleados para cuantificación de ARNm de <i>Mus musculus</i>				
Molécula	primer	Tm IDT	Longitud	Tamaño pto
B2M (control interno)	CCGCCTCACATTGAAATCCAAATG	60	24	579
	CACAGTGACAGACTTCAATTAGGC	60	24	
Marcadores de uniones adherentes				
E-cadherina	ACGGAGGAGAACGGTGGTCA	60	20	264
	TCGCTGCCTTCAGGTTTTCA	60	21	
-catenina	TGGCCTCTGATAAAGGCAACTG	60	22	373
	CAGCCTCCTTGCTCTGAGCA	60	20	
-catenina	TGAGTTCATCGACGCCTCCC	60	20	480
	TCTGGGCAATGGTCTGCGAT	60	20	
p-120 catenina	GTGGTTCTCCAGAGGGAAAAAGC	59	23	297
	ACTCGCTCATGCTCACTCGT	59	20	
b actina	CAGCCTCCTTCTGGGTATGGA	59	23	362
	GCAGCTCAGTAACAGTCCGC	59	20	
Marcadores de regulación de la organización del citoesqueleto y uniones adherentes				
Rap1	ACACTGCAGGAACCGAGCAAT	60	21	405
	GCTGCTGCTGACTTCAGGTCT	60	21	
Cdc42	GTGAAAGAAAAGTGGGTGCCTGA	58	23	285
	CCTGCGGCTCTTCTTCGGTT	60	20	
Rac1	AGG GGC AAA GAC AAG CCG AT	60	20	254
	ACAGCACCGATCTCTTTCGC	58	20	
RhoA	GTGGCGGATATCGAGGTGGA	59	20	299
	TCAGGTTTTACCGCTCCTGC	60	21	

control t0. Los datos se muestran como gráficos de barra en los que se representan intervalos de 95% de confianza (CIs) de la expresión de genes diana de los animales tratados versus animales control a t0 (cada nivel de expresión a su vez se calculó relativo al gen *B2M* de referencia). Debido a que algunos genes bajo evaluación fueron indetectables durante los bioensayos (enzima isomaltasa-sacarasa), los CIs fueron representados relativos a un valor arbitrario de (1), considerado el valor de inicio de los bioensayos, siguiendo el método aplicado por Galetto y col. (2017).

RESULTADOS

Morfología de las criptas del colon distal durante la progresión tumoral

Para evaluar el efecto proliferativo y displásico inducido por AOM+DSS, así como el efecto del tratamiento con L-T4 durante la progresión tumoral, se registraron medidas de la longitud del eje ápico-basal y del diámetro de cada cripta aislada, a partir de las imágenes digitales obtenidas con el microscopio Olympus IX83, utilizando el software ImageJ 1.51 (NIH, USA) (Figura 3).

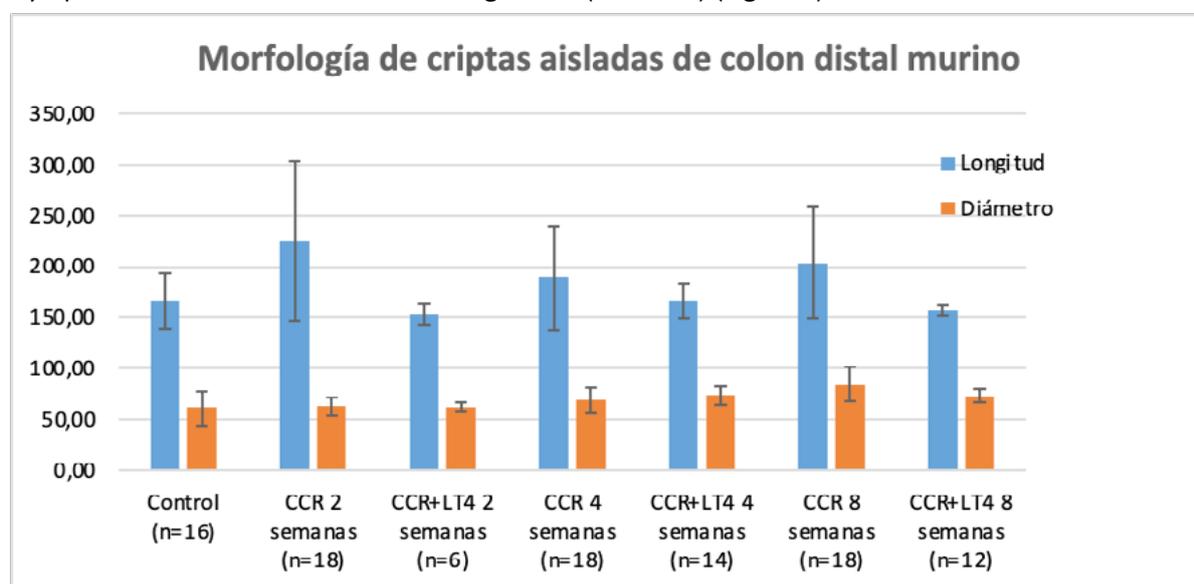


Figura 3. Gráfica de barras que representa las variaciones en la longitud y diámetro de las criptas, en los diferentes puntos y réplicas experimentales. Las diferencias entre media fueron consideradas no significativas.

La evaluación histológica del colon distal reprodujo el tiempo de aparición, número y tipo de tumores de colon distal en las réplicas realizadas y la morfología de las criptas individuales (Figura 4).

El análisis estadístico de comparaciones múltiples de medias de Tukey-Kramer no mostró diferencias significativas de los cambios de longitud, aunque se observó una tendencia de aumento del eje ápico-basal con el progreso del CCR en el tiempo (Figura 3). En cuanto al diámetro de las criptas del colon distal, el comportamiento observado fue similar que el de la longitud, aunque la magnitud del aumento fue menor. A diferencia de la longitud, la cual fue máxima a las 2 semanas de los bioensayos, la tendencia de aumento del diámetro fue máxima a las 8 semanas de desarrollo del CCR.

El tratamiento hormonal con L-T4 no provocó variaciones significativas de longitud y diámetro y la incidencia fue mayor en la longitud que en el diámetro. Sin embargo, puede observarse una tendencia al descenso en la longitud del eje ápico basal y una notable disminución en la variabilidad de los datos. Esta tendencia fue muy inferior en el diámetro y solo pudo detectarse un ligero descenso en la 8^{va} semana de tratamiento.

Análisis molecular durante la progresión tumoral

Los niveles de expresión de todas las moléculas evaluadas fueron registrados y analizados en segmentos completos del colon distal de los diferentes puntos experimentales

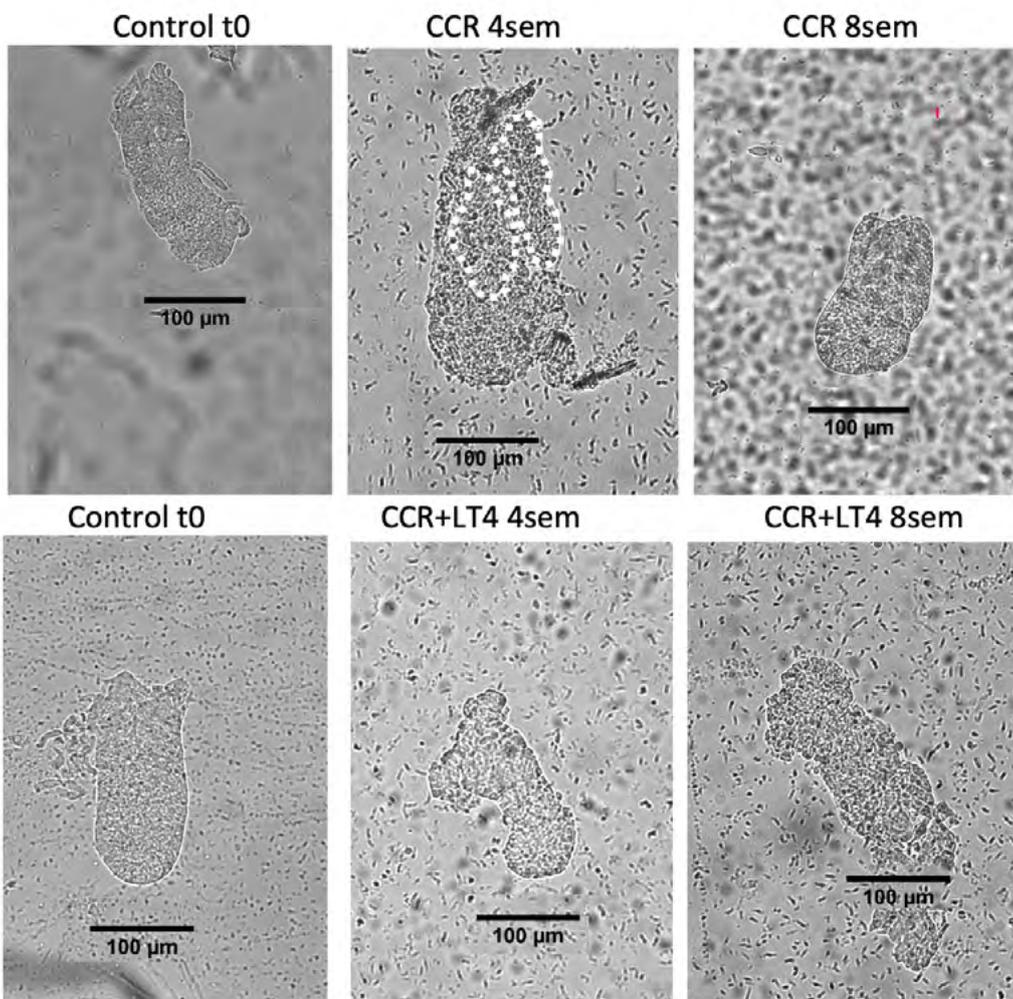


Figura 4. Criptas aisladas del colon distal de ratones control (t0), tratados con AOM+DSS e inducidos a desarrollar CCR de 4 y 8 semanas y tratados con AOM+DSS+hormona LT4. La diversidad morfológica se observa en todos los puntos experimentales, por lo que se han seleccionado las imágenes más representativas. La línea punteada señala el crecimiento de una nueva cripta, presumiblemente desde la región apical de la cripta progenitora. Desde la semana 4 de transformación celular se observa crecimiento gran cantidad de criptas cortas a distintas alturas de la cripta original y pérdida de la morfología normal de las criptas. Barra = 100 µm.

MOLÉCULAS DE UNIONES ADHERENTES

El modelo experimental claramente muestra que la expresión de *CADH1* desciende marcadamente y muy significativamente a las 8 semanas de inducción tumoral. Si bien la media de la expresión baja ligeramente a las 4 semanas del CCR, la dispersión de los datos evidencia cambios no significativos respecto al control normal (Figura 5).

