

2361 palabras  
14837 caracteres  
1 figura

## **Efecto de las hormonas tiroideas sobre células tumorales. Su receptor de membrana como blanco terapéutico para los linfomas de células T**

Florencia Cayrol, María Laura Barreiro Arcos, Rosario Aschero, María Celeste Díaz Flaqué, Graciela A. Cremaschi,

Laboratorio de Neuroinmunomodulación y Oncología Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED), Pontificia Universidad Católica Argentina (UCA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

### **Resumen:**

Las hormonas tiroideas (HTs) son importantes reguladores del metabolismo, diferenciación y proliferación celular. Son capaces también de modificar la fisiología de linfomas de células T (LCT) humanos y murinos. Estos efectos involucran tanto mecanismos genómicos, mediados por receptores nucleares específicos (TR), como mecanismos no genómicos, que conducen a la activación de diferentes vías de señalización por activación de un receptor de membrana, la integrina  $\alpha\beta3$ . Así, las HTs son capaces de inducir la supervivencia y crecimiento de los LCT. Específicamente, la señalización inducida por las HTs a través de la integrina  $\alpha\beta3$  activa programas de proliferación y angiogénesis, a través de la regulación del factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF). La inhibición genómica o farmacológica de la integrina  $\alpha\beta3$  disminuye la producción de VEGF y la muerte celular inducida *in vitro* y en modelos de xenoinjertos de LCT humanos en ratones inmunodeficientes.

Aquí, revisamos los mecanismos involucrados en la modulación de la fisiología de los LCT inducido por las HT, el análisis de la interacción entre acciones genómicas y no genómicas de células T y su contribución a la linfomagénesis T. Estas acciones de las HTs sugieren un nuevo mecanismo para la modulación endocrina de la fisiopatología de los LCT y brindan un potencial blanco molecular para su tratamiento.

### **Introducción. Vías clásica y no clásica de acción de las hormonas tiroideas.**

Las hormonas tiroideas (HTs), triiodotironina (T3) y tiroxina (T4), modulan varios procesos fisiológicos y son críticas para el crecimiento, el desarrollo, la diferenciación y el mantenimiento del metabolismo y la homeostasis (Oetting y Yen, 2007). Los efectos de las HTs están mediados principalmente por mecanismo de señalización clásicos iniciados por la unión a sus receptores nucleares (TR). Dichos receptores, que unen preferentemente T3, interactúan con elementos de respuesta específicos (TREs) en los promotores de genes blancos regulando así su transcripción (Lazar 2003). Estos receptores están codificados por dos genes diferentes, el *THRA* localizado en el cromosoma 17 y el *THRB* en el cromosoma 3, que codifican para las proteínas TR $\alpha$  y TR $\beta$  respectivamente (Cheng y col, 2010). Durante

el desarrollo embrionario o en tejidos adultos se han encontrado diferentes patrones de expresión de estas isoformas (Oetting y Yen, 2007). El TR $\alpha$ 1 se expresa predominantemente en el cerebro, el corazón y el músculo esquelético, el TR $\beta$ 2 se expresa principalmente en el cerebro, la retina y oído interno, mientras que el TR $\beta$ 3 se expresa en riñón, hígado y pulmón (Cheng y col, 2010). Hay otras isoformas truncadas no activas. En varios tipos de cáncer, como el de hígado, riñón, tiroides y eritroleucemias, se han detectado mutaciones de los TRs (Chan y Privalsky, 2010; Rosen y col, 2011).

Las HTs también ejercen su acción sobre la fisiología celular a través de mecanismos no clásicos denominados inicialmente no genómicos por no implicar la regulación directa de la transcripción de genes por TRs. Dichos mecanismos son rápidos e involucran la activación de cascadas de señalización intracelular que finalmente conducen a la activación de factores de transcripción y por ende regulan indirectamente la regulación de genes (Davis y col., 2011). Se ha demostrado que varios de estos mecanismos no clásicos están mediados por un receptor de membrana plasmática (mTR) y diversos estudios han identificado a la integrina  $\alpha$ v $\beta$ 3, como el mTR (Bergh y col., 2005) en varios tejidos, tales como vasos sanguíneos y corazón (Davis y col., 2011). Dicha integrina es el receptor de vitronectina y miembro de la superfamilia de glicoproteínas de moléculas de adhesión que median la unión de las células a la matriz extracelular por reconocer la secuencia conservada RGD (Arginina- Glicina- Aspartato) de varias proteínas plasmáticas y de matriz. Los estudios sobre líneas celulares de cáncer humano, tales como adenocarcinoma de mama (Tang y col., 2004), carcinomas papilar y folicular de tiroides (Lin y col., 2007), glioma (Lin y col., 2009) y el carcinoma de pulmón (Meng y col., 2011), mostraron que el tratamiento con concentraciones fisiológicas de T3 y T4 conduce a la activación de vías de señalización intracelular tales como la vía de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), llevando a la proliferación de las mismas, efectos que fueron bloqueados por el pretratamiento de células con el péptido RGD. Por lo tanto, las HTs se unen a la integrina  $\alpha$ v $\beta$ 3 en la membrana plasmática e inician acciones no genómicas sobre la proliferación de células tumorales mediada por ERK1/2.

