

Resumen #645

INTERACCIÓN ENTRE EL FACTOR NUCLEAR KAPPA B (NF-kB) Y EL RECEPTOR ESTROGÉNICO ALFA (ER α) DURANTE EL DESARROLLO TUMORAL HIPOFISARIO INDUCIDO POR ESTRÓGENO

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

Persona que presenta:

Mongi Bragato B, mongibragato.bethania@gmail.com

Área:

Básica

Resumen:

Evidencias de nuestro grupo demostraron la aparición del proceso de senescencia celular como un mecanismo de control del crecimiento durante la progresión de los tumores hipofisarios inducidos por estrógeno. Además, son reconocidas las acciones moduladoras ejercidas por el estrógeno sobre la proliferación de células pituitarias. Considerando el papel preponderante del factor de transcripción NF-kB en la senescencia y la proliferación celular y los puntos de convergencia de las vías de señalización del ER α y NF-kB en el control del ciclo celular, en el presente trabajo se propuso evaluar la interacción entre estas dos proteínas en el curso del desarrollo de tumores hipofisarios experimentales. Ratas macho adultas Wistar fueron implantadas subcutáneamente con cápsulas de silástico conteniendo benzoato de estradiol (30 mg) durante 10, 20, 40 y 60 días (E10-60, n=5) a fin de inducir el tumor hipofisario. Animales del grupo control (n=5) fueron tratados con cápsulas vacías. Posteriormente, se evaluó la asociación ER α :NF-kB mediante inmunoprecipitación a lo largo del desarrollo tumoral. Los niveles de NF-kB y del Inhibidor NF-kB alpha (I κ Balpha) se determinaron a partir de fracciones nucleares y citosólicas mediante inmunotransferencia de proteínas. La co-localización de ER α : NF-kB se analizó por inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica de transmisión (MET). Análisis estadístico: ANOVA-Fischer (p <0,05). Durante el desarrollo tumoral hipofisario, se detectó una asociación significativa entre el ER α y NF-kB, con una marcada interacción en E10 y E60 (170% vs. control), resultado corroborado por IF y MET. También, se observó un incremento en los niveles de NF-kB e I κ Balpha en el compartimiento citosólico que duplicaron los valores del control. Curiosamente, un aumento sustancial en los niveles nucleares NF-kB se evidenció en E20 y E40 (250% vs. E10, E60, control). Nuestros resultados demuestran, la existencia de una asociación entre ER α y NF-kB durante el desarrollo tumoral hipofisario. Los hallazgos permiten proponer que ER α actuaría reclutando al NF-kB a nivel citoplasmático con el fin de controlar su función como un factor de transcripción. Posiblemente, la retención NF-kB modularía mecanismos moleculares asociados con la proliferación celular durante la progresión del tumor pituitario, contribuyendo así al control del crecimiento glandular.

Palabras Clave:

ADENOMAS HIPOFISARIOS, estrógeno, FACTOR NUCLEAR KAPPA B

INTERACTION BETWEEN THE NUCLEAR FACTOR KAPPA B (NF-kB) AND THE ESTROGEN RECEPTOR ALPHA (ER α) DURING THE DEVELOPMENT OF ESTROGEN-INDUCED PITUITARY TUMORS

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

Persona que presenta:

Mongi Bragato B, mongibragato.bethania@gmail.com

Abstract:

Evidences from our group have demonstrated the emergence of cellular senescence process as a control mechanism during the progression of estrogen-induced pituitary tumors. In addition, modulatory actions exerted by estrogen on pituitary cells proliferation are well recognized. Considering the preponderant role of NF-kB transcription factor in cell senescence and proliferation and the existence of convergence points between ER α and NF-kB signaling pathways in cell cycle control, in the present work we aimed to evaluate the interaction between these two proteins during the development of experimental pituitary tumors. Adult male Wistar rats were implanted subcutaneously with silastic capsules containing estradiol benzoate (30 mg) for 10, 20, 40 and 60 days (E10-60, n = 5) in order to induce the pituitary tumor. Animals of control group (n = 5) were treated with empty capsules. Subsequently, the ER α : NF-kB association was evaluated by immunoprecipitation throughout the tumoral development. The levels of NF-kB and the NF-kB Inhibitor alpha (I κ B α) were determined from nuclear and cytosolic fractions by protein immunoblotting. The ER α : NF-kB co-localization was analyzed by immunofluorescence (IF) and transmission electron microscopy (TEM). Statistical analysis: ANOVA-Fischer (p <0.05). During pituitary tumor development, a significant association between ER α and NF-kB was detected, with a marked interaction at E10 and E60 (170% vs. control), a result also corroborated by IF and TEM. In addition, an increase in NF-kB and I κ B α levels in the cytosolic compartment was detected with values that doubled the control ones. Interestingly, a substantial increase in nuclear NF-kB levels was evidenced at E20 and E40 (250% vs. E10, E60, control). Our results demonstrate for first time the existence of ER α /NF-kB association during pituitary tumoral development. These findings allow us to propose that ER α would act by recruiting the NF-kB at the cytosol in order to control their function as a transcription factor. Possibly, the NF-kB retention would modulate the molecular mechanisms associated with cell proliferation during the progression of the pituitary tumor, thus contributing to the control of glandular growth.

Keywords:

PITUITARY ADENOMA, Estrogen, NUCLEAR FACTOR KAPPA B