

Resumen #877

Contribución de la asociación Nrf2/Cav-1 en el proceso de senescencia celular durante el desarrollo tumoral hipofisario experimental

¹Carreño L, ¹Grondona E, ¹Mongi Bragato B, ¹Luques JN, ¹Sosa LDV, ¹Gutiérrez S, ¹Torres AI, ¹De Paul AL

¹Centro de Microscopía Electrónica (CME), FCM, UNC. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET.

Persona que presenta:

Carreño L, lucicarreno93@gmail.com

Área:

Básica

Resumen:

Recientemente hemos demostrado evidencias del surgimiento de la senescencia celular como responsable del arresto proliferativo hipofisario, cuyo inicio puede ser favorecido por alteraciones metabólicas y estrés oxidativo. Una de las vías antioxidantes que se activa para contrarrestar el daño ocasionado por estrés involucra al factor nuclear eritroide 2 (Nrf2). Además, caveolina-1(Cav-1), proteína estructural de las caveolas, también ha sido también implicada en los mecanismos de control del crecimiento tumoral. En este contexto se propone analizar la posible asociación Nrf2/Cav-1 en la respuesta senescente durante el desarrollo tumoral hipofisario experimental.

El desarrollo tumoral se indujo en ratas Wistar macho adultas mediante la incorporación subcutánea de cápsulas de silástico conteniendo benzoato de estradiol (30mg) por 10, 20, 40 y 60 días (E10-60, n=5). Grupo control: animales tratados con cápsulas vacías (n=5). Posteriormente, a partir de extractos citoplasmáticos se analizó la expresión proteica de Cav-1, Nrf2 y Keap1 (inhibidor de Nrf2) y en fracciones nucleares la expresión de Nrf2 por Western Blot (WB). La distribución tisular y subcelular de Nrf2 y Cav1 se analizó mediante inmunohistoquímica (IHQ) en muestras incluidas en parafina. Análisis estadístico: ANOVA-Fischer test (p<0,05).

La activación de la vía Nrf2/Cav-1 se observó desde las primeras etapas del desarrollo tumoral hipofisario. Esto quedó demostrado por un aumento en la expresión proteica a nivel citoplasmático de Nrf2 y Cav-1 determinado mediante WB y confirmado por IHQ. Además, los resultados revelaron niveles estables en la expresión de Keap1 a nivel citoplasmático durante la evolución del tumor hipofisario tanto por WB como IHQ. Asimismo, se detectaron incrementos en la expresión de Nrf2 en compartimientos nucleares, exponiendo su activación inducida por estrés durante el desarrollo tumoral.

Durante de la injuria proliferativa se induce la activación de la respuesta celular frente a posibles daños generados por estrés oxidativo, evidenciado por el aumento de Nrf2 y su translocación al núcleo para desencadenar mecanismos antioxidantes con la contribución de la proteína Cav-1 en la regulación molecular en el contexto tumoral. Así, la asociación Nrf2/Cav-1 conformaría un mecanismo adicional para la sobrevida celular, exponiendo su participación como potenciales señales inductoras de la senescencia celular hipofisaria.

Palabras Clave:

Hipófisis, Tumor, Caveolina-1, Nrf2

Contribution of Nrf2/Cav-1 association in the cellular senescence process during experimental pituitary tumour development

¹Carreño L, ¹Grondona E, ¹Mongi Bragato B, ¹Luques JN, ¹Sosa LDV, ¹Gutiérrez S, ¹Torres AI, ¹De Paul AL
¹Centro de Microscopía Electrónica (CME), FCM, UNC. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET.

Persona que presenta:

Carreño L, lucicarreno93@gmail.com

Abstract:

We have recently shown evidence of the emergence of cellular senescence as a mechanism responsible for pituitary proliferative arrest, whose onset may be favoured by metabolic alterations and oxidative stress. One of the antioxidant pathways that is activated in order to counteract the damage caused by stress involves the erythroid nuclear factor 2 (Nrf2). In addition, caveolin-1 (Cav-1), a structural protein of the caveolae, has also been implicated in the mechanisms of tumour growth control. In this context, the aim of this work was to analyze the possible association Nrf2/Cav-1 in the senescent response during experimental pituitary tumour development.

Tumour development was induced in adult male Wistar rats through subcutaneous incorporation of silastic capsules containing estradiol benzoate (30 mg) for 10, 20, 40 y 60 days (E10-60, n=5). Control group: animals treated with empty capsules (n=5). Then, by Western Blot (WB), we analyzed Cav-1, Nrf2 and Keap1 (Nrf2 inhibitor) protein expression from cytoplasmic extracts and the Nrf2 expression was also evaluated in nuclear extracts. Tissue and subcellular Nrf2 and Cav-1 distribution were analyzed by immunohistochemistry (IHC) in paraffin-embedded samples. Statistical Analysis: ANOVA-Fischer test (p<0,05).

Activation of Nrf2/Cav-1 pathway was observed from early stages of the pituitary tumour development. This was demonstrated by the increase in Nrf2 and Cav-1 cytoplasmic protein expression levels determined by WB and then confirmed by IHC. In addition, the results revealed constant levels of Keap1 in the cytoplasmic compartment during the pituitary tumour development as revealed by WB and IHC. Also, an increase in the expression of Nrf2 in nuclear compartments was shown.

During the proliferative injury, the cellular response activation is induced in order to face possible damages generated by oxidative stress, as was evidenced by the Nrf2 increase and its nuclear translocation to trigger antioxidant mechanisms with the contribution of Cav-1 protein in the molecular regulation under tumoral context. Thus, Nrf2/Cav-1 association would constitute an additional mechanism for the cellular survival, exposing their participation as potential induction signals of pituitary cell senescence.

Keywords:

Pituitary, TUMOUR, CAVEOLIN-1, Nrf2