El crecimiento tumoral, su invasividad y diseminación metastásica están fuertemente asociados a la angiogénesis. Varias evidencias demostraron que células tumorales tratadas con las HTs pueden estimular la producción de factores angiogénicos vía el mTR (Pinto y col, 2011). Por lo tanto, la presencia de la integrina en  $\alpha$ v $\beta$ 3 en el epitelio vascular y las células tumorales explica los efectos proangiogénicos y proliferativos de las HT sobre ciertas células cancerosas, incluyendo los gliomas (Cheng y col., 2010).

### **Acción directa de las HTs sobre líneas de linfomas de células T. Participación de mecanismos genómicos y no genómicos.**

Los linfomas de células T (LCT) son un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos agresivos de considerable variación clínica, morfológica, inmunofenotípica y genética, que incluyen aproximadamente el 10-15% del total de las neoplasias linfoides (Jaffe y col, 2008; Gru, 2015). Con una incidencia anual aproximada de 1.77 x 100.000 habitantes, su frecuencia varía geográficamente, y su incidencia se incrementa anualmente en un 1-2% (Boffeta, 2011). Usualmente afectan a adultos y son más frecuentes en hombres que en mujeres. La edad media de diagnóstico es de 61 años con un rango entre 17-90 años (Boffeta, 2011). Estos linfomas resultan de la proliferación exacerbada de linfocitos maduros post-tímicos. Las neoplasias de células natural killer (NK) también se incluyen en este grupo. La última clasificación de neoplasias hematopoyéticas de la Organización Mundial de la Salud ha dividido a este grupo de desórdenes de acuerdo a que su forma de

presentación sea predominantemente leucémica (diseminada), ganglionar, extraganglionar o cutánea (Jaffe y col, 2008; Boi y col, 2015).

Las variedades más comunes son los de tipos nodal, que incluyen al linfoma de células T periféricas (PCTL) de otro modo no especificado (NOS), al linfoma de células grandes anaplásico y al LCT angioinmunoblástico (Boi y col, 2015). También están los LCT cutáneos ya que la piel es la segunda localización en frecuencia de aparición de los linfomas primarios extranodales (De Simone y col, 2015). Las células de los LCT pueden estar expuestas a un ambiente complejo, compuesto de muchos factores de crecimiento, citoquinas y hormonas sintetizadas por células vecinas o distales (Singh y col, 2009). En nuestro laboratorio hemos demostrado en los últimos años que uno de los factores que regulan la biología de los LCT son las HTs (Barreiro Arcos y col, 2006, 2011 y 2013; Sterle y col, 2014; Cayrol y col, 2015).

Estudios realizados con HTs libres y con hormonas acopladas a agarosa (HT-AG) e incapaces de atravesar la membrana celular, han demostrado que tanto las acciones genómicas como no genómicas de las HT, contribuyen a la proliferación de líneas celulares humanas y murinas de linfomas de células T (LCT). Además estos estudios indicaron la participación de un mTR para los efectos rápidos de las HTs en estas células (Barreiro Arcos y col, 2006; Barreiro Arcos y col, 2011; Cayrol y col, 2015). La señalización no genómica desencadenada por las HTs a través del mTR en los LCT murinos, implica la rápida translocación de la isoforma  $\zeta$  de la proteína quinasa C (PKC $\zeta$ ) a la membrana celular, mediada por la acción de esfingomielinasas (Barreiro Arcos y col, 2011). La activación de PKC $\zeta$  es esencial para la proliferación y supervivencia de linfomas de células T (Barreiro Arcos y col, 2006 y 2013) y de otros tipos celulares. Además, las HTs inducen la fosforilación no genómica de las quinasas ERK 1/2 y la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B en todas las líneas celulares de LCT estudiadas, efectos que parecerían mediados por la activación de PKC ya que inhibidores farmacológicos de esta enzima impidieron los efectos proliferativos en células de LCT murinas (Barreiro Arcos y col, 2011 y 2013).