Contrariamente a lo que se reporta en la mayoría de los tipos de cáncer, los niveles de ARNs de β -catenina descendieron durante el desarrollo del CCR. Mientras descendieron significativamente a las 4 semanas de desarrollo tumoral al compararlo con el control a t0, a las 8 semanas cayeron muy significativamente (Figura 5).

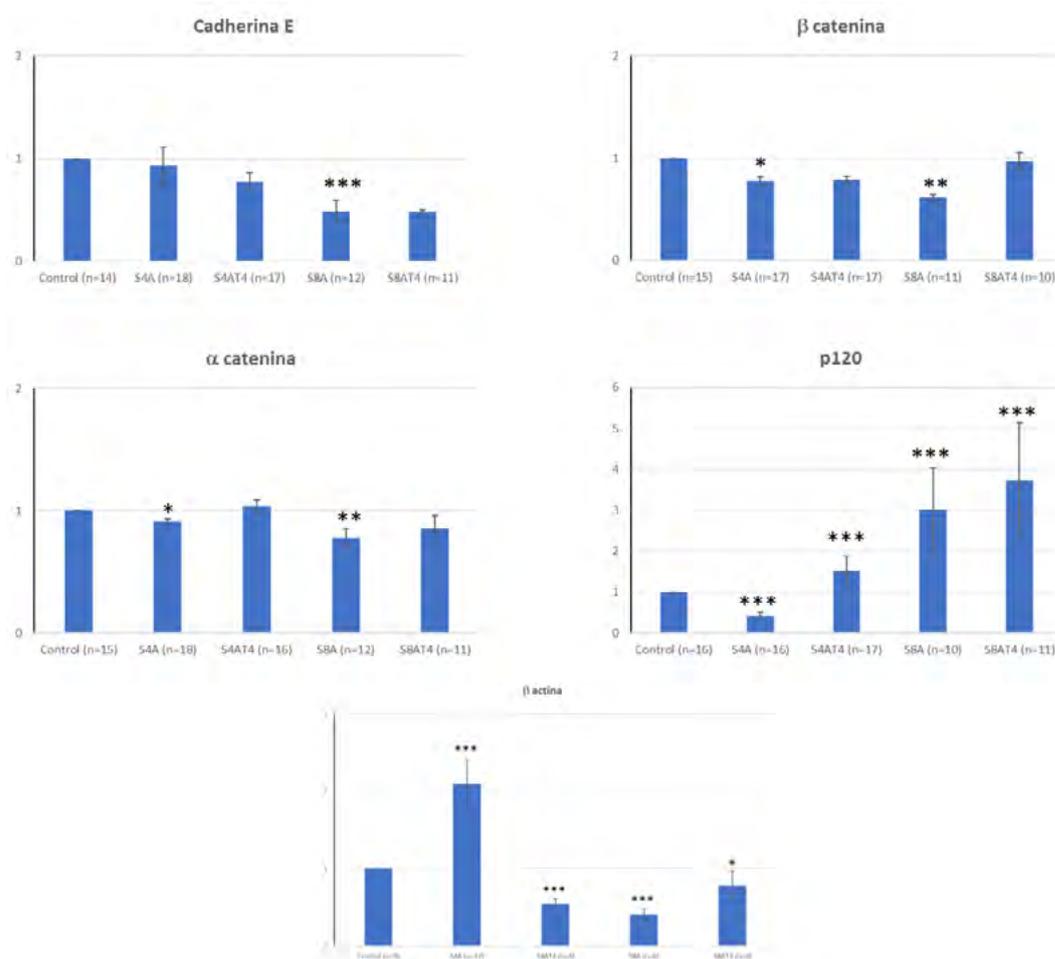


Figura 5. Niveles de expresión génica de E-cadherina, b-catenina, a-catenina, p120-catenina y b-actina relativos al grupo control inicial, en colon distal de *Mus musculus* Balbc con CCR de 4 y 8 semanas (S4A, S8A) y con CCR de 4 u 8 semanas y tratamiento durante 3 o 7 semanas con L-T4 (S4AT4, S8AT4). Los niveles de ARNm se determinaron por sqRT-PCR y se normalizaron en relación con los niveles del grupo control. El análisis estadístico se realizó calculando el intervalo de confianza del 95% del dato normalizado (barra de error) basado en Fay y Gerow (2013). Los asteriscos indican diferencias significativas con el grupo control (*significativa; **muy significativa; ***extremadamente significativa). El gen constitutivo M2B fue empleado como control interno y normalizador de cada reacción de sqRT-PCR.

El descenso en los niveles de expresión de *CTNNA1* fue menos marcado en la 8^{va} semana comparado con el de *CTNNB1*, pero fue significativo en la 4^{ta} y 8^{va} semana (Figura 5).

La expresión de *CTNND1* mostró un comportamiento dual con el desarrollo tumoral. Mientras que en la 4^{ta} semana sus niveles descendieron en forma extremadamente significativa, en la 8^{va} semana sus niveles se dispararon marcadamente, aunque exhibieron gran dispersión de valores (Figura 5).

Las uniones adherentes epiteliales estabilizadas dependen de la conexión de las E-cadherinas transmembrana y las cateninas a cinturones citoesqueléticos de actina. En el modelo experimental, los niveles de expresión de *ACTB* evidenciaron un comportamiento dual, aunque antagónico con *CTNND1*. Así, sus niveles aumentaron a más del doble y con extrema significatividad en la 4^{ta} semana, mientras que descendieron a menos de la mitad y extrema significatividad en la 8^{va} semana (Figura 5).

PEQUEÑAS GTPAsas QUE INTERVIENEN EN UNIONES ADHERENTES Y EL CITOESQUELETO DE ACTINA

Los niveles de expresión de *RAC1* descendieron muy significativa- y significativamente a las 4 y 8 semanas respectivamente, comparados con los del control al inicio de los ensayos (Figura 6).

Los niveles de expresión de *RAP1* también descendieron, aunque en forma significativa y muy significativamente en las 4^{ta} y 8^{va} semana respectivamente (Figura 6).

Los niveles de expresión de *CDC42* y *RHOA* descienden marcada- y muy significativamente con el desarrollo tumoral, siendo más profundo el descenso para *RHOA*, fundamentalmente a la 8^{va} semana cuando la diferencia se hace extremadamente significativa (Figura 6).

MARCADORES DE SEÑALIZACIÓN POR HORMONAS TIROIDEAS

Los niveles de ARNm del receptor alfa de hormonas tiroideas (*RT α*) disminuyen con el desarrollo tumoral, tornándose muy significativa en la 8^{va} semana (Figura 7). En contraste, la expresión del *THRB* mostró un comportamiento algo antagónico durante el desarrollo tumoral. Mientras que en la 4^{ta} semana se verifica un leve aumento de los niveles medios, aún cuando la diferencia respecto al control no es significativa, en la 8^{va} semana sus niveles disminuyen significativamente (Figura 7). La expresión del gen *DIO1* codificante de la enzima integral de membrana plasmática Dio1, activante de T4 a T3 disminuye significativa- y muy significativamente en las semanas 4^{ta} y 8^{va}, respectivamente (Figura 7). En contraste, el comportamiento de los niveles de expresión del gen *DIO2* codificante de Dio2 intracelular y activante de T4 a T3, fue opuesto. Se produjo un aumento extremadamente significativo a las 4 semanas de desarrollo tumoral, aunque su expresión fue muy variable. A las 8 semanas se verificó una tendencia promedio al aumento sobre el control, aunque los cambios no fueron significativos (Figura 7).

La expresión del gen *DIO3* codificante de Dio3 inactivante de T4 a rT3 y de T3 a T2, aumentó muy significativamente durante el desarrollo tumoral, mostrando un comportamiento muy similar a las 4 y 8 semanas (Figura 7).

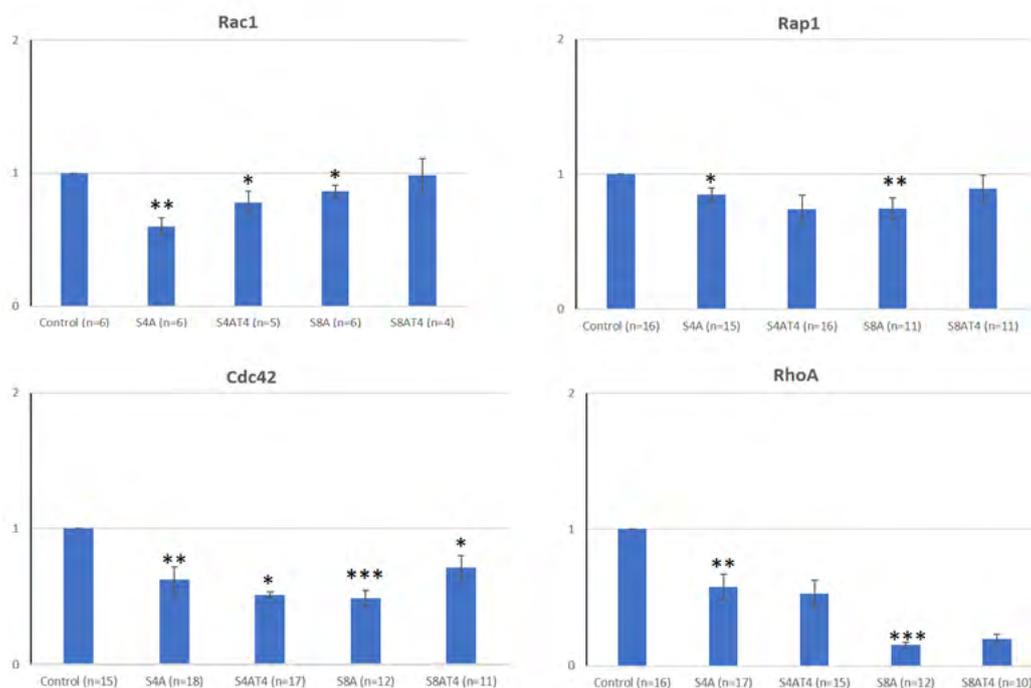


Figura 6. Niveles de expresión génica de las pequeñas GTPasas RhoA, Rac1, Cdc42 y Rap1, relativos al grupo control inicial, en colon distal de *Mus musculus* Balbc con CCR de 4 y 8 semanas (S4A, S8A) y con CCR de 4 y 8 semanas y tratamiento durante 3 o 7 semanas con L-T4 (S4AT4, S8AT4). La expresión de Rac1 resultó detectable solo en el bioensayo³. Los niveles de ARNm se determinaron por sqRT-PCR y se normalizaron en relación con los niveles del grupo control. El análisis estadístico se realizó calculando el intervalo de confianza del 95% del dato normalizado (barra de error) basado en Fay y Gerow (2013). Los asteriscos indican diferencias significativas con el grupo control (*significativa; **muy significativa; ***extremadamente significativa). El gen constitutivo M2B fue empleado como control interno y normalizador de cada reacción de sqRT-PCR.

