

INTRODUCCIÓN

El 90 % de los carcinomas de cabeza y cuello se localizan en cavidad oral y orofaringe, siendo la forma espinocelular (Oral Squamous Cell Carcinoma o OSCC en inglés) la más frecuente. Dentro de las nuevas entidades moleculares recientemente involucradas en la génesis y propagación de las células cancerosas, encontramos los canales de potasio. Se ha propuesto que dichos canales promueven la proliferación de células cancerosas y la ocurrencia de metástasis. En este trabajo, investigamos el patrón de expresión de tres canales de potasio de la familia de los canales de fuga de dos poros (llamados K2Ps): TASK1, TASK3 y TRESK en el carcinoma oral de células escamosas (OSCC), el tumor maligno oral más común. Es de notar que TASK1 y TASK3 han sido descritos como importantes en una variedad de cánceres sólidos, primariamente el epitelial de ovario y el de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Sobre TRESK virtualmente no hay reportes en relación a tumores.

OBJETIVOS

Identificar patrón de expresión de canales de potasio K2Ps en OSCC de cavidad oral.

El objetivo final del estudio es identificar nuevas dianas terapéuticas potenciales para tratar el OSCC avanzado.

CONCLUSIONES

Los cambios en la expresión y la co-localización con un marcador de resistencia a taxanos como beta-tub3 convierten a los canales de potasio TASK1, TASK3 y TRESK en herramientas de pronóstico potencialmente nuevas y posiblemente nuevos blancos terapéuticos para OSCC.

DESARROLLO

Estudiamos la expresión de TASK1, TASK3 y TRESK en muestras humanas de SCC de origen oral. Llevamos a cabo inmunohistoquímica de triple fluorescencia utilizando anticuerpos validados para estudiar el patrón de distribución y expresión de TASK1, TASK3 y TRESK en tejido normal versus tejido canceroso. También examinamos la expresión de beta-tubulina III (beta-tub3) y su correlación con los niveles de expresión de los K2P. Debemos mencionar que beta-tub3 es un marcador asociado con la resistencia a la quimioterapia basada en taxanos y que indica un mal pronóstico del paciente.

La inmunohistoquímica en muestras de SCC humano se realizó de acuerdo con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). El estudio retrospectivo se limitó a muestras anónimas obtenidas del Banco de Tejidos de la Facultad de Odontología (Universidad Nacional de Cuyo). Aunque el estudio se realizó de forma anónima, obtuvimos el consentimiento informado de los pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Odontología (CUY 0040112/2018 y 102/2018 CD).

