

## Resumen #1809

**Efecto sinérgico del Ácido Palmítico y fructosa en la expresión de FASN mediada por HIF-1 $\alpha$  en adenocarcinoma de mama murino**<sup>1</sup>Mazo T, <sup>2</sup>Ferrero V, <sup>1</sup>Barotto NN, <sup>2</sup>Don JA, <sup>1</sup>Moreira-Espinoza MJ, <sup>2</sup>Rodríguez V, <sup>3</sup>Pasqualini ME<sup>1</sup>Instituto de Biología Celular (IBC) - Cátedra Biología Celular, Histología y Embriología. FCM-UNC.; <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.; <sup>3</sup>Instituto de Biología Celular- FCM-UNC, INICSA Conicet**Persona que presenta:** Mazo T, tamara.mazo@unc.edu.ar **Área:** Básica **Disciplina:** Oncología **Resumen:**

Las células cancerosas se caracterizan por una alta tasa de proliferación, en parte regulada por la enzima ácido graso sintasa (FASN), que cataliza la síntesis de ácidos grasos. La activación del gen FASN es mediada por el factor de transcripción SREBP-1. En condiciones de hipoxia, se ha observado que SREBP-1 puede estar sobreexpresado, lo que contribuye a la regulación de genes como FASN. Sin embargo, aún no se conocen totalmente los mecanismos en los cuales la enzima FASN y HIF1- $\alpha$  intervienen durante el proceso carcinogénico. Nuestro objetivo fue evaluar si el ácido palmítico (AP) y la fructosa (Fr) activan FASN mediada por SREBP e inducida por HIF-1 $\alpha$ , en cáncer de mama.

Se utilizaron ratones BALB/c divididos en grupos (n=16c/u): CONTROL (6%aceite de maíz+30%Fr), DAP (20%aceite de palma+15%Fr), DAC (20% aceite de maíz+45%Fr) y DAPC (20% aceite de palma+45% Fr). A los 90 días los animales fueron inoculados con células de adenocarcinoma de mama murino (LM3:1x10<sup>6</sup>células). A los 120 días se evaluó: peso corporal, perfil lipídico de membranas tumorales (GC), volumen tumoral, proliferación (Ki67), necrosis (H/E), expresión de FASN, HIF1- $\alpha$ , SREBP, VEGF, ACTINA (IHQ, RT-qPCR). Las células LM3 fueron tratadas con AP(40 $\mu$ M), Fr(2,5mM) y AP+Fr. Se evaluó viabilidad y apoptosis (Resazurina y Hoechst), migración (técnica de la herida), perfil lipídico, expresión de FASN, HIF1- $\alpha$  (se indujo hipoxia con CCo2150uM), SREBP, VEGF. Los experimentos se analizaron mediante ANOVA (p<0,05).

En ratones DAPC aumentó el volumen tumoral (C:606 $\pm$ 126 vs DAPC:1706 $\pm$ 828mm<sup>3</sup>), necrosis (C:37 $\pm$ 4vsDAPC:51 $\pm$ 8%) y expresión de Ki67 (C:7.7 $\pm$ 1vsDAPC:11.57 $\pm$ 0.8%). El grupo DAP presentó mayor porcentaje de AP en el tejido tumoral (C:19 $\pm$ 0.4vsDAP:22 $\pm$ 1.4). La DAPC incrementó la expresión proteica de FASN (C:28 $\pm$ 1.7vs DAPC:40.6 $\pm$ 1.3%) y HIF1- $\alpha$  (C:16.2 $\pm$ 0.9 vs DAPC:33.8 $\pm$ 1.6%). LM3 con AP+Fr aumentaron la viabilidad (M:100 $\pm$ 0; AP:131 $\pm$ 8; Fr:134 $\pm$ 10; AP+Fr134 $\pm$ 18), la apoptosis disminuyó (2.2 $\pm$ 0.1n° de cel) respecto al medio (M:3.8 $\pm$ 0.1). La migración aumentó con Fr (25.6 $\pm$ 4.8vs37.2 $\pm$ 3.4). Se observó un aumento en la expresión HIF-1 $\alpha$  y FASN en células con AP+Fr.

El AP+Fr promueve la proliferación celular y el crecimiento tumoral, asociado a la expresión de FASN, mediado por HIF-1 $\alpha$ , SREBP y VEGF, lo que sugiere un potencial mecanismo de acción en la progresión del cáncer de mama.