MARCADORES DE PROLIFERACIÓN CELULAR

Es reconocido que los ambientes tumorales se caracterizan por aumentar a nivel celular la proliferación, supervivencia y movilidad, así como por disminuir la diferenciación y la muerte. Por ello, se evaluaron la proliferación, la diferenciación y marcadores de movilidad celular.

Llamativamente, la expresión del marcador de proliferación celular *PCNA*, mostró una disminución muy significativa y de similar magnitud a las 4 y 8 semanas de desarrollo tumoral, al compararlos con los controles a t_0 (Figura 8). Por su parte, la expresión del gen *CCND1* codificante de ciclina D1, otro marcador de proliferación celular, mostró un aumento muy significativo a las 4 semanas del CCR, mientras que en la 8^{va} semana sus niveles descendieron muy significativamente, respecto al control a t_0 y los de la 4^a semana (Figura 8).

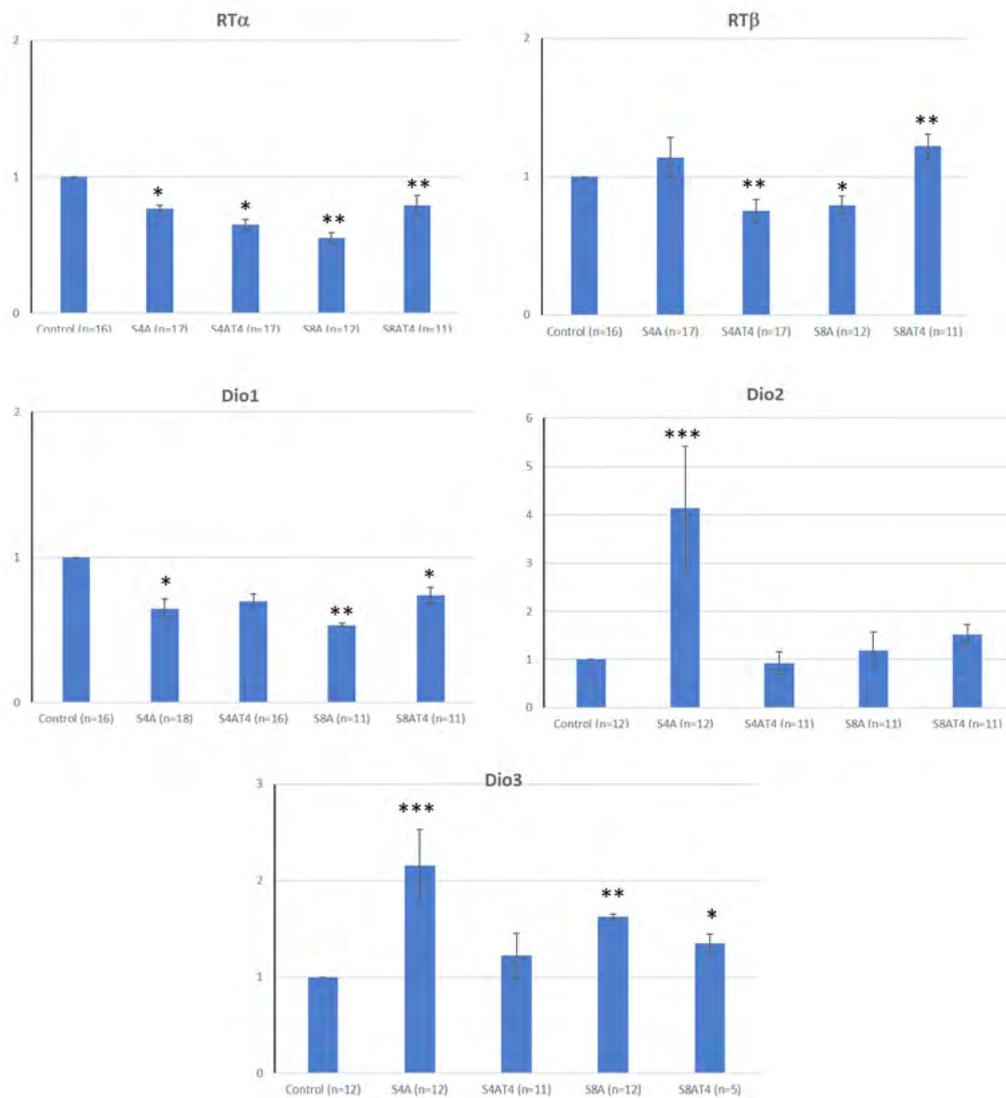


Figura 7. Niveles de expresión génica (ARNm) de los receptores α y β de HTs y desiodinasas responsables del metabolismo de HTs. Los niveles de ARNm se determinaron por sqRT-PCR y se normalizaron en relación con los niveles del grupo control. El análisis estadístico se realizó calculando el intervalo de confianza del 95% del dato normalizado (barra de error) basado en Fay y Gerow (2013). Los asteriscos indican diferencias significativas con el grupo control (*significativa; **muy significativa; ***extremadamente significativa). El gen constitutivo M2B fue empleado como control interno y normalizador de cada reacción de sqRT-PCR.

MARCADORES DE DIFERENCIACIÓN CELULAR INTESTINAL

Para intentar responder a la hipótesis de que las hormonas tiroideas tienen un efecto pro-diferenciante, se analizó la expresión de un marcador de diferenciación celular. La expresión del gen *ALPI* codificante de la enzima fosfatasa alcalina intestinal fue dispar entre semanas de tratamiento, mostró un descenso extremadamente significativo a las 4 semanas del CCR, mientras que evidenció una disminución en los niveles medios a la 8^{va} semana, aunque la diferencia respecto al control no fue significativa (Figura 8).

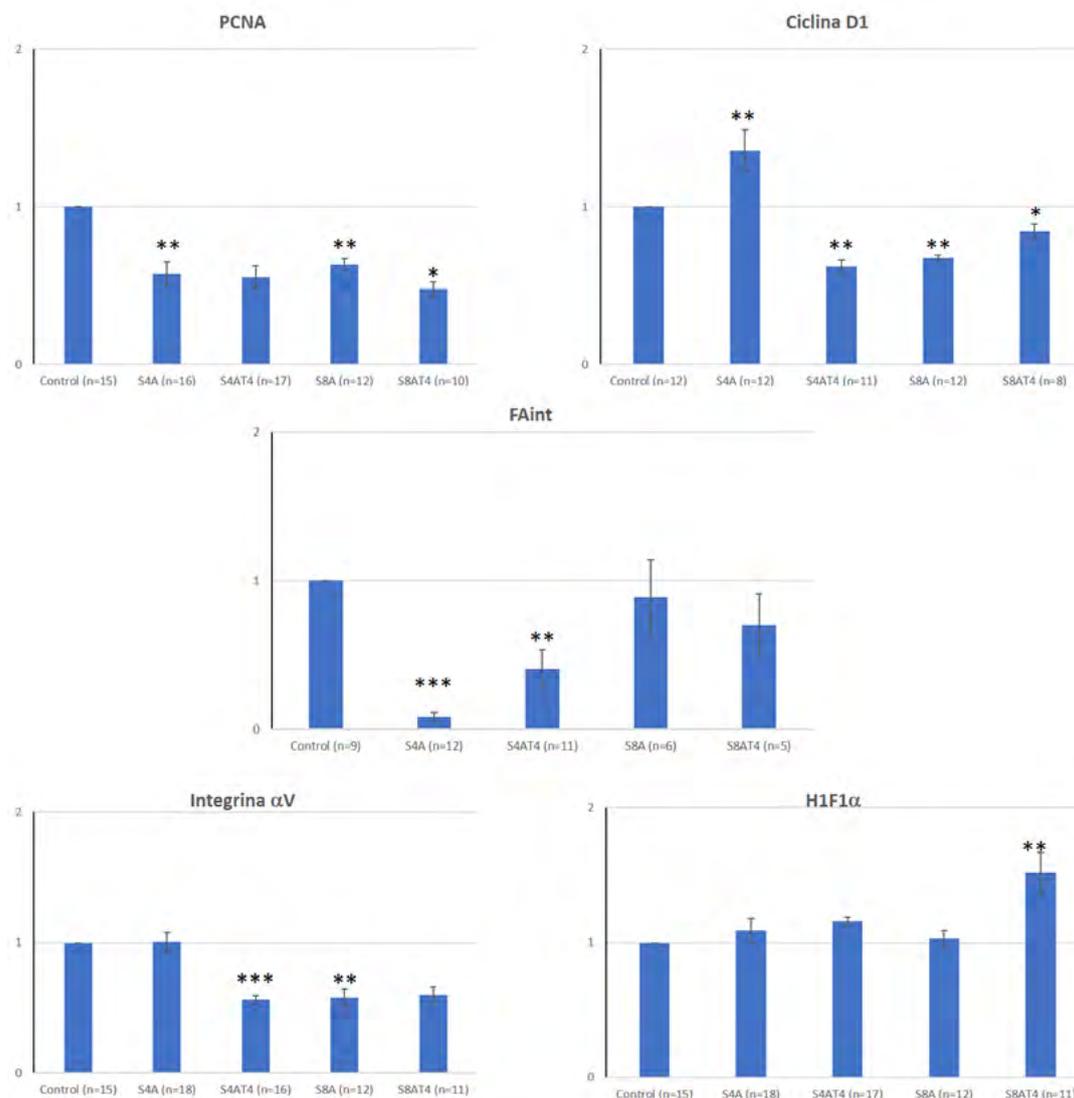


Figura 8. Niveles de expresión génica (ARNm) de marcadores moleculares de proliferación celular (PCNA y ciclina D1), de diferenciación celular (fosfatasa alcalina intestinal, Faint) y de agresividad tumoral (receptor de membrana con dominio de unión a HT (subunidad $\alpha 5$ de la integrina $\alpha \nu 3$) y factor de angiogénesis (HIF1A, *Hypoxia-inducible factors*). Los niveles de ARNm se determinaron por sqRT-PCR y se normalizaron en relación con los niveles del grupo control. El análisis estadístico se realizó calculando el intervalo de confianza del 95% del dato normalizado (barra de error) basado en Fay y Gerow (2013). Los asteriscos indican diferencias significativas con el grupo control (*significativa; **muy significativa; ***extremadamente significativa). El gen constitutivo M2B fue empleado como control interno y normalizador de cada reacción de sqRT-PCR.

