

# Expresión diferencial de componentes de la vía de señalización notch en modelos murinos de tumores hipofisarios.

Perrone Sofía, Gazza Elías, Zubeldía Brenner L, Bonadeo Nadia, Baccarini Leticia, Becú Villalobos Damasia y Cristina Carolina.

Cita:

Perrone Sofía, Gazza Elías, Zubeldía Brenner L, Bonadeo Nadia, Baccarini Leticia, Becú Villalobos Damasia y Cristina Carolina (2015). *Expresión diferencial de componentes de la vía de señalización notch en modelos murinos de tumores hipofisarios. Reunión Anual de la Sociedad Argentina de SAIC-SAFIS 2015, Mar del Plata.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/lautaro.zubeldia.brenner/44>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/ptoZ/wG9>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons.  
Para ver una copia de esta licencia, visite  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>.

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

Perrone Sofía<sup>1</sup>; Gazza Elías<sup>1</sup>; Zubeldía Brenner Lautaro<sup>2</sup>; Bonadeo Nadia<sup>1</sup>; Baccharini Leticia<sup>1</sup>; Becú Villalobos Damasia<sup>2</sup> y Cristina Carolina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones y Transferencia del Noroeste de la Provincia de Bs As (CITNOBA, CONICET-UNNOBA); <sup>2</sup>Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET). [carolina.cristina@nexo.unnoba.edu.ar](mailto:carolina.cristina@nexo.unnoba.edu.ar)

## Introducción

Los adenomas hipofisarios son causados por una desregulación en la proliferación celular y se clasifican de acuerdo a la hormona que producen. Estos adenomas representan el 10% de los tumores intracraneales y causan morbilidad y mortalidad debido a su localización crítica, secreción hormonal y efectos de masa o compresión.

La vía de señalización Notch participa en procesos de proliferación, apoptosis, angiogénesis y mantenimiento de células madre. La señalización se inicia cuando el receptor (Notch1-4) interactúa con el ligando expresado en una célula vecina (Jagged1, Jagged2, Delta1, Delta3 y Delta4) provocando el clivaje proteolítico del receptor. Esto libera al dominio intracelular, el cual es translocado al núcleo activando la transcripción de genes blanco. La vía Notch se ha vinculado a diversos tipos de cáncer pero se desconoce su rol en los adenomas hipofisarios.

El objetivo de este trabajo fue determinar comparativamente la expresión de los receptores Notch y otros componentes de la vía en diferentes modelos de tumores de hipófisis.