RESULTADOS

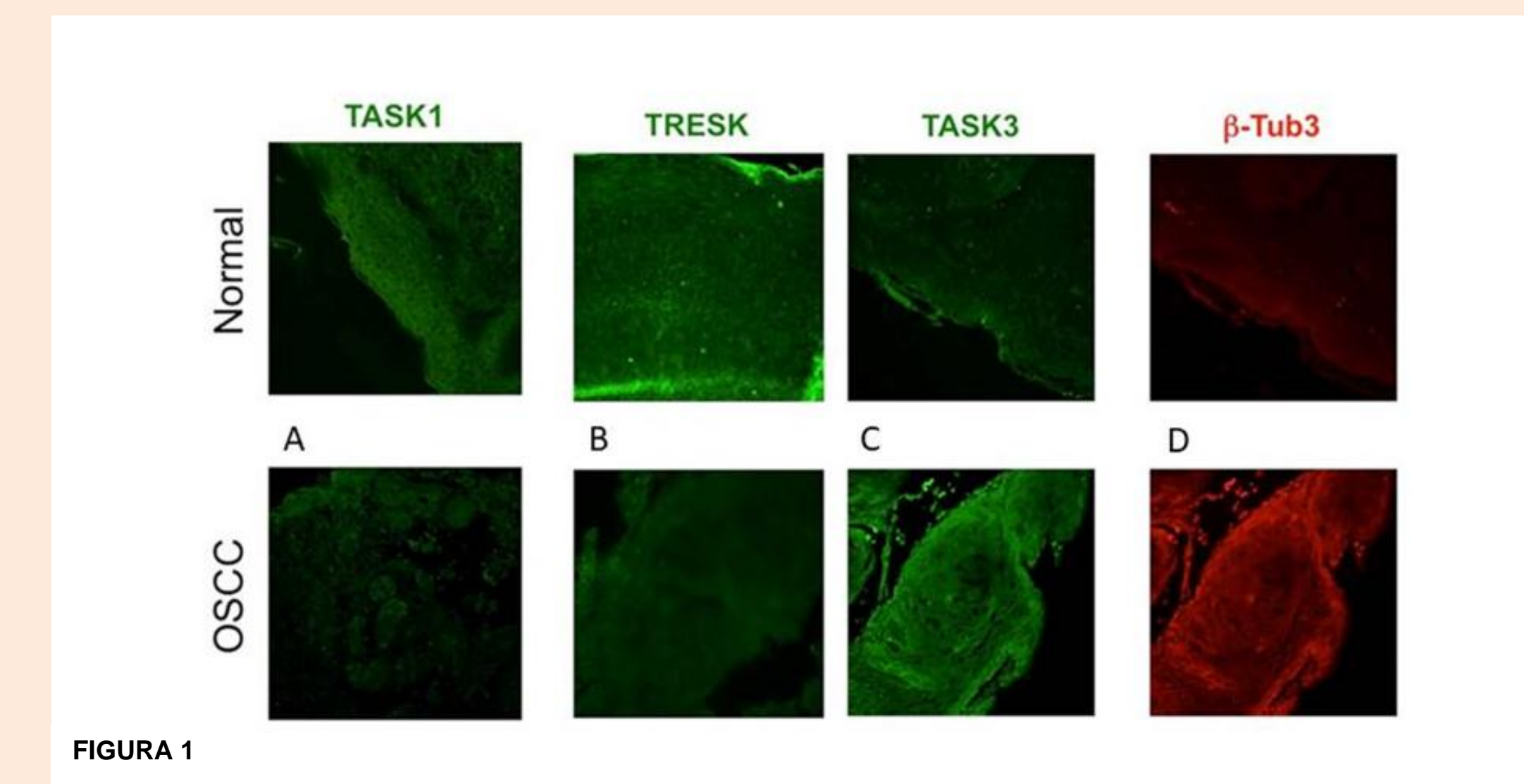
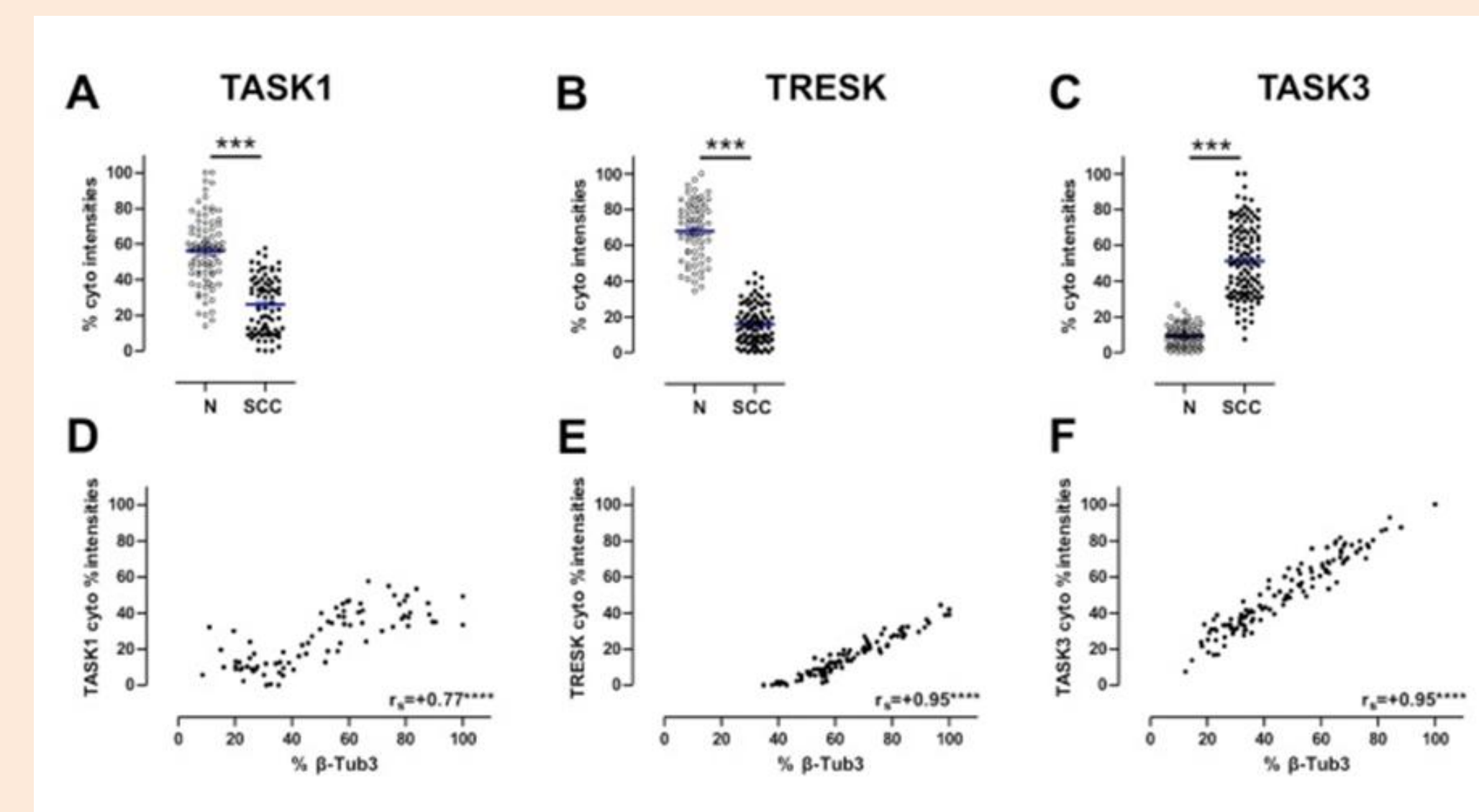
Descubrimos que, comparado con tejido no canceroso de los mismos pacientes, TASK3 estaba significativamente regulado hacia arriba (Figura 1C, gráfico 1C), mientras que TASK1 (Figura 1A, gráfico 1A) y TRESK (Figura 1B) estaban regulados significativamente hacia abajo en OSCC avanzado y poco diferenciado. Además, el OSCC humano mostró un aumento significativo en la expresión de beta-tub3, mientras que el tejido normal y también 2 displasias que examinamos (no mostradas) tenían niveles muy bajos de esta proteína. Curiosamente, en OSCC (pero no en el tejido normal) la expresión de beta-tub3 se correlacionó positiva y significativamente con las expresiones de TASK3 y TRESK, pero no de TASK1 (Figura 1D, gráfico 1D).