MARCADORES DE AGRESIVIDAD TUMORAL

En la búsqueda de indicadores adicionales que mostrasen la progresión tumoral en estadios más agresivos de la patología, se analizaron las expresiones de los genes *HIF1A* y *ITGAV* codificantes de un factor angiogénico y de una integrina que promueve la movilidad celular de los tumores y que suele aumentar en diversos estados neoplásicos.

La expresión de *ITGAV* codificante de la subunidad $\alpha \nu$ de la integrina $\alpha \nu \beta 3$ mostró disminución muy significativa recién en la 8^{va} semana del desarrollo tumoral. Por su parte, la expresión *HIF1A* codificante del factor angiogénico HIF-1A aumentó significativamente en la semana 4 del desarrollo tumoral (Figura 8).

MARCADORES DE PROLIFERACIÓN CELULAR

El tratamiento con L-T4 muestra la represión del gen *PCNA*, cuyos valores se vuelven significativos en la 8^{va} semana (Figura 8). En el caso de *CCND1* el comportamiento fue antagónico dependiendo la semana de progresión tumoral. Mientras que L-T4 reprime en forma extremadamente significativa en la 4^{ta} semana, lo regula en forma positiva y significativamente en la 8^{va} semana (Figura 8).

MARCADORES DE DIFERENCIACIÓN CELULAR INTESTINAL

La expresión de *ALPI* fue estimulada significativamente por L-T4 en la 4^{ta} semana, mientras que en la semana 8 se observa una tendencia a la represión, aunque no significativa (Figura 8).

MARCADORES DE AGRESIVIDAD TUMORAL

El tratamiento hormonal con L-T4 mostró un efecto represor sobre el gen *ITGAV*, que a las 4 semanas resultó muy significativo, comparando con el colon tumoral. En la semana 8 los cambios no fueron significativos (Figura 8). Por el contrario, L-T4 regula positivamente al gen *HIF1A*, aunque los aumentos fueron muy significativos en la semana 4 de los bioensayos y solo mostró una tendencia a aumentar en la semana 8 (Figura 8).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Arquitectura de las criptas del colon distal durante la progresión tumoral y bajo influencia de L-T4

El modelo de CCR murino empleado demuestra que los parámetros longitud y diámetro de las criptas, no serían buenos indicadores de los cambios sufridos en la arquitectura de la mucosa del colon durante la progresión tumoral y menos aún en etapas tempranas de la enfermedad. Entre la longitud y el diámetro, la longitud parece registrar las diferencias con mayor sensibilidad. Estos parámetros tampoco registran los cambios producidos por el tratamiento hormonal con L-T4.

A diferencia de la dificultad en encontrar un indicador arquitectónico y cuantificable de las criptas, que refleje los cambios durante la progresión tumoral y bajo el tratamiento hormonal, el análisis de la morfología de las criptas aisladas permite describir más certeramente la transformación. Claramente, al aumentar el crecimiento tumoral conforme se incrementa el tiempo de experimentación, se generan gran cantidad de criptas cortas a distintas alturas del eje mayor de la cripta original, lo cual repercute en una gran variabilidad en formas y tamaños en longitud y diámetro, más de lo habitual comparado con un colon distal normal. En humanos adultos se conoce que la renovación epitelial de la mucosa abarca 4 a 5 días (Sipos y col., 2005) y que la criptogénesis simétrica rara vez ocurre, tal como sucede en situaciones patológicas (Rubio y Schmidt, 2020).

Arquitectura molecular de la barrera epitelial del colon distal durante la progresión tumoral y bajo influencia de L-T4

Nuestros estudios previos en anuros y en un complejo escenario metabólico, permitieron demostrar que E-cadherina, - y α -catenina, así como Rac1 y Rap1, aumentan su expresión durante el desarrollo metamórfico del tracto digestivo gracias al rol regulador positivo de T3 (Izaguirre y Casco, 2010; Galetto et al., 2017). Asimismo, se demostró que E-cadherina, β - y α -catenina y la pequeña GTPasa Rac1, son genes de respuesta directa a T3 y por análisis bioinformático, se identificaron los elementos de respuesta directa a las HTs en sus genes (Galetto, 2016; Galetto y col. 2017). Morfológicamente, se demostró la influencia de la hormona T3 sobre el establecimiento de las uniones intercelulares epiteliales mediadas por E-cadherina, sus moléculas conectoras al citoesqueleto de actina, β - y α -catenina y las pequeñas GTPasas Rac1 y Rap1 (Galetto, 2016; Galetto y col. 2017). Tempranamente (a las 24 hs), la remodelación del tracto digestivo de *Xenopus laevis* es globalmente dominada por la acción efectora de Rac1,

cionales en el citoplasma (regulación de la actividad de pequeñas GTPasas) y el núcleo. Mecanismos de empalme alternativo de sus pre-ARNm y múltiples sitios de fosforilación generan complejidad adicional a su funcionamiento. Su pérdida total, su atenuación o su errónea localización celular se correlaciona con la progresión de diferentes tipos de tumores humanos (van Hengel y van Roy, 2007).

Se sabe que la *down-regulation* de E-cadherina en cáncer puede resultar en la redistribución de p120-catenina en el citoplasma y/o translocación nuclear y que la pérdida de p120-catenina o su localización citoplasmática altera la homeostasis tisular y promueve metástasis en forma independiente a su rol en la adhesión. Particularmente, se ha detectado que la *down-regulación* de p120-catenina endógena en células mamarias cancerosas deficientes en E-cadherina previene el desarrollo de fenotipos migratorios (van Hengel y van Roy, 2007).

Sin embargo, la *down regulation* de p120-catenina en tumores no ha podido ser explicada completamente por inactivación génica, ya que se han reportado muy pocas mutaciones en el gen *CTNND1*, solo en cáncer de mama (Wood y col., 2012) y en la línea celular SW48 de carcinoma de colon (Iretton y col., 2002). Por ello, se piensa que otros mecanismos estarían involucrados, tales como *down regulation* transcripcional, modificaciones epigenéticas o silenciamiento mediado por microARNs, aunque hay escasos estudios que lo documenten. Se ha detectado que *CTNND1* es transcripcionalmente atenuado por la unión de FOXC2 a su promotor, en la línea celular NSCLC de cáncer de pulmón (Mortazavi y col., 2010). Un estudio de inmunodetección de p120-catenina en adenocarcinomas colo-rectales humanos registrar alteraciones de los patrones de expresión en el 86% de los casos y una pérdida total en el 18% de los casos. Esta última condición se correlacionó con estadios muy avanzados de enfermedad, metástasis en nódulos linfáticos y disminución en la sobrevida (Gold y col., 1998).

Trabajos recientes que emplean modelos de CCR humano *in vitro* e *in vivo* demuestran que el microARN miR-143-3p silencia directamente al gen *CTNND1*, así como la sobreexpresión de *CTNND1* contribuye a la proliferación, migración e invasión celular en CCR y su silenciamiento los efectos opuestos (Ding y col, 2019). Estos resultados sugieren que un mecanismo similar podría estar involucrado en el descenso de los niveles de expresión de p120-catenina registrados en el CCR de 4 semanas. Dado que los ensayos del grupo de Ding fueron realizados con líneas celulares de CCR humano, con xenotrasplantes de estas células en ratones y abarcaron 50 días de análisis, el comportamiento opuesto obtenido en nuestro modelo a las 8 semanas de desarrollo del CCR murino sugiere la existencia de otros mecanismos que se pondrían en juego con la progresión tumoral.

La formación y mantenimiento de las uniones adherentes dependen críticamente del citoesqueleto celular e influyen primariamente en el establecimiento de la polaridad de las células epiteliales y en la arquitectura epitelial. Dentro del citoesqueleto, β -actina es una de las isoformas más importantes en el mantenimiento de la polaridad ápico-basal de los epitelios, ya que lo vincula con los complejos proteicos adhesivos de membrana plasmática (Tanos y Rodriguez-Boulan, 2008; Dugina y col., 2009). La expresión de β -actina fue dual, dependiendo la semana de desarrollo del CCR. Mientras que los niveles de ARNm aumentaron en forma extremadamente significativa a las 4 semanas, disminuyeron muy significativamente en la 8^{va} semana. Este patrón cambiante de expresión con la progresión tumoral probablemente esté relacionado con la complejidad de la interconexión de vías de señalización regulatorias.

Se acepta que la geometría de actina-F es dinámicamente controlada por algunos miembros de la superfamilia Ras de pequeñas GTPasas, tales como RhoA, Rac1, Cdc42 y Rap1. Éstas se localizan en los contactos adhesivos basados en E-cadherina y así median los reordenamientos del citoesqueleto y la dinámica de superficie de E-cadherina durante el ensamblaje de las uniones adherentes (AJ), en los procesos de adhesión célula-célula y en los de compactación (Braga, 2000; Braga y Yap, 2005). En contraste a la activación de Rac1, Rap1 y Cdc42, la de Rho es reducida por la unión homofílica de E-cadherina (Kim y col. 2000; Noren y col. 2000, 2001; Lampugnani y col., 2002; Hogan y col., 2004). Se ha postulado que Cdc42 se activaría corriente abajo de Rap1 (Hogan y col., 2004). A su vez, Rap1 regula la red de señaliza-

ción de polaridad celular (Schwamborn y Püschel, 2004) y el fortalecimiento de las uniones célula-célula y célula-matriz extracelular (Bos, 2005). Dado que se ha detectado que Rap1 puede competir por los efectores de Ras, es que puede oponerse a su potencial oncogénico (Kitayama y col., 1989). Se sabe que las modificaciones de las uniones adherentes y las transformaciones tisulares en un proceso tumoral van acompañadas de grandes modificaciones del citoesqueleto y de sus propiedades quimio-mecánicas, conducidas por las pequeñas GTPasas (Tanos y Rodríguez-Boulan, 2008).

En nuestro modelo experimental los perfiles de expresión de las pequeñas GTPasas muestran descenso en sus niveles desde la semana 4, siendo muy similares los perfiles de Rap1 y Cdc42, lo cual resulta coincidente con la hipótesis de que la proteína Cdc42 se activa corriente abajo de Rap1. Mientras que para Rap1 y Cdc42 el descenso es mayor en la 8^{va} semana, para Rac1 es menor respecto a la semana 4. Debido a que en estado fisiológico la activación de la proteína RhoA tiene un comportamiento opuesto al de Rac1, Rap1 y Cdc42, se podría pensar que el efecto en sus niveles de ARNm también sería opuesto a los de RhoA. Sin embargo, sus niveles descendieron en la semana 4 del CCR y en la semana 8, el efecto represor fue el mayor. Dado que la condición tumoral reprime la expresión de Rap1, entonces se anula el efecto antitumoral de esta molécula.