Recientemente hemos demostrado que la integrina  $\alpha$ v $\beta$ 3 es el mTR en líneas celulares de LCT humanos. Así, en un panel de 9 líneas celulares de LCT que representan los diferentes subtipos de la patología en humanos, demostramos la acción proliferativa de las HTs. Estos efectos fueron bloqueados por el péptido RGD y no fueron observados cuando se inhibió la expresión de la integrina  $\alpha$ v $\beta$ 3 mediante la utilización del ARN de interferencia (ARNi) para la integrina  $\alpha$ V o  $\beta$ 3 o la suma de los ARNi para ambas (Cayrol y col, 2015). Adicionalmente se comprobó que estos efectos fueron acompañados por el incremento de ciclinas y la regulación del ciclo celular tanto en células de LCT inmaduras como maduras. Por el contrario, en células de cáncer de mama el ácido tetraiodotiroacético (TETRAC) que inhibe los efectos de las HTs sobre el mTR llevó al aumento en la expresión de genes proapoptóticos, lo que demuestra que las HTs son necesarias para la supervivencia celular (Glinskii y col, 2009; Davis y co., 2011).

Utilizando técnicas de secuenciación del ARN y herramientas bioinformáticas, se identificó en células de LCT los programas transcripcionales activados por HTs a través de su receptor de membrana. Se identificaron 118 transcritos regulados positivamente y 5 regulados negativamente, entre los que se destacaron genes relacionados con la traducción proteica, con la proliferación/diferenciación de linfocitos y replicación del ADN y con la angiogénesis. Respecto de estos últimos se verificó un aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), VEGFA y VEGFB, mediado por la acción de las HTs sobre su mTR y dependiente de la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, ya que este aumento no tenía lugar en células con expresión inhibida de la integrina  $\alpha$ v $\beta$ 3 o pretratadas con un inhibidor del NF- $\kappa$ B (Cayrol y col, 2015). Evidenciamos además una asociación entre la expresión de la integrina  $\alpha$ v $\beta$ 3 y la expresión de VEGF en un panel de muestras de pacientes con distintos tipos de LCT, ya que encontramos una correlación

positiva entre los niveles de expresión de dichas integrinas y del VEGFA y VEGFB. También comprobamos que las HTs inducen la producción de factores angiogénicos funcionales que actúan de forma parácrina aumentando la migración de células endoteliales humanas y autócrina sobre los LCT, ya que la inducción de la proliferación mediada por HTs se vio inhibida por la acción del anticuerpo bloqueante para VEGF, Bevacizumab y del inhibidor farmacológico del receptor de VEGF, Axitinib (Cayrol y col, 2015).

Se ha demostrado también en otros tipos celulares tumorales que las HTs son capaces, a través de la integrina  $\alpha v \beta 3$ , de inducir la expresión de receptores de VEGF y sus ligandos, del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), del factor de crecimiento derivado de plaquetas y del factor de crecimiento epidérmico (EGF), así como también de quimioquinas angiogénicas (Mousa y col., 2014). Las HTs también pueden aumentar la actividad de la bradiquinina y angiotensina II, lo que contribuye a la vascularización (Mousa y col., 2014). En células de cáncer de mama humano tratadas con TETRAC se vio el bloqueo de la acción proliferativa y proangiogénica inducida por las HTs a través de la inhibición de los efectos angiogénicos de VEGF y de FGF (Glinskii y col, 2009; Davis y col, 2011).

En resumen los dos programas de proliferación iniciados por las HTs a través de sus receptores nucleares y de membrana, favorecen la supervivencia y proliferación de las células de linfoma T, contribuyendo así al fenotipo maligno.