Gráfico 1

Cuantificación de canales de potasio (TASK1-TRESK y TASK3) en muestras de tejido normal (TN) y en de carcinoma espinocelular (SCC).

Figura 1

INMUMOHISTOQUIMICA: CANALES DE POTASIO (TASK1-TRESK Y TASK3) EN MUESTRAS DE TEJIDO NORMAL (TN) Y EN DE CARCINOMA ESPINOCELULAR (SCC).



BIBLIOGRAFÍA

•Hoesseini, A., van Leeuwen, N., Offerman, M. P. J., Zhang, J., Dronkers, E. A. C., Sewnaik, A., Lingsma, H. F., & Baatenburg de Jong, R. J. (2021). Predicting survival in head and neck cancer: External validation and update of the prognostic model OncologQ in 2189 patients. *Head & neck*, 43(8), 2445–2456. <https://doi.org/10.1002/hed.26716>

Mehrotra R, Yadav S.(2006).Oral squamous cell carcinoma: etiology, pathogenesis and prognostic value of genomic alterations. *Indian J Cancer*. Apr-Jun; 43(2):60-6.

Zavala, W. D., Foscolo, M. R., Kunda, P. E., Cavicchia, J. C., & Acosta, C. G. (2019). Changes in the expression of the potassium channels TASK1, TASK3 and TRESK in a rat model of oral squamous cell carcinoma and their relation to malignancy. *Archives of oral biology*, 100, 75–85. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.02.007>

Comes, N., Serrano-Albarrás, A., Capera, J., Serrano-Novillo, C., Condom, E., Ramón Y Cajal, S., Ferreres, J. C., & Felipe, A. (2015). Involvement of potassium channels in the progression of cancer to a more malignant phenotype. *Biochimica et biophysica acta*, 1848(10 Pt B), 2477–2492. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2014.12.008>

Zúñiga, R., Valenzuela, C., Concha, G., Brown, N., & Zúñiga, L. (2018). TASK-3 Downregulation Triggers Cellular Senescence and Growth Inhibition in Breast Cancer Cell Lines. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 1033. <https://doi.org/10.3390/ijms19041033>

Huang, X., & Jan, L. Y. (2014). Targeting potassium channels in cancer. *The Journal of cell biology*, 206(2), 151–162. <https://doi.org/10.1083/jcb.201404136>

Lang, F., & Stourmaras, C. (2014). Ion channels in cancer: future perspectives and clinical potential. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1638), 20130108. <http://doi.org/10.1098/rstb.2013.0108>