Adicionalmente, se considera a p120-catenina un modulador importante de las actividades de RhoA, Rac1 y Cdc42 (Grosheva y col., 2001; Anastasiadis, 2007) y de su transcripción génica (Daniel y Reynolds, 1999; Prokhortchouk y col., 2001; Kim y col., 2004; Park y col., 2005). Se ha propuesto que p120-catenina inhibe la actividad de RhoA y activa las de Rac1 and Cdc42 (Pieters, 2012)

Expresión de las moléculas involucradas en la función y metabolismo de las hormonas tiroideas, durante la progresión tumoral

La ruta de señalización canónica de las hormonas tiroideas (HTs) resulta de la interacción de la hormona tiroidea activa T3 con receptores nucleares de HTs (RTs) y la activación o represión de genes blanco. A su vez, la disponibilidad de T3 intracelular está bajo un estricto control por diversos puntos de chequeo, en el que intervienen transportadores de membrana específicos, RTs, corre reguladores de su transcripción y desiodinasas (Bianco y col., 2019).

La glándula tiroides de mamíferos secreta al plasma principalmente T4 y una proporción mucho menor de T3. T3, es la hormona biológicamente activa, ya que se une a los receptores TR α y TR β , iniciando la señalización de HTs, que actúa en la regulación de genes blanco y otras vías metabólicas. En humanos la relación molar es de [11-15M T4:1M T3], dependiendo de la disponibilidad de yodo y de la presencia de patologías tiroideas.

Las enzimas desiodinasas (Dio) son puntos de control esenciales de la actividad tiroidea celular, ya que determinan tanto la activación como la desactivación intracelular de las HTs. Su expresión es tejido-específica y su actividad cambia en respuesta a diferentes condiciones fisiológicas. Por ello, los niveles séricos de HTs no siempre son capaces de predecir lo que sucede a nivel tisular o local. Este control local de los niveles de HTs celulares es mediado por tres Dio, la tipo I (Dio1) y la tipo II (Dio2) que incrementan la actividad tiroidea celular convirtiendo la prohormona tiroxina (T4) inactiva a la hormona triyodotironina (T3) activa, mientras que la tipo III (Dio3) cataliza la inactivación fisiológica de las HTs convirtiendo T4 a T3 reversa inactiva (rT3) y la T3 a T2 (diyodotirosina) (Bianco y col., 2002; Dentice y Salvatore, 2011).

Dio1 es una enzima integral de membrana plasmática y es la principal responsable de los niveles plasmáticos de T3. Se cree que cumpliría un rol crítico en síndromes de enfermedades no tiroideas y en neoplasias (Maia y col., 1995). Dio2 es una enzima integral de la membrana del retículo endoplásmico, que posee elevada afinidad por T4, por lo que es la principal convertidora de T4 a T3 a nivel intracelular (Larsen et al., 1981). En contraste, Dio 3 que es una enzima integral de membrana plasmática e inactivante de T3, que reactiva su expresión en ciertos estados fisiopatológicos, tales como en la reparación

embargo, algunas investigaciones aportan evidencias de una gran conservación de estas rutas durante la evolución, para influenciar el desarrollo de estos órganos, así como la fisiología de las células madre (Sirakov y Plateroti, 2011; Izaguirre y Casco, 2016; Galetto y col., 2017).

La señalización de HTs regula la proliferación de las células progenitoras epiteliales intestinales durante la maduración posnatal tanto en anfibios como en mamíferos. Las HTs operarían sobre ciertos grupos de genes y vías de señalización blanco, aunque aún persisten algunas discrepancias en cuanto a las vías involucradas. Mientras que en el ratón, la proliferación celular involucraría principalmente la vía Wnt/ β -catenina, en *Xenopus* parecería no ser central (Sirakov y Plateroti, 2011). Todas las isoformas de RTs se expresan en las células epiteliales intestinales (Plateroti y col., 1999; 2001), pero las HTs vía RT α 1 controlarían los genes claves del ciclo celular y de la vía Wnt/ β -catenina, estimulando la proliferación de las células epiteliales intestinales (Sirakov y Plateroti, 2011). Se ha propuesto además, que los genes de los RT α y RT β no tienen redundancia funcional y que los RT $\Delta\alpha$ controlan la proliferación y diferenciación de las células epiteliales intestinales negativa- e independientemente de las HTs, actuando sobre los genes *CDX1* y *CDX2*. A su vez, los efectos de cada isoforma de RT α dependen de la concentración relativa entre ellos. Mientras que los RT $\Delta\alpha$ son desestabilizados por RT y degradados, la respuesta de RT α a T3 es bloqueada por RT $\Delta\alpha$. Adicionalmente se sabe que, la sobreexpresión del RT α 1 es un factor que acelera el crecimiento tumoral y los procesos de metástasis en modelos tumorales con APC mutado (Sirakov y Plateroti, 2011). En estudios posteriores, Sirakov y Plateroti (2012) confirman que RT α 1 activa y sinergiza la vía WNT, con lo que promueve la proliferación y la tumorigénesis intestinal.

El proceso de proliferación y maduración intestinal y su control homeostático por los factores de transcripción TH-RT α 1 en ratones, resulta de una regulación compleja de genes y vías de señal, que incluyen WNT, Notch and BMP (Kress y col., 2009a). En el intestino de mamíferos, RT α 1 es el responsable de unirse al elemento de respuesta a hormonas tiroideas TRE-int1 del gen *CTNNB1*, promoviendo su expresión y translocación nuclear para activar la proliferación celular vía el factor de transcripción TCF4. En paralelo, RT α 1 también estimula la expresión de los genes de proliferación celular *ciclina-D* y *c-myc* (Plateroti y col., 2006) y de genes mitocondriales para estimular el metabolismo (Wrtniak-Cabello y col., 2000).

En nuestro modelo experimental de CCR, la expresión del receptor RT α disminuye significativamente a las 4 semanas y aún más a las 8 semanas. En función de lo que se describió precedentemente, estos resultados podrían explicar que los marcadores de proliferación celular, PCNA y ciclina D1, estén mayoritariamente disminuidos en nuestro modelo experimental.

Por su parte, el receptor RT β 1 muestra un comportamiento bastante antagónico a RT α en la 4^{ta} semana de CCR, al aumentar significativamente, mientras que en la 8^{va} semana desciende significativamente. Se sabe que el RT β 1, que es el más ubicuo, se une a RXR β y reprime la expresión del gen de β -catenina al unirse a su promotor (Guigon y col., 2010), antagonizando con la actividad de RT α 1 y evitando la proliferación celular mediada por β -catenina. A su vez, la expresión de RT β 1 es estimulada por T3 (Ranjan y col., 1994; Shi y Ishizuya-Oka 1997; Bucholz y col., 2007). Si bien los niveles de expresión de RT α y β -catenina en la 4^{ta} semana de CCR disminuyeron, detectamos un aumento muy significativo de los ARNm de ciclina D1. Por ello, el aumento de los niveles de RT β a 4 semanas del desarrollo del CCR, podría deberse a un intento celular de contrarrestar el efecto proliferativo que inducirá la ciclina.

Expresión de moléculas involucradas en la proliferación y diferenciación celular, durante la progresión tumoral

El análisis de la proliferación de las células colónicas arrojó poca luz sobre el comportamiento tisular, ya que la expresión de PCNA disminuyó significativamente durante el desarrollo tumoral. En contraste, los niveles de ARNm de ciclina D1 aumentaron o disminuyeron muy significativamente a las 4 y 8 semanas del CCR, respectivamente.

A su vez, no se han encontrado reportes que analicen el rol de las HTs sobre *CTNND1* en mamíferos. Por todo ello, las rutas de control de HTs sobre los genes *CTNNA1* y *CTNND1* representan un interesante campo de análisis futuro.

Dado que no se produjo un control regulatorio positivo de L-T4 sobre *CDH1* para promover la formación de uniones adherentes y con ello, la inhibición por contacto de la proliferación celular, puede sugerirse que los efectos regulatorios positivos sobre *CTNNB1*, *CTNNA1* y *CTNND1*, promoverían los procesos de proliferación, migración y metástasis, potenciando otras rutas de señal a las mediadas por los cadhesomas.

El efecto dual, represor o activador, del tratamiento hormonal con L-T4 durante la progresión tumoral también fue evidente para las pequeñas GTPasas Rac1, Rap1, RhoA y Cdc42. Particularmente, L-T4 ejerce un control regulatorio positivo sobre *RAC1* a las 4 y 8 semanas, aunque los incrementos de ARNm fueron significativos solo en la 4^{ta} semana. Este efecto activador de L-T4, fue opuesto al producido por la condición tumoral. En contraste, *RAP1* no parece responder al control hormonal de L-T4 en el colon murino tumoral, ni siquiera tardía- e indirectamente, tal como sucede en el tracto digestivo de *Xenopus laevis* (Galetto y col., 2017). Los niveles de ARNm de RhoA tampoco cambian con este tratamiento hormonal, solo que en este caso el resultado es coincidente con los reportados por Galetto y colaboradores (2017). Por su parte, el tratamiento con L-T4 reprimió -aún más que la condición tumoral- al gen *CDC42* en la 4^{ta} semana, mientras que los activó muy significativamente en la 8^{va} semana, sugiriendo la existencia de rutas de control cruzadas sobre este gen.

Influencia de la hormona L-T4 en la expresión de las moléculas involucradas en la función y metabolismo de las hormonas tiroideas, durante la progresión tumoral

Como se describió precedentemente, los efectos celulares y tisulares de las HTs son mediados, en general, por las concentraciones relativas de T4 superficial y de T3 intracelular, dependientes de las actividades de desiodinasas, así como del efecto transcripcional represor de los RT α o el efecto transcripcional activador de los RT β . El tratamiento con L-T4, activó o amplificó la expresión de *DIO1*, la cual controla la conversión de T4 a T3 plasmática, sugiriendo un control de retroalimentación positiva, que permitiría disminuir los niveles de T4 plasmáticos y aumentar la disponibilidad de T3 para ingresar a las células. En el caso de la enzima intracelular Dio2, la hormona L-T4 produce una represión extremadamente significativa en la 4^{ta} semana, sugiriendo la activación de un circuito de retroalimentación negativa, para controlar los niveles de T3 intracelular en un rango normal. Con efectos menos intensos pero de igual dirección que para *DIO2*, L-T4 ejerce un efecto represor sobre *DIO3* a las 4 y 8 semanas de progresión tumoral. Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que los tumores de colon se han desarrollado en un ambiente eutiroideo o ligeramente hipertiroideo, que podría estar actuando fundamentalmente a través de acciones genómicas mediadas por T3.