### **Posible empleo del mTR como blanco terapéutico en el tratamiento de LCT:**

En base a lo expuesto uno esperaría que los niveles circulantes de HTs que son los que influenciarían el microambiente tumoral en pacientes con LCT, influyeran en su desarrollo y/o evolución. Sin embargo no hay evidencias concluyentes sobre el efecto del estado tiroideo en el proceso tumoral. Así, se ha descrito que el hipertiroidismo es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario (Ness y col, 2000), páncreas (Ko y col., 2007), pulmón y próstata (Moeller y Führer, 2013). Por su parte, Cristofanilli y col. (2005) han descrito que en pacientes con hipotiroidismo la incidencia de carcinoma de mama es reducida y Hercbbergs y col. (2010) han sugerido que el hipotiroidismo podría contribuir a la regresión tumoral espontánea o inducida por el tratamiento. Sin embargo, otros autores describen al hipotiroidismo como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama e hígado (Kuijpers y col, 2005; Reddy y col, 2007). Sobre esta base y teniendo en cuenta nuestros resultados sobre el rol proliferativo y proangiogénico de las HTs vía el mTR en líneas de LCT nos pareció de interés analizar en modelos preclínicos si estas vías podían ser terapéuticamente capitalizadas para el tratamiento de pacientes con LCT. Para ello realizamos por un lado xenotrasplantes de células humanas de LCT en ratones inmunodeficientes NOD-SCID y evaluamos el efecto de la inhibición de la integrina  $\alpha v \beta 3$  sobre el crecimiento tumoral. Se comprobó que la regulación negativa de la integrina  $\alpha v$  o  $\beta 3$  por ARN de interferencia en células de LCT previo a su trasplante en ratones, redujo el volumen tumoral, disminuyendo la expresión de VEGF y el área de los vasos sanguíneos del tumor; sugiriendo una disminución en el potencial angiogénico de los tumores proveniente de células que no expresan el mTR. Adicionalmente el tratamiento diario de animales trasplantados con células de LCT del subtipo PLCT-NOS con un inhibidor farmacológico selectivo de la integrina  $\alpha v \beta 3$ , el cilengitide, actualmente de uso clínico para el tratamiento de otros tumores (Mas-Moruno y col, 2010) redujo significativamente el crecimiento tumoral, efecto que estuvo asociado con la disminución de la activación de la vía de señalización de NF- $\kappa$ B y con un aumento de la apoptosis celular (Cayrol y col, 2015). Cabe señalar que con este tratamiento no se observaron en ninguno de los animales efectos tóxicos inducidos por el cilengitide. Más aún lo mismo se vio cuando se xenotrasplantaron tumores derivados de pacientes en ratones humanizados (Cayrol y col, 2015). Cabe señalar que el cilengitide se encuentra actualmente en estudios de fase clínica III en pacientes con glioblastoma (Stupp y

col, 2014) y en estudios de fase II en otros tipos de tumores sólidos (Friess y col, 2006; Beekman y col, 2006; Bradley y col, 2007). Dado que la integrina  $\alpha v\beta 3$  se expresa principalmente en células malignas (Sloan y col, 2006) y si bien no se dispone de estos estudios clínicos al respecto, estos resultados puntualizan la importancia de estos mecanismos para el desarrollo de un potencial tratamiento efectivo y de baja toxicidad para pacientes con LCT.

## Observaciones Finales

Las HTs están implicadas en la proliferación de los LCT *in vitro* e *in vivo*, a través de la inducción de vías de señalización relacionadas con la proliferación y supervivencia en las que participan tanto los TR como la integrina  $\alpha v\beta 3$  (**Figura 1**). Entre las señales iniciadas a través de la integrina, la activación de NF- $\kappa$ B juega un papel crucial en el crecimiento de los LCT. Estos mecanismos implican también la modulación mediada por HTs de reguladores del ciclo celular y factores angiogénicos, favoreciendo en última instancia el crecimiento tumoral y la vascularización. Más aún, la inhibición selectiva de la integrina  $\alpha v\beta 3$ , resulta en la inhibición de la proliferación y el crecimiento tumoral *in vivo* de distintos subtipos LCT. Estos resultados indican que la integrina  $\alpha v\beta 3$  ejerce una novedosa modulación de la fisiopatología de los LCT lo que lo convierte en un blanco terapéutico atractivo en el tratamiento anti-linfoma.

