

## BM-4

**PRODUCCIÓN DE FNT- $\alpha$  E IL-1B EN CÉLULAS U937 Y SU EFECTO EN LA EXPRESIÓN DE PAR-2**

**Figueroa-Robles Víctor Hugo**,<sup>1</sup> Ortiz-Lazareno P.<sup>2</sup> <sup>1</sup> Laboratorio de inmunología. CUCS. UDG. <sup>2</sup> Centro de Investigaciones Biomédicas de Occidente, Guadalajara, Jalisco, México. e-mail: victor.figueroa@cucs.udg.mx

**Palabras clave:** FNT- $\alpha$ , IL-1b, PAR-2, células U937.

**Introducción:** La leucemia es el cáncer más frecuente en niños y la segunda causa de muerte en infantes mexicanos. La línea celular U937, cuyo origen es la leucemia monoblástica ha sido ampliamente utilizada como modelo para evaluar agentes para tratamiento o control de la leucemia.<sup>1,3</sup> Se ha reportado que el PAR-2 es un receptor activado por proteasas que está muy relacionado a la proliferación, invasión y metástasis de células tumorales.<sup>2</sup> Éste es aumentado por citocinas pro-inflamatorias como factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) e interleucina-1b (IL-1b), las cuales están involucradas en múltiples procesos inflamatorios como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, shock séptico, entre otros. Sin embargo, se desconoce si las células U937 expresan PAR-2 y si el FNT- $\alpha$  e IL-1b modifican tal expresión.

**Objetivo:** Evaluar la producción de FNT- $\alpha$  e IL-1b en células U937 y valorar su efecto en la expresión de PAR-2.

**Metodología:** En un diseño experimental y comparativo, las células U937 fueron cultivadas en RPMI-1640, 10 % SFB y antibiótico; se incubaron a 37°C, 95 % humedad y 5 % CO<sub>2</sub> con estímulos de PMA y LPS durante 24 horas, se recolectó el sobrenadante para la medición de FNT- $\alpha$  e IL-1b por ELISA. Como grupo control se usaron células U937 no estimuladas. Por otro lado, se evaluó la expresión basal de PAR-2 en células U937 y se utilizaron las proteínas recombinantes rFNT- $\alpha$  e rIL-1b para su inducción; se midió la expresión de PAR-2 a las 24, 48, 72 y 96 h por citometría de flujo.

El análisis estadístico fue hecho usando U de Mann-Withney para identificar diferencias entre los grupos de estudio. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado significativo.

**Resultados:** Tras el estímulo las células U937 presentaron mayor producción de FNT- $\alpha$  e IL-1b con diferencia significativa comparada con el grupo control.

Por otro lado, las rFNT- $\alpha$  e rIL-1b indujeron la expresión de PAR-2 en estas células con diferencia significativa entre la expresión basal y cada tiempo.

**Discusión:** Nosotros encontramos una mayor producción de FNT- $\alpha$  e IL-1b con PMA y LPS lo cual ya ha sido reportado por otros autores. Aunado a esto, nosotros encontramos que las proteínas recombinantes rFNT- $\alpha$  e rIL-1b aumentan la expresión de PAR-2 en estas células. Otros autores han reportado la expresión de PAR-2 en diferentes líneas tumorales y lo han asociado a los procesos de proliferación, invasión y metástasis del tumor. Nosotros aunado a esto, creemos que éste receptor está involucrado en todos los procesos inflamatorios y pudiera tener diferentes efectos de acuerdo a la célula que lo exprese, incluyendo a las células del sistema inmune.

**Conclusiones:** La producción de FNT- $\alpha$  e IL-1b en células U937 con PMA y LPS indica que estas células tienen capacidad de inducir inflamación. Estas mismas citocinas regulan el PAR-2 lo cual indica que el proceso inflamatorio favorece por un lado la adhesión de células que participan en el respuesta inmune (ya demostrado por otros autores) y por otro lado la proliferación, invasión y metástasis de las células tumorales.

**REFERENCIA**

1. Goliaei B, Deizadji A. Effects of hiperthermia and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the differentiation of human leukemic cell line U937. *Leuk Res* 1998; 22: 705-710.
2. Steinhoff M, et al. Proteinase-activated receptors: transducers of proteinase-mediated signaling in inflammation and immune response. *Endocr Rev* 2005; 26: 1-43.
3. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96: 3343-3356.