En relación con los RTs, el tratamiento con L-T4, reprimió o activó significativamente la expresión de *THRA* y *THRB*, a las 4 y 8 semanas, respectivamente. Aunque en diferente magnitud, L-T4 produjo el mismo efecto para ambos genes. Estos efectos fueron opuestos a los producidos por la progresión tumoral del modelo de estudio. Tomados juntos, estos resultados sugieren que los ambientes celulares eutiroideos o ligeramente hipertiroideos (ricos en hormona T3), reprimirían la expresión de los RTs, intentando morigerar los efectos transcripcionales proliferativos.

Algunas investigaciones han demostrado que la ruta Wnt/ β -catenina afecta directamente la señalización de HTs en las células de cáncer de colon, por un mecanismo dual convergente (Dentice y col., 2012). Así, β -catenina regula negativamente la expresión de Dio2, activante de T4 a T3 y positivamente la de Dio3, inactivante de T4 a TrT3 y de T3 a T2. Durante la maduración del epitelio intestinal de mamíferos, la enzima Dio3 se expresa principalmente en las células proliferativas de las regiones basales y primer tercio de las criptas, disminuyendo gradualmente hasta tornarse casi indetectable en la zona apical de

la vellosidad, donde se encuentran las células epiteliales diferenciadas (Dentice y col., 2013). Este patrón de expresión se correlaciona con el correspondiente al gen THRA ($RT\alpha$) (Kress y col., 2010) y está asociado con la tasa de proliferación de las células precursoras de amplificación en tránsito. En contraposición a lo esperado, la expresión de Dio3 se correlaciona negativamente con el grado histológico de la lesión, expresándose en altos niveles en los adenomas y disminuyendo en estados más avanzados y proliferantes del cáncer de colon (Dentice y col., 2012). Un subgrupo de células madre cancerosas (*cancer stem cells*, CSCs), sería responsable del inicio, organización y mantenimiento de los tumores colo-rectales (Dhawan y col., 2011). En nuestro modelo experimental los niveles de Dio3 incrementan mucho a las 4 semanas y aunque permanecen aumentados respecto al t0, exhiben un descenso notorio a las 8 semanas respecto a los tumores de 4 semanas, coincidiendo con lo reportado por Dentice y col. (2012).

En los últimos años se ha avanzado en la comprensión de algunos mecanismos moleculares que ponen al descubierto el complejo control tiroideo a nivel intestinal murino (para más detalles, ver Sirakov y col., 2012; Dentice y col., 2012). En las células intestinales murinas, el receptor $TR\alpha 1$ se une al intrón 1-TRE (TRE-int1) del gen β -catenina (CTNNB1), aumentando su expresión vía la unión de T3. En paralelo, $TR\alpha 1$ regula positivamente los genes que controlan la proliferación celular, tales como ciclina-D y c-myc, los cuales a su vez, son blanco de la señal Wnt/ β -catenina. Adicionalmente, el aumento de β -catenina/Tcf4, reduce la actividad transcripcional de $TR\alpha 1$ sobre sus genes blanco. Por otra parte, la transrepresión del gen CTNNB1 es mediada por la unión de los complejos $TR\beta$ -RXR a los elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TREs) del promotor.

Influencia de la hormona L-T4 en la expresión de moléculas involucradas en la proliferación y diferenciación celular, durante la progresión tumoral

Si bien era esperable que en un estado tumoral la proliferación celular estuviese notablemente aumentada, en el presente modelo experimental solo se detectó un moderado aumento de expresión de *CCND1*, pero no de *PCNA* en la 4^{ta} semana del CCR. Como mostramos precedentemente, nuestro modelo tumoral cursa con represión de *CTNNB1*, *THRA*, *PCNA* y *CNND1*, excepto por el aumento de los niveles de expresión de ciclina D en la 4^{ta} semana del CCR y de *THRA* en la 8^{va} semana, que sugieren baja proliferación celular de la mucosa del colon. Al tratar los animales con L-T4, los efectos fueron diferentes para ambos marcadores y en función de la semana de progresión tumoral. Mientras L-T4 ejerció un control fuertemente represor sobre *CCND1* en la 4^{ta} semana, el efecto fue activador en la 8^{va} semana. En el caso de *PCNA*, su expresión fue reprimida por L-T4 en la semana 8 de progresión tumoral. Como se sabe, *CCND1* tiene una regulación multifactorial muy compleja (Witzel y col., 2010), que dan cuenta de resultados opuestos según la semana del bioensayo analizada. Por un lado, se ha encontrado en líneas celulares que el complejo $RT1$ -T3 inhibe la transcripción de ciclina D1 vía la transactivación de β -catenina-sitio 1 Tcf/Lef, el cual es positivamente regulado por la vía de señalización Wnt (Natsume y col., 2003). Por otro lado, trabajando con líneas celulares y ratones transgénicos, se encontró que los $RT\beta$ mutantes no unidos a ligandos actúan vía la ruta señal Ciclina D1/ Kinasa Dependiente de Ciclina/ Retinoblastoma/E2F y promueven tumorigénesis *in vivo* (Furumoto y col., 2005).

En el caso de *PCNA*, los estudios de Davis y col. (2006) mostraron que T4 actúa sobre el receptor de superficie integrina $\alpha v\beta 3$, el cual activa la ruta de señal MAPK, provocando la acumulación de *PCNA* nuclear y la síntesis de ADN, lo que lleva al aumento de proliferación de células de glioblastoma humano.

El tratamiento con L-T4 produjo un aumento muy significativo de los niveles de expresión de fosfatasa alcalina intestinal en la 4^{ta} semana del CCR, pero tendió al descenso en la 8^{va} semana de progresión tumoral. Estos resultados sugieren que en las etapas más tempranas del desarrollo tumoral, la hormona T4 promueve la expresión de marcadores de diferenciación de enterocitos, soportando la hipótesis aquí planteada. Malo y colaboradores (2004) demostraron que el promotor del gen *ALPI* posee un TRE que une al $RT\beta 1$ con mínima afinidad, mientras que no une al $RT\alpha 1$ ni al $RXR\alpha$. Sin embargo, en presencia

varias rutas señal tales como MAPK, ROCK y la vía Wnt (Kourtidis y col., 2013; Schackmann y col., 2013), mecanismo que podría estar involucrado en promover la translocación al núcleo de p120-catenina para promover la proliferación, migración e invasión celular en CCR (Ding y col., 2019). Dependiendo el modelo de análisis y el tipo de cáncer, se ha detectado que la *up regulation* de CTNND1 es capaz de activar la ruta Wnt/ β -catenina, promoviendo la proliferación celular y la metástasis. En otros casos su delección facilitaría la metástasis y la resistencia al anoikis, al activar rutas de señalización dependientes de receptores de factores de crecimiento. Particularmente, la *down regulation* de CTNND1 en el CRC se puede asociar con mayor patogenicidad y deterioro clínico, mientras que estudios de *knockdown* inhiben la proliferación, la migración y la invasión (revisado por Ding y col., 2019).

Un hecho de interés es que nuestro modelo tumoral provocó la represión de PCNA, cuyo producto es un marcador de proliferación celular y el tratamiento con T4 reprimió más aún su expresión, ejerciendo un rol anti-proliferativo. Sin embargo, un resultado muy diferente y antagónico al obtenido con PCNA se obtuvo con la expresión de CCND1, dependiendo del estadio tumoral y de la regulación hormonal, evidenciando la complejidad que existe en la regulación génica de esta ciclina (Witzel y col., 2010). El CCR también produjo represión de ALPI, sugiriendo un escenario anti diferenciante, el cual podría ser mitigado por el efecto regulatorio positivo ejercido por T4, fundamentalmente en etapas más tempranas del CCR.

Así como los resultados del análisis del colon tumoral sugieren un escenario de baja estimulación de la proliferación, la movilidad y agresividad celular mediada por integrina α v β 3 estaría reprimida o atenuada. Paralelamente, hemos demostrado que a pesar de ser la integrina α v β 3 un receptor de superficie celular T4 que activa mecanismos de proliferación celular, el gen de la subunidad integrina α v, ITGAV, tendría elementos de control negativo para las HTs, capaces de contrarrestar los efectos no genómicos proliferativos. Finalmente, la hipoxia producida en nuestro modelo experimental solo estimuló levemente la expresión de HIF1A en etapas tempranas del CCR. Sin embargo, la acción de T4 regula positivamente este gen, favoreciendo la neovascularización y con ello el aporte nutricional, lo cual fue asociado con una aparente mejora en el estado clínico de los ratones comparado con los no tratados hormonalmente.

La cantidad y variedad de cascadas señal de regulación cruzada que presentan estos genes, indudablemente requerirán emplear más sistemas experimentales animales *in vivo*, que logren desentrañar su interdependencia.

REFERENCIAS

- AHO S, Rothenberger K & Uitto J (1999). Human p120ctn catenin: tissue-specific expression of isoforms and molecular interactions with BP180/type XVII collagen. *J Cell Biochem* 73(3): 390-399.
- ANASTASIADIS PZ (2007). P120-ctn: A nexus for contextual signaling via Rho GTPases. *Biochem Biophys Acta* 1773: 34-46.
- ANDERSON ARA, Chaplain MAJ & Rejniak KA (2007). Single-cell-based models in biology and medicine. *Mathematics and Biosciences in Interaction*. Birkhäuser Verlag Basel, Switzerland.
- BENJAMIN JM, Kwiatkowski AV, Yang C, Korobova F, Pokutta S, Svitkina T, Weis WI & Nelson WJ (2010). AlphaE-catenin regulates actin dynamics independently of cadherin-mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 189: 339-352.
- BABA Y, Nosho K, Shima K, Irahara N, Chan AT, Meyerhardt JA, Chung DC, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S (2010). HIF1A overexpression is associated with poor prognosis in a cohort of 731 colorectal cancers. *Am J Pathol* 176(5): 2292-2301.
- BIANCHI M, Adur J, Izaguirre MF, Viale S, Cesar CL & Casco VH (2013). Endothelin-2 differential expression in normal and early-stages of colon cancer development. *J Cancer Therapy* 4: 26-33.
- BIANCHI M, Adur J, Ruff SY, Izaguirre MF, Carvalho HF, Cesar CL & Casco VH (2014). Mouse colorectal

