

Resumen #878

Contribución de diferentes vías de señalización en el proceso de senescencia celular durante el desarrollo tumoral hipofisario experimental

¹Luques JN, ¹Grondona E, ¹Carreño L, ¹Gutiérrez S, ¹Petiti J, ¹Torres AI, ¹Mongi Bragato B, ¹De Paul AL
¹Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA) CONICET-FCM,UNC.

Persona que presenta:

Luques JN, nahuel.luques@gmail.com

Área:

Básica

Resumen:

Evidencias de nuestro grupo demostraron el surgimiento del proceso de senescencia como un mecanismo que controla el crecimiento tumoral hipofisario. También se sabe que la supresión de las vías PI3K/Akt y ERK1/2 promueven la senescencia. De manera opuesta, la activación de la señalización de JNK, p38 y el factor nuclear kappa B (NF κ B) median eventos moleculares clave que disparan dicho proceso. Se sabe que estos eventos regulan al factor de transcripción FOXO3. Basados en estas evidencias, evaluamos la contribución de dichas vías de señalización durante el desarrollo tumoral pituitario experimental.

Para inducir el desarrollo tumoral pituitario, ratas Wistar macho adultas fueron implantadas subcutáneamente con cápsulas de silástico conteniendo benzoato de estradiol (30 mg) durante 10, 20, 40 y 60 días (E10-60; n=5). El grupo control se implantó con cápsulas vacía (n=5). Posteriormente, se evaluó por Western Blot y/o inmunohistoquímica los niveles total y fosforilados (p) de ERK1/2, Akt, JNK, p38, NF κ B y FOXO3 en las diferentes etapas del desarrollo tumoral. El análisis estadístico se realizó con un test ANOVA-Fischer (p <0,05).

Se detectó un incremento inicial, seguido por una supresión de pERK. Concomitantemente se evidenció una inhibición de pAkt durante el transcurso del desarrollo tumoral. A su vez, se evidenció un incremento progresivo en la expresión de pJNK y p38 a partir de E20. Los niveles de NF κ B se observaron incrementados a nivel nuclear en E20 y E40. Por el contrario, se observó una supresión de FOXO3 nuclear a lo largo del desarrollo tumoral para luego retornar a niveles basales en E60.

Estas evidencias demuestran por primera vez la existencia de señales independientes de Akt/JNK que regulan la actividad de FOXO3 en el contexto de un tumor hipofisario. Dentro de este complejo contexto glandular, existe una intrincada red de señalización que suprime las señales mitogénicas y dispara los eventos moleculares que promueven el proceso de senescencia a fin de regular el crecimiento tumoral hipofisario.

Palabras Clave:

Adenoma, Hipófisis, FOXO3, Senescencia, Señalización

Contribution of various signaling pathways to the cellular senescence process during the development of experimental pituitary tumor

¹Luques JN, ¹Grondona E, ¹Carreño L, ¹Gutiérrez S, ¹Petiti J, ¹Torres AI, ¹Mongi Bragato B, ¹De Paul AL
¹Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA) CONICET-FCM,UNC.

Persona que presenta:

Luques JN, nahuel.luques@gmail.com

Abstract:

Our data strongly suggests that the cellular senescence process works as a control mechanism of pituitary tumor growth. Previous studies have shown that the suppression of the PI3K/Akt and ERK 1/2 pathways furthers senescence and that JNK, p38, and nuclear factor kappa B (NF κ B) signaling activation mediates key molecular events that trigger this process. These events regulate the transcription factor FOXO3. Based on these data, we analyzed the contribution of these signaling pathways to the cellular senescence process during the development of experimental pituitary tumor.

To induce pituitary tumor development, adult male Wistar rats were subcutaneously implanted with silastic capsules containing estradiol benzoate (30mg) for 10, 20, 40, and 60 days (E10-60; n = 5). The control group was implanted with empty capsules (n = 5). Then, ERK1/2, Akt, JNK, p38, NF κ B, and FOXO3 phosphorylated (p) and total levels were analyzed by Western Blotting and/or immunohistochemistry across all stages of tumor development. The ANOVA-Fischer test (p <0.05) was used for the statistical analysis.

Initially, a pERK increase was detected, followed by a suppressed expression of this pathway. Concomitantly, pAkt was also inhibited during tumor development. Starting on E20, a progressive increase in pJNK and p38 expression was detected. NF κ B nuclear levels were substantially increased at E20 and E40. Oppositely, nuclear FOXO3 suppression was detected throughout tumor development, returning to basal levels at E60.

These data show for the first time that there are Akt/JNK independent signals regulating FOXO3 activity in pituitary tumors. Within this complex glandular environment, there is an intricate signaling network that suppresses mitogenic signals and triggers the molecular events that could promote the senescence process in order to regulate pituitary tumor growth.

Keywords:

Adenoma, pituitary gland, FOXO3, Senescence, Signaling