## REFERENCIAS:

- Barreiro Arcos M.L., Gorelik G., Klecha A., Genaro A.M., Cremaschi G.A. Thyroid hormones increase inducible nitric oxide synthase gene expression downstream from PKC-zeta in murine tumor T lymphocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 291(2):C327-336, 2006.
- Barreiro Arcos M.L., Sterle H.A., Paulazo M.A., Valli E., Klecha A.J., Isse B., Pellizas C.G., Farias R.N., Cremaschi G.A. Cooperative nongenomic and genomic actions on thyroid hormone mediated-modulation of T cell proliferation involve up-regulation of thyroid hormone receptor and inducible nitric oxide synthase expression. *J. Cell. Physiol.* 226, 3208-3218, 2011.
- Barreiro Arcos M.L., Sterle H.A., Vercelli C., Valli E., Cayrol M.F., Klecha A.J., Paulazo M.A., Diaz Flaqué M.C., Franchi A.M., Cremaschi G.A. Induction of apoptosis in T lymphoma cells by long-term treatment with thyroxine involves PKC $\zeta$  nitration by nitric oxide synthase. *Apoptosis.* 18, 1376-1390, 2013.
- Beekman K. W., Colevas A.D., Cooney K., Dipaola R., Dunn R.L., Gross M., Keller E.T., Pienta K.J., Ryan C.J., Smith D., Hussain M. Phase II evaluations of Cilengitide in asymptomatic patients with androgen-independent prostate cancer: scientific rationale and study design. *Clin. Genitourin. Cancer.* 4, 299-302, 2006.
- Bergh J.J., Lin H.Y., Lansing L., Mohamed S.N., Davis F.B., Mousa S., Davis P.J. Integrin  $\alpha v\beta 3$  contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. *Endocrinology.* 146, 2864-2871, 2005.
- Boffetta P.I. Epidemiology of adult non-Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* 22, iv27-iv31, 2015.
- Boi M., Zucca E., Inghirami G., Bertoni F. Advances in understanding the pathogenesis of systemic anaplastic large cell lymphomas. *Br J Haematol.* 168, 771-783, 2015.
- Bradley D.A., Dunn R., Ryan C., Di Paola R., Smith D.C., Cooney K.A., Mathew P., Gross M., Colevas A.D., Hussain M. EMD121974 (NSC 707544, cilengitide) in asymptomatic metastatic androgen independent prostate cancer (AIPCa) patients (pts): A randomized trial by the Prostate Cancer Clinical Trials Consortium (NCI 6372) J. *Clin. Oncol.* 25, 18s (suppl; abstr 5137), 2007.