**Palabras Clave:** ácido palmítico, fructosa, Cáncer de mama, Hipoxia  [Versión para impresión](#) |  [PDF version](#)

## Abstract #1809

**Synergistic effect of palmitic acid and fructose on HIF-1 $\alpha$ -mediated FASN expression in murine breast adenocarcinoma**<sup>1</sup>Mazo T, <sup>2</sup>Ferrero V, <sup>1</sup>Barotto NN, <sup>2</sup>Don JA, <sup>1</sup>Moreira-Espinoza MJ, <sup>2</sup>Rodríguez V, <sup>3</sup>Pasqualini ME<sup>1</sup>Instituto de Biología Celular (IBC) - Cátedra Biología Celular, Histología y Embriología. FCM-UNC.; <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.; <sup>3</sup>Instituto de Biología Celular- FCM-UNC, INICSA Conicet**Persona que presenta:** Mazo T, tamara.mazo@unc.edu.ar **Abstract:**

Cancer cells are characterised by a high proliferation rate, partly regulated by the enzyme fatty acid synthase (FASN), which catalyses fatty acid synthesis. Activation of the FASN gene is mediated by the transcription factor SREBP-1. Under conditions of hypoxia, it has been observed that SREBP-1 may be overexpressed, contributing to the upregulation of genes such as FASN. However, the mechanisms by which the enzyme FASN and HIF1- $\alpha$  are involved during the carcinogenic process are not yet fully understood. Our aim was to evaluate whether palmitic acid (PA) and fructose (Fr) activate SREBP-mediated and HIF-1 $\alpha$ -induced FASN in breast cancer.

BALB/c mice were divided into groups (n=16c/u): CONTROL (6% corn oil+30% Fr), high palm oil diet HPOD (20% palm oil+15% Fr), high carbohydrates diet HCD (20% corn oil+45% Fr) and high palm oil and carbohydrates HPCD (20% palm oil+45% Fr). At 90 days the animals were inoculated with murine breast adenocarcinoma cells (LM3:1x10<sup>6</sup>cells). At 120 days, body weight, tumor membrane lipid profile (GC), tumor volume, proliferation (Ki67), necrosis (H/E), expression of FASN, HIF1- $\alpha$ , SREBP, VEGF, ACTIN (IHC, RT-qPCR) were evaluated. LM3 cells were treated with PA(40 $\mu$ M), Fr(2.5mM) and PA+Fr. Viability and apoptosis (Resazurin and Hoechst), migration (wound technique), lipid profile, FASN expression, HIF1- $\alpha$  (hypoxia induced with CCo2[150uM]), SREBP-1, VEGF were assessed. Experiments were analysed by ANOVA (p<0.05).

In HPCD mice, tumor volume (C:606 $\pm$ 126 vs HPCD:1706 $\pm$ 828mm<sup>3</sup>), necrosis (C:37 $\pm$ 4vsHPCD:51 $\pm$ 8%) and Ki67 expression (C:7.7 $\pm$ 1vsHPCD:11.57 $\pm$ 0.8%) increased. The HPOD group had a higher percentage of PA in tumor tissue (C:19 $\pm$ 0.4vsHPCD:22 $\pm$ 1.4). HPCD increased protein expression of FASN (C:28 $\pm$ 1.7vsHPCD:40.6 $\pm$ 1.3%) and HIF1- $\alpha$  (C:16.2 $\pm$ 0.9vsHPCD:33.8 $\pm$ 1.6%). LM3 with PA+Fr increased viability (M:100 $\pm$ 0; AP:131 $\pm$ 8; Fr:134 $\pm$ 10; AP+Fr134 $\pm$ 18), apoptosis decreased (2.2 $\pm$ 0.1n° of cell) relative to medium (M:3.8 $\pm$ 0.1). Migration increased with Fr (25.6 $\pm$ 4.8vs37.2 $\pm$ 3.4). Increased HIF-1 $\alpha$  and FASN expression was observed in cells with PA+Fr.

PA+Fr promotes cell proliferation and tumor growth, associated with FASN expression, mediated by HIF-1 $\alpha$ , SREBP-1 and VEGF, suggesting a potential mechanism of action in breast cancer progression.

**Keywords:** .palmitic acid, fructose, Breast cancer, hypoxia