

Universidad de Chile

Facultad de Medicina

Escuela de Postgrado

Influencia de la señalización de la integrina $\alpha6\beta1$ y Gtpasas de la familia RHO en el control del fenotipo acinar polarizado. Posible rol en los cambios de polaridad presentes en glándulas salivales labiales de pacientes con síndrome de Sjögren

Título para optar al grado de Doctor en Ciencias Biomédicas

Mónica Isabel Brito Wittwer

Profesor es: Dra. María Julieta González Burgos Dra. Lisette Leyton Campos

Santiago, Chile 2008

Texto completo en: www.cybertesis.uchile.cl/tesis/uchile/2008/me-brito_m/pdfAmont/me-brito_m.pdf

Resumen . .	4
Disponible a texto completo . .	6

Resumen

El Síndrome de Sjögren (SS) es una patología autoinmune caracterizada por una severa sequedad oral y ocular. La presencia de estos síntomas ha sido asociada con una disfunción y disminución del parénquima secretor. Existen evidencias morfológicas y moleculares que permiten plantear que las células acinares de glándulas salivales labiales (GSL) de pacientes con SS presentan un patrón de diferenciación alterado. Esto se asociaría con cambios en el fenotipo polarizado, desanclaje de la lámina basal y apoptosis celular. En conjunto, estos eventos serían responsables de la capacidad secretora alterada de las glándulas exocrinas en estos pacientes.

Aunque la etiopatogénesis del SS es desconocida, existe mucha información que sugiere que la lámina basal que rodea las células acinares tendría un rol fundamental, ya que controla la polarización y sobrevida de las células epiteliales durante el proceso de desarrollo glandular.

La pregunta central abordada en esta tesis fue: ¿Qué señales o receptores podrían estar alterados y darían cuenta de los cambios morfológicos que sufren las glándulas salivales de estos pacientes con SS?. Utilizando la técnica de Westernblot se determinó que tanto la integrina $\alpha 6$ como $\beta 1$ están presentes en células acinares de pacientes con SS. En algunos pacientes la integrina $\alpha 6$ se encuentra disminuida y la integrina $\beta 1$ presenta una forma proteica de mayor movilidad electroforética. Existe la posibilidad de que ambas integrinas estén involucradas en el desanclaje observado en las células epiteliales de GSL y en los cambios en el fenotipo polarizado encontrado en las células acinares de pacientes con SS. Sin embargo, la señalización de integrinas no da cuenta del fenómeno, ya que la quinasa de adhesión focal (FAK), una tirosina quinasa no receptora blanco de las señales derivadas de integrinas, no presenta cambios en sus niveles de expresión ni activación, determinado mediante Westernblot usando un anticuerpo fosfoespecífico para FAK.

Debido a la complejidad del modelo utilizado en estos estudios, nos propusimos desarrollar un sistema de cultivo celular en 3D, donde pueden formarse acinos de células derivadas de glándulas salivales humanas. El desarrollo exitoso de este tipo de cultivo produjo acinos que permiten el estudio de polarización y morfogénesis acinar. Sin embargo, por razones que en este momento no son completamente entendidas, los acinos formados fueron no funcionales ya que no expresan productos de secreción.

Igualmente, pudimos estudiar si las integrinas de la familia $\alpha 6$ pudiesen estar involucradas en los cambios morfológicos que ocurren en las glándulas de pacientes con SS. Usando anticuerpos bloqueantes de función, se determinó que las señales recibidas de la integrina $\alpha 6$ son requeridas para el mantenimiento de la organización acinar y la sobrevida celular, ya que la unión de anticuerpos contra $\alpha 6$ induce muerte celular y fenotipo despolarizado. El efecto del anticuerpo depende del estado de diferenciación alcanzado por las células, ya que el cambio fenotípico es menos dramático cuando el anticuerpo es agregado tardíamente en el cultivo. Estos resultados sugieren que, *in vivo*, las señales disminuidas o alteradas recibidas por las integrinas de la familia $\alpha 6$, podrían ser responsables en parte de la morfología alterada que se encuentra en GSL de pacientes con SS.

Otro punto interesante que se desprende de estos estudios, es el posible rol que tendría la GTPasa Cdc42 en el proceso de morfogénesis acinar. Esta GTPasa presenta una tendencia a la disminución en los niveles de activación durante este proceso, pudiendo estar implicada en el desarrollo del fenotipo polarizado.

Finalmente, el establecimiento en nuestro laboratorio de este sistema de cultivo en 3D, constituye un modelo importante en el estudio de morfogénesis acinar salival, además de permitir estudiar los mecanismos moleculares implicados en el control y mantenimiento del fenotipo acinar polarizado.

Disponible a texto completo

Texto completo en: www.cybertesis.uchile.cl/tesis/uchile/2008/me-brito_m/pdfAmont/me-brito_m.pdf