**P 103  
EL AMBIENTE INFLAMATORIO INDUCE LA SEÑALIZACIÓN DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINAS CXCR3A QUE TRANSACTIVA AL PROTO-ONCOGEN RET AUMENTANDO LA PROLIFERACIÓN CELULAR. MECANISMO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER PAPILAR?**  
Soledad Urra Gamboa1, Martin Fischer Orellana1, Paulina Orellana Silva1, Rodrigo Martinez Solis1, Hernán González Díaz1

1Departamento de Cirugía Oncológica, CITO (Centro de Investigación Translacional en Oncología), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

**Antecedentes:** El alto riesgo de desarrollar cáncer papilar de tiroides (CPT) en pacientes con tiroiditis y la frecuente infiltración linfocitaria peritumoral en el CPT sugiere que la inflamación podría constituir una condición para el desarrollo tumoral. La tiroiditis se inicia en parte por IFN-ɣ que aumenta la expresión de los ligandos del receptor CXCR3 (CXCL10/CXCL11) que se encuentra aumentado en distintos tipos de cáncer. CXCR3 presenta 2 variantes de splicing: CXCR3A (pro-proliferativa) y CXCR3B (pro-apoptótica). Hemos demostrado que CXCR3A aumenta en CPT y en la línea epitelial de CPT (TPC-1). CXCL10 y CXCL11 aumentaron en pacientes con CPT que además presentaron tiroiditis. La estimulación de células epiteliales normales de tiroides (Nthy-ori-3-1) con TNF-a indujo un aumento significativo de CXCR3. Estos resultados sugieren que el ambiente inflamatorio podría modular la señalización del receptor favoreciendo el desarrollo tumoral. RET, un receptor tirosin-quinasa, es un protooncogen en tiroides. La transactivaciónde HER2 por CXCL12 (ligando de CXCR4) se ha descrito como mecanismo de señalización de quimioquinas.

**Objetivo:** Determinar si el aumento de CXCR3A en TPC-1 está relacionado con un cambio en la activación de quinasas de CXCR3. Evaluar en Nthy-ori-3-1 el efecto del aumento de CXCR3A en la respuesta celular. Finalmente evaluar la activación de RET por CXCL10/CXCL11 y determinar su efecto en la proliferación celular.

**Diseño experimental:** Se comparó la activación de las quinasas por CXCL10/CXCL11 en Nthy-ori-3-1 y TPC-1. Se evaluó el efecto de la sobreexpresión de CXCR3A y CXCR3B, de siRNA-CXCR3 y del antagonista de CXCR3 (AG-CXCR3) en la proliferación celular. Se estudió el efecto de la transactivación de RET mediada por CXCL10/CXCL11 en la proliferación de Nthy-ori-3-1 con y sin transfectar con CXCR3A. Esto se determinó por el efecto del tratamiento combinado del inhibidor de RET (RPI) con el (AG-CXCR3)

**Material y Métodos:** La activación de las quinasas y RET se analizó por Western Blot utilizando fosfo-anticuerpos específicos. El efecto del AG-CXCR3 y del siRNA-CXCR3 en la proliferación celular se determinó por MTT. Células Nthy-ori-3-1 se transfectaron con plásmidos para cada variante.

**Resultados:** El AG-CXCR3 disminuyó la proliferación celular en un 30%. La sobreexpresión de CXCR3A (y no de CXCR3B) potenció la proliferación celular, mientras que el siRNA-CXCR3 mostró el efecto contrario. CXCL10 y CXCL11 aumentaron la fosforilación de Akt y RET y esto se previene por el AG-CXCR3 y el siRNA-CXCR3. El AG-CXCR3 y RPI mostraron un efecto aditivo en la disminución de la proliferación y CXCL10/CXCL11 revierten este efecto en células que sobreexpresan CXCR3A.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que el ambiente inflamatorio regula la expresión y señalización de CXCR3, contribuyendo potencialmente al desarrollo del CPT mediante la transactivación de RET por CXCR3A.