- Cayrol F., Díaz Flaqué M.C., Fernando T., Yang S.N., Sterle H.A., Bolontrade M., Amorós M., Isse B., Fariás R.N., Ahn H., Tian Y.F., Tabbò F., Singh A., Inghirami G., Cerchietti L., Cremaschi G.A. Integrin  $\alpha\beta 3$  acting as membrane receptor for thyroid hormones mediates angiogenesis in malignant T cells. *Blood*. 125: 841-851, 2015.
- Chan I.H., Privalsky M.L. A conserved lysine in the thyroid hormone receptor- $\alpha 1$  DNA-binding domain, mutated in hepatocellular carcinoma, serves as a sensor for transcriptional regulation. *Mol. Cancer Res.* 8(1), 15-23, 2010.
- Cheng S.Y., Leonard J.L., Davis P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr. Rev.* 31, 139-170, 2010.
- Cristofanilli M., Yamamura Y., Kau S.W., Bevers T., Strom S., Patangan M., Hsu L., Krishnamurthy S., Theriault R.L., Hortobagyi G.N. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer*. 103, 1122-1128, 2005.
- Davis P.J., Davis F.B., Mousa S.A., Luidens M.K., Lin H.Y. Membrane receptor for thyroid hormone: physiologic and pharmacologic implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 51, 99-115, 2011.
- DeSimone J.A., Sodha P., Ignatova D., Dummer R., Cozzio A., Guenova P. Recent advances in primary cutaneous T-cell lymphoma. *Curr. Opin. Oncol.* 27, 128-133, 2015.
- Friess H., Langrehr J.M., Oettle H., Raedle J., Niedergethmann M., Dittrich C., Hossfeld D.K., Stöger H., Neyns B., Herzog P., Piedbois P., Dobrowolski F., Scheithauer W., Hawkins R., Katz F., Balcke P., Vermorken J., van Belle S., Davidson N., Esteve A.A., Castellano D., Kleeff J., Tempia-Caliera A.A., Kovar A., Nippgen J. A randomized multi-center phase II trial of the angiogenesis inhibitor Cilengitide (EMD 121974) and gemcitabine compared with gemcitabine alone in advanced unresectable pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 6, 285, 2006.
- Glinskii A.B., Glinsky G.V., Lin H.Y., Tang H.Y., Sun M., Davis F.B., Luidens M.K., Mousa S.A., Hercbergs A.H., Davis P.J. Modification of survival pathway gene expression in human breast cancer cells by tetraiodothyroacetic acid (tetrac). *Cell Cycle*. 8, 3562-3570, 2009.
- Gru A.A. Pathology of T-cell lymphomas: diagnosis and biomarker discovery *Cancer Treat. Res.* 165, 51-95, 2015.
- Hercbergs A.H., Ashur-Fabian O., Garfield D. Thyroid hormones and cancer: clinical studies of hypothyroidism in oncology. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 17, 432-436, 2010.
- Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Isaacson P.G. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*, 112, 4384-4399, 2008.
- Ko A.H., Wang F., Holly E.A. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes Control*. 18, 809-819, 2007.
- Kuijpers J.L., Nyklíček I., Louwman M.W., Weetman T.A., Pop V.J., Coebergh J.W. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid*. 15, 1253-1259, 2005.
- Lazar M.A. Thyroid hormone action: a binding contract. *J. Clin. Invest.* 112, 497-499, 2003.
- Lin H.Y., Sun M., Tang H.Y., Lin C., Luidens M.K., Mousa S.A., Incerpi S., Drusano G.L., Davis F.B., Davis P.J. L-Thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 296, C980-C991, 2009.
- Lin H.Y., Tang H.Y., Shih A., Keating T., Cao G., Davis P.J., Davis F.B. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic. *Steroids*, 2007, 72(2), 180-187.
- Mas-Moruno C., Rechenmacher F., Kessler H. Cilengitide: the first anti-angiogenic small molecule drug candidate design, synthesis and clinical evaluation. *Anticancer Agents Med. Chem.* 10, 753-768, 2010.
- Moeller L.C., Führer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr. Relat. Cancer*. 20, R19-29, 2013.
- Ness R.B., Grisso J.A., Cottreau C., Klapper J., Vergona R., Wheeler J.E., Morgan M., Schlesselman J.J. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 112, 111-117, 2000.
- Oetting A., Yen P.M. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 21, 193-208, 2007.

Pinto M., Soares P., Ribatti D. Thyroid hormone as a regulator of tumor induced angiogenesis. *Cancer Lett.* 301, 119–126, 2011.

Reddy A., Dash C., Leerapun A., Mettler T.A., Stadheim L.M., Lazaridis K.N., Roberts R.O., Roberts L.R. Hypothyroidism: a possible risk factor for liver cancer in patients with no known underlying cause of liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 5, 118-123, 2007.

Rosen M.D., Chan I.H., Privalsky M.L. Mutant thyroid hormone receptors (TRs) isolated from distinct cancer types display distinct target gene specificities: a unique regulatory repertoire associated with two renal clear cell carcinomas. *Mol. Endocrinol.* 25, 1311-1325, 2011.