- cancer an early detection approach using nonlinear microscopy. *Biomed Mater Eng* 24: 3419-3426.
- BIANCO AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ & Larsen PR (2002). Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 23: 38-89.
- BIANCO AC, Dumitrescu A, Gereben B, Ribeiro MO, Fonseca TL, Fernandes GW & Bocco BMLC (2019). Paradigms of dynamic control of thyroid hormone signaling. *Endocr Rev* 40(4): 1000-1047.
- BOELEN A, Kwakkel J, Alkemade A, Renckens R, Kaptein E, Kuiper G, Wiersinga WM & Visser TJ (2005). Induction of type 3 deiodinase activity in inflammatory cells of mice with chronic local inflammation. *Endocrinology* 146: 5128-5134.
- BOS JL (2005). Linking Rap to cell adhesion. *Curr Opin Cell Biol* 17: 123-128.
- BRAGA V (2000). Epithelial cell shape: cadherins and small GTPases. *Exp Cell Res* 261: 83-90.
- BRAGA VM & Yap AS (2005) The challenges of abundance: epithelial junctions and small GTPase signaling. *Curr Opin Cell Biol* 17: 466-474.
- BROWN AR, Simmen RCM & Simmen FA (2013). The role of thyroid hormone signaling in the prevention of digestive system cancers. *Int J Mol Sci* 14: 16240-16257.
- BUCHHOLZ DR, Heimeier RA, Biswajit D, Washington T & Shi YB (2007). Pairing morphology with gene expression in thyroid hormone-induced intestinal remodeling and identification of a core set of TH-induced genes across tadpole tissues. *Dev Biol* 303: 576-590.
- CERNAT L, Blaj C, Jackstadt R, Brandl L, Engel J, Hermeking H, Jung A, Kirchner T & Horst D (2014). Colorectal cancers mimic structural organization of normal colonic crypts. *PLoS ONE* 9(8): e104284.
- CORPET D & Pierre F (2003). Point: from animal models to prevention of colon cancer. Systematic review of chemoprevention in min mice and choice of the model system. *Cancer Epidem Biomar Prev* 12: 391-400.
- DANIEL JM, Reynolds AB (1999) He catenin p120(ctn) interacts with Kaiso, a novel BTB/POZ domain zinc finger transcription factor. *Mol Cell Biol* 19: 3614-3623.
- DAVIS, PJ, Shih, A, Lin, HY, Martino, LJ & Davis, FB (2000). Thyroxine promotes association of mitogen-activated protein kinase and nuclear thyroid hormone receptor (TR) and causes serine phosphorylation of TR. *J Biol Chem* 275(48): 38032-38039.
- DAVIS FB, Tang HY, Shih A, Keating T, Lansing L, Hercbergs A, Fenstermaker RA, Mousa A, Mousa SA, Davis PJ & Lin HY (2006). Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells. *Cancer Res* 66(14): 7270-7275.
- DAVIS PJ, Leonard JL & Davis FB (2008). Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol* 29: 211-218.
- DENTICE M, Luongo C, Huang S, Ambrosio R, Elefante A, Mirebeau-Prunier D, Zavacki AM, Fenzi G, Grachtchouk M, Hutchin M, Dlugosz AA, Bianco AC, Missero C, Larsen PR & Salvatore D (2007). Sonic hedgehog-induced type 3 deiodinase blocks thyroid hormone action enhancing proliferation of normal and malignant keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 14466-14471.
- DENTICE M & Salvatore D (2011). Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation. *J Endocrinol* 209: 273-282.
- DENTICE M, Luongo C, Ambrosio R, Sibilio A, Casillo A, Iaccarino A, Troncone G, Fenzi G, Larsen PR & Salvatore D (2012). β -Catenin regulates deiodinase levels and thyroid hormone signaling in colon cancer cells. *Gastroenterology* 143: 1037-1047.
- DENTICE M, Antonini A & Salvatore D (2013). Type 3 deiodinase and solid tumors: an intriguing pair. *Expert Opin Ther Targets* 17(11): 1369-1379.
- DENTICE M, Ambrosio R, Damiano V, Sibilio A, Luongo C, Guardiola O, Yennek S, Zordan P, Minchiotti G, Colao A, Marsili A, Brunelli S, Del Vecchio L, Larsen PR, Tajbakhsh S & Salvatore D (2014). Intracellular inactivation of thyroid hormone is a survival mechanism for muscle stem cell proliferation and lineage progression. *Cell Metab* 20: 1038-1048.

- KRESS E, Skah S, Sirakov M, Nadjar J, Gadot N, Scoazec JY, Samarut J & Plateroti M (2010). Cooperation between the thyroid hormone receptor TR α 1 and the WNT pathway in the induction of intestinal tumorigenesis. *Gastroenterology* 138(5): 1863-1874.
- LAMPUGNANI MG, Zanetti A, Bre via rio F, Balconi G, Orsenigo F, Corada M, Spagnuolo R, Betson M, Braga V & Dejana E (2002). VE-cadherin regulates endothelial actin activating Rac and increasing membrane association of Tiam. *Mol Biol Cell* 13(4): 1175-1189.
- LARSEN PR, Silva JE & Kaplan MM (1981). Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2: 87-102.
- L'HEUREUX A, Wieland DR & Weng C (2019). Association between thyroid disorders and colorectal cancer risk in adult patients in Taiwan. *JAMA Netw Open* 2(5): e193755.
- Li WW, Le Goascogne C, Ramauge M, Schumacher M, Pierre M & Courtin F (2001). Induction of type 3 iodothyronine deiodinase by nerve injury in the rat peripheral nervous system. *Endocrinology* 142: 5190-5197.
- LI L, Wang S, Jezierski A, Moalim-Nour L, Mohib K, Parks RJ, Retta SF, Wang L (2010). A unique interplay between Rap1 and E-cadherin in the endocytic pathway regulates self-renewal of human embryonic stem cells. *Stem Cells* 28(2): 247-257.
- LIN HY, Davis FB, Gordinier JK, Martino LJ & Davis PJ (1999). Thyroid hormone induces activation of mitogen-activated protein kinase in cultured cells. *Am J Physiol* 276(5): C1014-C1024.
- LINHARES MM, Affonso RJ Jr, Viana Lde S, Silva SR, Denadai MV, de Toledo SR & Matos D (2015). Genetic and immunohistochemical expression of integrins ITGA5, ITGA6, and ITGA3 as prognostic factor for colorectal cancer: models for global and disease-free survival. *PLoS One* 10(12): e0144333.
- LUBER B, Candidus S, Handschuh G, Mentele E, Hutzler P, Feller S, Voss J, Höfler H & Becker KF (2000). Tumor-derived mutated E-cadherin influences β -catenin localization and increases susceptibility to actin cytoskeletal changes induced by pervanadate. *Cell Adhes Commun* 7: 391-408.
- MAIA AL, Berry MJ, Sabbag R, Harney JW & Larsen PR (1995). Structural and functional differences in the *dio1* gene in mice with inherited type 1 deiodinase deficiency. *Mol Endocrinol* 9: 969-980.
- MAIA AL, Goemann IM, Souza Meyer EL & Magagnin Wajner S (2011). Type 1 Iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *J Endocrinology* 209 (3): 283.
- MALO MS, Zhang W, Alkhoury F, Pushpakaran P, Abedrapo MA, Mozumder M, Fleming E, Siddique A, Henderson JW & Hodin RA (2004). Thyroid hormone positively regulates the enterocyte differentiation marker intestinal alkaline phosphatase gene via an atypical response element. *Mol Endocrinol* 18(8): 1941-1962.
- MORTAZAVI F, An J, Dubinett S & Rettig M (2010). P120-catenin is transcriptionally downregulated by FOXC2 in non-small cell lung cancer cells. *Mol Cancer Res* 8: 762-774.
- NATSUME H, Sasaki S, Kitagawa M, Kashiwabara Y, Matsushita A, Nakano K, Nishiyama K, Nagayama K, Misawa H, Masuda H, Nakamura H (2003). Beta-catenin/Tcf-1-mediated transactivation of cyclin D1 promoter is negatively regulated by thyroid hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 309(2): 408-413.
- NOREN NK, Liu BP, Burr ridge K & Kreft B (2000). P120-catenin regulates the actin cytoskeleton via Rho family GTPases. *J Cell Biol* 150: 567-580.
- NOREN NK, Niessen CM, Gumbiner BM & Burr ridge K (2001). Cadherin engagement regulates Rho family GTPases. *J Biol Chem* 276: 33305-33308.
- OTTO T & Fandrey J (2008). Thyroid hormone induces hypoxia-inducible factor 1 α gene expression through thyroid hormone receptor β /retinoid x receptor α -dependent activation of hepatic leukemia factor. *Endocrinology* 149(5): 2241-2250.
- OZAWA M & Kemler R (1990). Correct proteolytic cleavage is required for the cell adhesive function of uvomorulin. *J Cell Biol* 111: 1645-1650.
- PARK JI, Kim SW, Lyons JP, Ji H, Nguyen TT, Cho K, Barton MC, Deroo T, Vleminckx K, Moon RT & McCrea

