

Resumen #1832

Expresión de componentes del fenotipo secretor asociado a senescencia en un modelo murino de tumor pituitario neuroendócrino

¹Ramírez JY, ²Grondona E, ²Fernández S, ²Bertetti CB, ¹Venier AC, ³Pesaola F, ⁴Sosa LDV, ⁴De Paul AL

¹Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA); ²Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.; ³Washington University in Saint Louis, School of Medicine, Estados Unidos; ⁴Centro de Microscopía Electrónica – INICSA - CONICET - FCM - UNC

Persona que presenta: De Paul AL, anadepaul@unc.edu.ar **Área:** Básica **Disciplina:** Endocrinología **Resumen:** La senescencia celular es un potente mecanismo de control tumoral, se desencadena en respuesta al estrés y daño al ADN. Progresivamente, las células senescentes, desarrollan un robusto secretoma proinflamatorio denominado fenotipo celular asociado a senescencia (SASP), cuya composición varía de acuerdo al contexto tisular y a los factores inductores. En este estudio propusimos evaluar la expresión de componentes del SASP en tumores neuroendocrinos pituitarios (PitNETs) en un modelo murino.

El tumor hipofisario fue inducido experimentalmente en ratas macho, adultas, Wistar, mediante el tratamiento sostenido con benzoato de estradiol (E2) durante 10, 20, 40 y 60 días (E10, E20, E40 y E60) según protocolos previos (n=5/condición experimental). Cumplidos los plazos, las adenohipófisis fueron extraídas y procesadas para el análisis de la expresión génica del secretoma SASP, mediante ensayos TaqMan® SNP Genotyping Assays por qPCR. Los protocolos fueron aprobados por la CICUAL-FCM-UNC. Análisis estadístico: ANOVA de una vía, Dunnett post hoc.

La expresión de los factores angiogénicos MMP9, VEGF y CXCL6, disminuyeron significativamente al inicio del tratamiento; posteriormente aumentaron conforme avanzó el desarrollo del tumoral. La proteína antiapoptótica Bcl2 y el receptor, CXCR2 incrementaron su expresión de manera significativa al inicio de la inducción, descendiendo hacia etapas finales del desarrollo proliferativo. La expresión de MMP1, Bcl-XL y TNFα, no evidenciaron cambios significativos, aunque se detectó una leve tendencia al descenso durante la progresión tumoral.

El avance del desarrollo tumoral pituitario fue acompañado de la sobreexpresión de VEGF y CXCL6, responsables del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, sin llegar a un perfil invasivo, dato en línea con las expresiones de MMP9 y TNFα. La expresión de la colagenasa MMP1 no mostró la misma tendencia, lo que sugeriría la activación de su inhibidor TIM1, que, a su vez actuaría como regulador de crecimiento tumoral. La diferencia en la dinámica de expresión de Bcl2 y BCL-XL podría explicarse por las diferentes vías que las señalizan. En suma, nuestro estudio expone la existencia de una dinámica temporal en la expresión génica de componentes del secretoma SASP y aporta claras evidencias sobre su composición y efectos en PitNETs experimentales, un campo aun escasamente explorado.

Palabras Clave: ADENOMA HIPOFISARIO, SENESCENCIA HIPOFISARIA, estrógeno, Citoquinas proinflamatorias.

 [Versión para impresión](#) |  [PDF version](#)

Abstract #1832

Expression of components of the senescence-associated secretory phenotype in a murine model of neuroendocrine pituitary tumor

¹Ramírez JY, ²Grondona E, ²Fernández S, ²Bertetti CB, ¹Venier AC, ³Pesaola F, ⁴Sosa LDV, ⁴De Paul AL

¹Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA); ²Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.; ³Washington University in Saint Louis, School of Medicine, Estados Unidos; ⁴Centro de Microscopía Electrónica – INICSA - CONICET - FCM - UNC

Persona que presenta: De Paul AL, anadepaul@unc.edu.ar **Abstract:** Cellular senescence is a potent tumour control mechanism in response to stress and DNA damage. Progressively, senescent cells develop a robust proinflammatory secretome called senescence-associated cellular phenotype (SASP), whose composition varies according to tissue context and inducing factors. In this study, we proposed to evaluate the expression of SASP components in pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs) in a murine model.

Pituitary tumour was experimentally induced in adult male Wistar rats by sustained treatment with estradiol benzoate (E2) during 10, 20, 40 and 60 days (E10, E20, E40 and E60) according to previous protocols (n=5/experimental condition). After the timings, adenohipophyses were extracted and processed for SASP secretome gene expression analysis using TaqMan® SNP Genotyping Assays by qPCR. Protocols were approved by CICUAL-FCM-UNC. Statistical analysis: one-way ANOVA, Dunnett post hoc.

The expression of the angiogenic factors MMP9, VEGF and CXCL6, decreased significantly at the start of treatment; subsequently increased as tumour development progressed.

The anti-apoptotic protein Bcl2 and the receptor CXCR2 increased significantly at the beginning of induction and decreased at the end of proliferative development. MMP1, Bcl-XL and TNF α expression did not show significant changes, although a slight downward trend was detected during tumour progression.

The progression of pituitary tumour development was accompanied by overexpression of VEGF and CXCL6, those responsible for the development of new blood vessels, without progressing to an invasive profile, which was in line with the expression of MMP9 and TNF α . The expression of the collagenase MMP1 did not show the same trend, which would suggest the activation of its inhibitor TIM1, which, in turn, would act as a regulator of tumour growth. The difference in the expression dynamics of Bcl2 and Bcl-XL could be explained by the different pathways that signal them. In summary, our study demonstrates the existence of temporal dynamics in the gene expression of SASP secretome components and provides clear evidence of their composition and effects in experimental PitNETs, a field that has not yet been explored.

Keywords: PITUITARY ADENOMA, PITUITARY SENESCENCE, Estrogen, pro-inflammatory cytokines