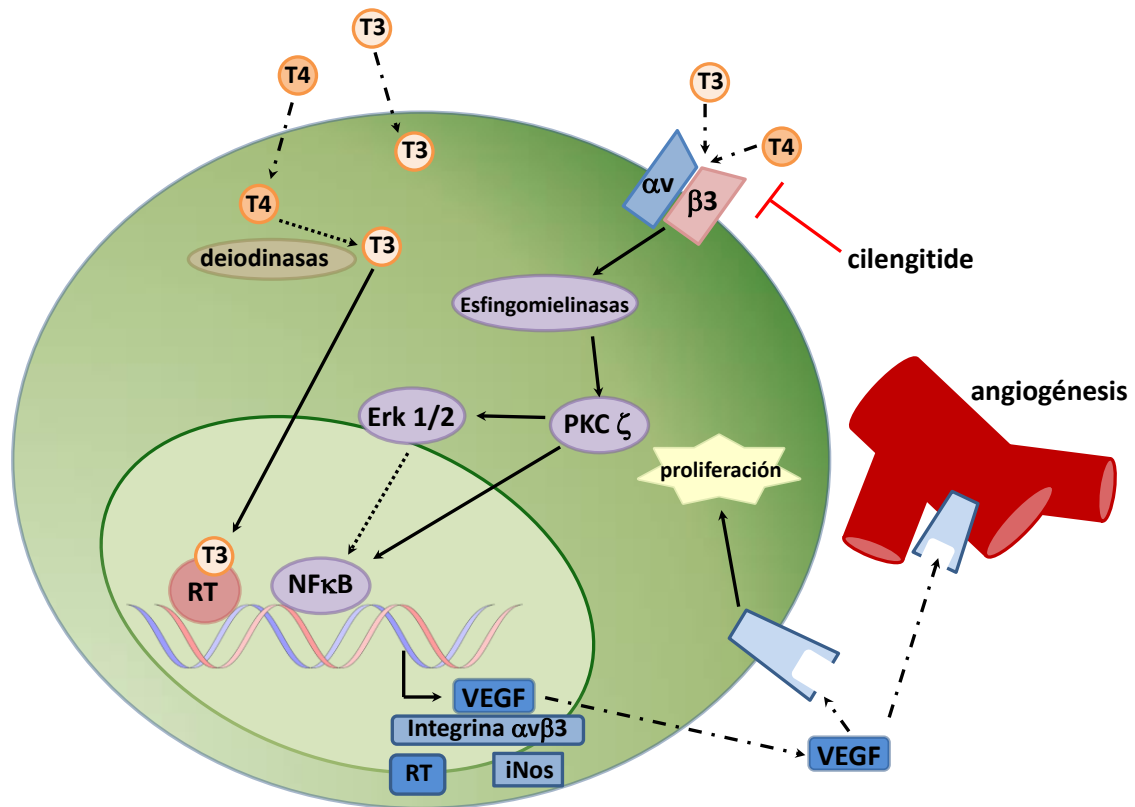
Singh V., Singh S.M. Progressive tumor growth-associated altered tumor microenvironment: implications in a tumor stage-dependent modulation in survival of a murine T cell lymphoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 135, 1015-1024, 2009.

Sloan E.K., Pouliot N., Stanley K.L., Chia J., Moseley J.M., Hards D.K., Anderson R.L. Tumor specific expression of alphavbeta3 integrin promotes spontaneous metastasis of breast cancer to bone. *Breast Cancer Res.* 8, R20, 2006.

Sterle H.A., Valli E., Cayrol F., Paulazo M.A., Martinel Lamas D.J., Diaz Flaqué M.C., Klecha A.J., Colombo L., Medina V.A., Cremaschi G.A., Barreiro Arcos M.L. Thyroid status modulates T lymphoma growth via cell cycle regulatory proteins and angiogenesis. *J. Endocrinol.* 222: 243-255, 2013.

Stupp R., Hegi M.E., Gorlia T., Erridge S.C., Perry J., Hong Y.K., Aldape K.D., Lhermitte B., Pietsch T., Grujicic D., Steinbach J.P., Wick W., Tarnawski R., Nam D.H., Hau P., Weyerbrock A., Taphoorn M.J., Shen C.C., Rao N., Thurzo L., Herrlinger U., Gupta T., Kortmann R.D., Adamska K., McBain C., Brandes A.A., Tonn J.C., Schnell O., Wiegel T., Kim C.Y., Nabors L.B., Reardon D.A., van den Bent M.J., Hicking C., Markivskyy A., Picard M., Weller M.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); Canadian Brain Tumor Consortium; CENTRIC study team. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 15, 1100-1108, 2014.

Tang, H.Y.; Lin, H.Y.; Zhang, S.; Davis, F.B.; Davis, P.J. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor. *Endocrinology.* 145, 3265-3272, 2004.



**Figura 1: Mecanismo propuesto de la acción clásica y no clásica de las HTs en la activación de vías de señalización intracelulares involucradas en el crecimiento de linfoma de células T.**

**Mecanismo clásico:** Las hormonas T3 y T4 ingresan al citoplasma celular, donde las deiodinasas convierten la T4 en T3. La T3 interactúa con su receptor nuclear, el TR uniéndose a secuencias específicas en el promotor de los genes blanco activando su transcripción.

**Mecanismo no clásico:** las hormonas interactúan con la integrina  $\alpha\beta3$  presente en la membrana plasmática, desencadenando la activación de vías rápidas de señalización y consecuente activación de factores de transcripción.

**Ambos mecanismos conllevan a la expresión de genes involucrados en la proliferación celular y angiogénesis en los LCT.**