- PD (2005). Kaiso/p120catenin and TCF/beta-catenin complexes coordinately regulate canonical Wnt gene targets. *Dev Cell* 8: 843-854.
- PERTZ O, Bozic D, Koch AW, Fauser C, Brancaccio A & Engel J (1999). A new crystal structure, Ca²⁺ dependence and mutational analysis reveal molecular details of E-cadherin homoassociation. *EMBO J* 18: 1738-1747.
- PIETERS T (2012). Functions of p120ctn isoforms in cell-cell adhesion and intracellular signaling. *Front Biosci* 17(5): 1669-1694.
- PLATEROTI M, Chassande O, Fraichard A, Gauthier K, Freund JN, Samarut J & Keding M (1999). Involvement of T3Ralpha- and beta-receptor subtypes in mediation of T3 functions during postnatal murine intestinal development. *Gastroenterology* 116 (6): 1367-1378.
- PLATEROTI M, Gauthier K, Domon-Dell C, Freund J-N, Samarut J & Chassande O (2001). Functional interference between thyroid hormone receptor α (TR α) and natural truncated TR $\Delta\alpha$ isoforms in the control of intestine development. *Mol Cell Biol* 21(14): 4761-4772.
- PLATEROTI M, Kress E, Mori JI & Samarut J (2006). Thyroid hormone receptor alpha1 directly controls transcription of the beta-catenin gene in intestinal epithelial cells. *Mol Cell Biol* 26: 3204-3214.
- POKUTTA S, Herrenknecht K, Kemler R & Engel J (1994). Conformational changes of the recombinant extracellular domain of E-cadherin upon calcium binding. *Eur J Biochem* 223: 1019-1026.
- PROKHORTCHOUK A, Hendrich B, Jorgensen H, Ruzov A, Wilm M, et al. (2001) He p120 catenin partner Kaiso is a DNA methylation-dependent transcriptional repressor. *Genes Dev* 15: 1613-1618.
- RANJAN M, Wong J & Shi YB (1994). Transcriptional repression of *Xenopus* TR β gene is mediated by a thyroid hormone response element located near the start site. *J Biol Chem* 269: 24699-24705.
- RUBIO CA & Schmidt PT (2020). Asymmetric crypt fission in sessile serrated lesions. *J Clin Pathol* 0: 1-6.
- SCHACKMANN RC, Tenhagen M, van de Ven RA & Derksen PW (2013). P120-catenin in cancer—mechanisms, models and opportunities for intervention. *J Cell Sci* 126(Pt 16): 3515-3525.
- SCHLEGELMILCH K, Mohseni M, Kirak O, Pruszk J, Rodriguez JR, Zhou D, Kreger BT, Vasioukhin V, Avruch J, Brummelkamp TR & Camargo FD (2011). Yap1 acts downstream of α -catenin to control epidermal proliferation. *Cell* 144: 782-795.
- SCHWAMBORN JC & Püschel AW (2004). The sequential activity of the GTPases Rap1B and Cdc42 determines neuronal polarity. *Nat Neurosci* 7: 923-929.
- SHI Y-B & Ishizuya-Oka A (1997). Autoactivation of *Xenopus* Thyroid hormone receptor beta genes correlates with larval epithelial apoptosis and adult cell proliferation. *J Biomed Sci* 4(1): 9-18.
- SILVIS MR, Kreger BT, Lien WH, Klezovitch O, Rudakova GM, Camargo FD, Lantz DM, Seykora JT, Vasioukhin V (2011). α -catenin is a tumor suppressor that controls cell accumulation by regulating the localization and activity of the transcriptional coactivator Yap1. *Sci Signal* 4: ra33.
- SIMÕES-CORREIA J, Figueiredo J, Oliveira C, van Hengel J, Seruca R, van Roy F & Suriano G (2008). Endoplasmic reticulum quality control: a new mechanism of E-cadherin regulation and its implication in cancer. *Human Mol Genetics* 17: 3566-3576.
- SIPOS F, Molnár B, Zágoni T, Berczi L & Tulassay Z (2005). Growth in epithelial cell proliferation and apoptosis correlates specifically to the inflammation activity of inflammatory bowel diseases: ulcerative colitis shows specific p53- and EGFR expression alterations. *Dis Colon Rectum* 48: 775-786.
- SIRAKOV M & Plateroti M (2011). The thyroid hormones and their nuclear receptors in the gut: from developmental biology to cancer. *Biochim Biophys Acta* 1812: 938-946.
- SIRAKOV M, Skah S, Lone IN, Nadjar J, Angelov D & Plateroti M (2012). Multi-level interactions between the nuclear receptor TR α 1 and the WNT effectors β catenin/Tcf4 in the intestinal epithelium. *PLoS ONE* 7: e34162.
- TAKEICHI M (1991). Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* c251: 1451-1455.

- TAN CW, Hirokawa Y, Gardiner BS, Smith DW & Burgess AW (2013). Colon Cryptogenesis: asymmetric budding. *PLoS ONE* 8(10): e78519.
- TANAKA T (2009). Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *J Carcinog* 8: 1-19.
- TANOS B & Rodriguez-Boulan E (2008). The epithelial polarity program: machineries involved and their hijacking by cancer. *Oncogene* 27: 6939-6957.
- VAN HENGEL J & van Roy F (2007). Diverse functions of p120ctn in tumors. *Biochim Biophys Acta* 1773(1): 78-88.
- WITZEL II, Koh LF, Perkins ND (2010). Regulation of cyclin D1 gene expression. *Biochem Soc Trans* 38(Pt 1): 217-222.
- WOOD LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjoblom T, Leary RJ, Shen D, Boca SM, Barber T, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Dezso Z, Ustyanksky V, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Karchin R, Wilson PA, Kaminker JS, Zhang Z, Croshaw R, Willis J, Dawson D, Shipitsin M, Willson JK, Sukumar S, Polyak K, Park BH, Pethiyagoda CL, Pant PV, Ballinger DG, Sparks AB, Hartigan J, Smith DR, Suh E, Papadopoulos N, Buckhaults P, Markowitz SD, Parmigiani G, Kinzler KW, Velculescu VE & Vogelstein B (2007). The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 318: 1108-1113.
- WRUTNIAK-CABELLO C, Casas F & Cabello G. (2000). The direct tri-iodothyronine mitochondrial pathway: science or mythology? *Thyroid* 10(11): 965-969.
- YAMADA S & Nelson WJ (2007). Localized zones of Rho and Rac activities drive initiation and expansion of epithelial cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 178: 517-527.
- YANG YCSH, Ko PJ, Pan YS, Lin HY, Whang-Peng J, Davis PJ & Wang K (2021). Role of thyroid hormone-integrin $\alpha\beta 3$ -signal and therapeutic strategies in colorectal cancers Yu-Chen S. H. *Biomed Sci* 28: 24.
- YI H, Zeng D, Shen Z, Liao J, Wang X, Liu Y, Zhang X & Kong P (2016). Integrin $\alpha\beta 3$ enhances β -catenin signaling in acute myeloid leukemia harboring Fms-like tyrosine kinase-3 internal tandem duplication mutations: implications for microenvironment influence on sorafenib sensitivity. *Oncotarget* 7(26): 40387-40397.
- ZHANG L (2011). Voluntary oral administration of drugs in mice. *Protocol Exchange*. doi:10.1038/protex.2011.236.

Indicadores de producción

Publicaciones

1. Izaguirre, M. F.; Galetto, C.D. and Casco, V. H. (2018). Physiological Regulation of E-cadherin Adhesiveness. *Journal of Cell Signaling*. 3:2. DOI: 10.4172/2576-1471.1000182.
2. Izaguirre, M. F.; Galetto, C.D.; Baró, L. and Casco, V.H. (2019). E-cadherin dysfunction and cancer. *Journal of Biosciences and Medicines*, 7: 42-67. ISSN Print: 2327-5081 ISSN Online:2327-509X. doi: 10.4236/jbm.2019.78004.
3. Izaguirre, M. F. and Casco, V. H. E-cadherin roles in animal biology. Cambridge Scholars Publishing. Aceptada, con correcciones.
4. Izaguirre, M. F.; Baró, L.; Galetto, C.D. and Casco, V.H. (2019). E-cadherin: an approach from an evolutionary perspective. *Journal of Molecular Evolution*. ISSN: 0022-2844 (Print) 1432-1432 (Online). En evaluación.
5. Baró, L., Casco, V.H and Izaguirre, M.F. Influence of thyroid hormones on the crypt structure of the colon tumor. A meta-analysis study. En preparación.
6. Sampedro, M. F.; Izaguirre, M. F. & Sigot, V. (2018). E-cadherin expression pattern during zebrafish embryonic epidermis development. *F1000Research*, 7:1489. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15932.3>

CURSOS DICTADOS COMO CONSECUENCIA DE LA INVESTIGACIÓN REALIZADA

Taller Internacional de Microscopías Ópticas Avanzadas. IV Edition of High-Resolution Optical Microscopy Engineering School-UNER (2019)

TÍTULO DE POSGRADO OBTENIDO

Doctorado en Cs. Biológicas, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, UNL, obtenido por la Licenciada en Biotecnología Carolina Daniela Galetto. Director: Víctor H. Casco – Codirectora Ma. Fernanda Izaguirre.

OTRAS ACTIVIDADES QUE CREA IMPORTANTE CONSIGNAR

Ma. Fernanda Izaguirre

2015 a la actualidad: Representante por el Consejo Interuniversitario Nacional (CIN) en el Consejo Asesor del Sistema Nacional de Microscopia-MINCyT.

2018: Evaluador de proyectos de Mejora de Servicios Tecnológicos 2017 de la Agencia Santafesina de Ciencia, Tecnología e Innovación (ASaCTel), Resolución No 107/18, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de Santa Fe. 2 y 3 de julio de 2018, Santa Fe.

2018: Docente Curso de Posgrado: Biofotónica y Óptica Biomédica (Maestría en Ingeniería Biomédica Doctorado en Ingeniería).

2016-2020: Co-dirección de María Florencia Sampedro, D.N.I. 33.775.779, Beca Interna Doctoral de CONICET (Resolución 4981/15). Laboratorio de Microscopia, FIUNER. Plan “Remodelado de las uniones adherentes mediadas por cadherinas epiteliales durante la migración celular colectiva en la formación de la línea lateral posterior del pez cebra. A partir del 28 de agosto de 2018 pasa a trabajar en el Instituto de Investigación y Desarrollo en Bioingeniería y Bioinformática (IBB); (CONICET - UNER).

2017 y continúa: Co-dirección de María Florencia Sampedro, D.N.I. 33.775.779. Ejecución en el Laboratorio de Microscopia, FIUNER. Doctorado de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, UNL. Resolución CD- UNL No 1045/17. Consejera de Estudios a la Dra. Daniela GARDIOL. Acta 14 CD, 20-09-17, UNL.

Víctor H. Casco

2004 - 2019: Evaluador SENACYT Panamá.

2008-2018: Director de Tesis de Doctorado en Ingeniería del Bioingeniero Javier E. Diaz Zamboni. Facultad de Ingeniería en Ciencias Hídricas, UNL (Aprobada 03 de octubre de 2018).

2010 - 2018: Director de Tesis de Doctorado en Cs. Biológicas de la Licenciada en Biotecnología Mariana Bianchi. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, UNL (Aprobada 09 de febrero de 2018).

2013 y continúa: Director de Tesis de Maestría en Ingeniería Biomédica del Bioingeniero Silvio Laugero. Facultad de Ingeniería, UNER.

2012 y continúa: director del Laboratorio de Microscopia Aplicada a Estudios Moleculares y Celulares (LMAE). Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos.

2018 y continúa: Director por concurso del Instituto de Investigación y Desarrollo en Bioingeniería y Bioinformática (IBB-CONICET-UNER).

2018 y continúa: Vicedecano Facultad de Ingeniería (UNER)

PID 6164

Denominación del Proyecto

El rol de las hormonas tiroideas sobre la expresión de cadherinas-cateninas en el cáncer de colon: alternativas terapéuticas

Directora

Izaguire María Fernanda

Codirector

Casco Víctor Hugo

Unidad de Ejecución

Universidad Nacional de Entre Ríos

Dependencia

Facultad de Ingeniería

Contacto

fernanda.izaguire@uner.edu.ar y/o victor.casco@uner.edu.ar

Cátedra, área o disciplina científica:

Cátedra de Biología Molecular y Celular (CBMyC) y Laboratorio de Microscopia Aplicada a Estudios Moleculares y Celulares (LMAE) ingenieria.uner.edu.ar

Área Temática: Ciencias Médicas y de la Salud

Disciplina Científica: Medicina Básica

Integrantes del proyecto

Adur Javier F.; Galetto Carolina D.

Becarios: Iglesias, Lucas Gabriel; Pozzer, Diego Fernando; Ignacio Ramiro Savini

Fechas de iniciación y de finalización efectivas

17-08-2016 y 17-08-2019

Aprobación de Informe Final por Resolución C.S. N° 042/21 (02/06/2021)