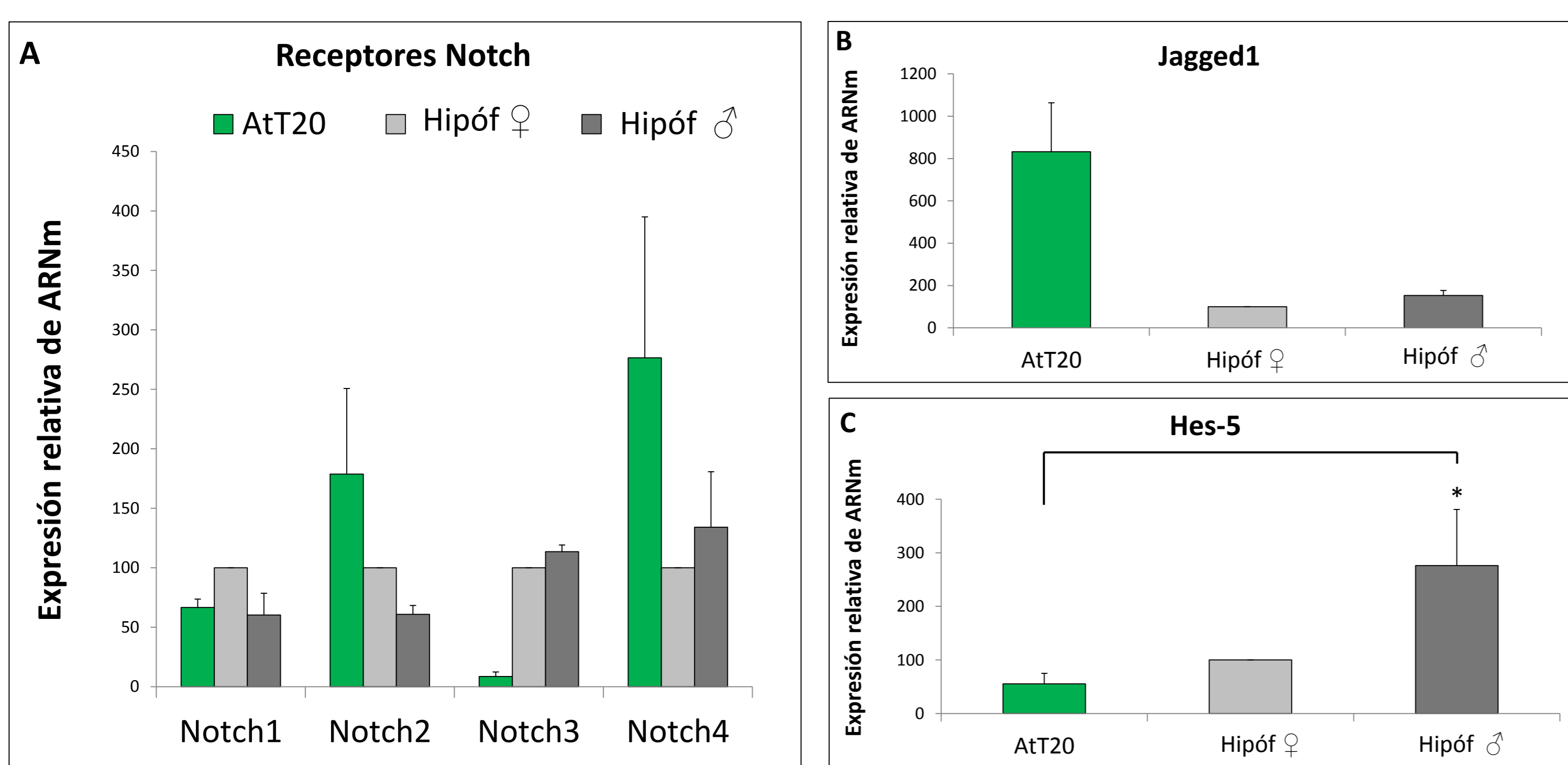
## Materiales y Métodos

Evaluamos la expresión de componentes de la vía Notch en la línea celular tumoral de corticotropos de ratón AtT20 y en hipófisis normales de ratones adultos mediante qRT-PCR y WB.

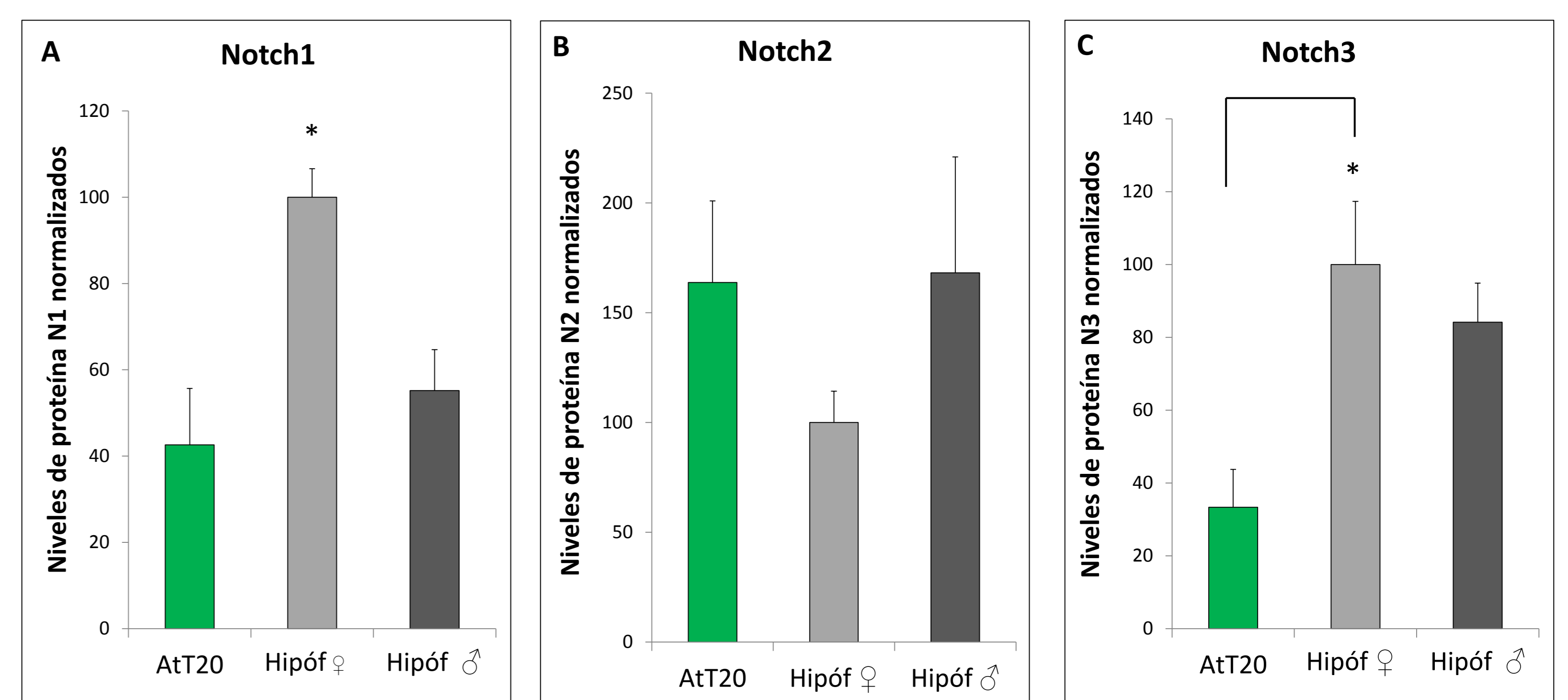
Analizamos mediante qRT-PCR y Western blot (WB) la expresión de componentes de la vía Notch comparativamente en líneas celulares de rata: MMQ de prolactinoma y los somatolactotropos GH3, hipófisis de ratas normales y tumores xenograft generados in vivo en ratones nude por inoculación de células GH3. Además generamos prolactinomas de ratas in vivo mediante implantación subcutánea de dietilstilbestrol (DES) en ratas Sprague-Dawley de 60 días de edad y analizamos la expresión de los receptores Notch por WB e Inmunohistoquímica (IHQ) en comparación con hipófisis normales.

## Resultados

### Modelos de ratón

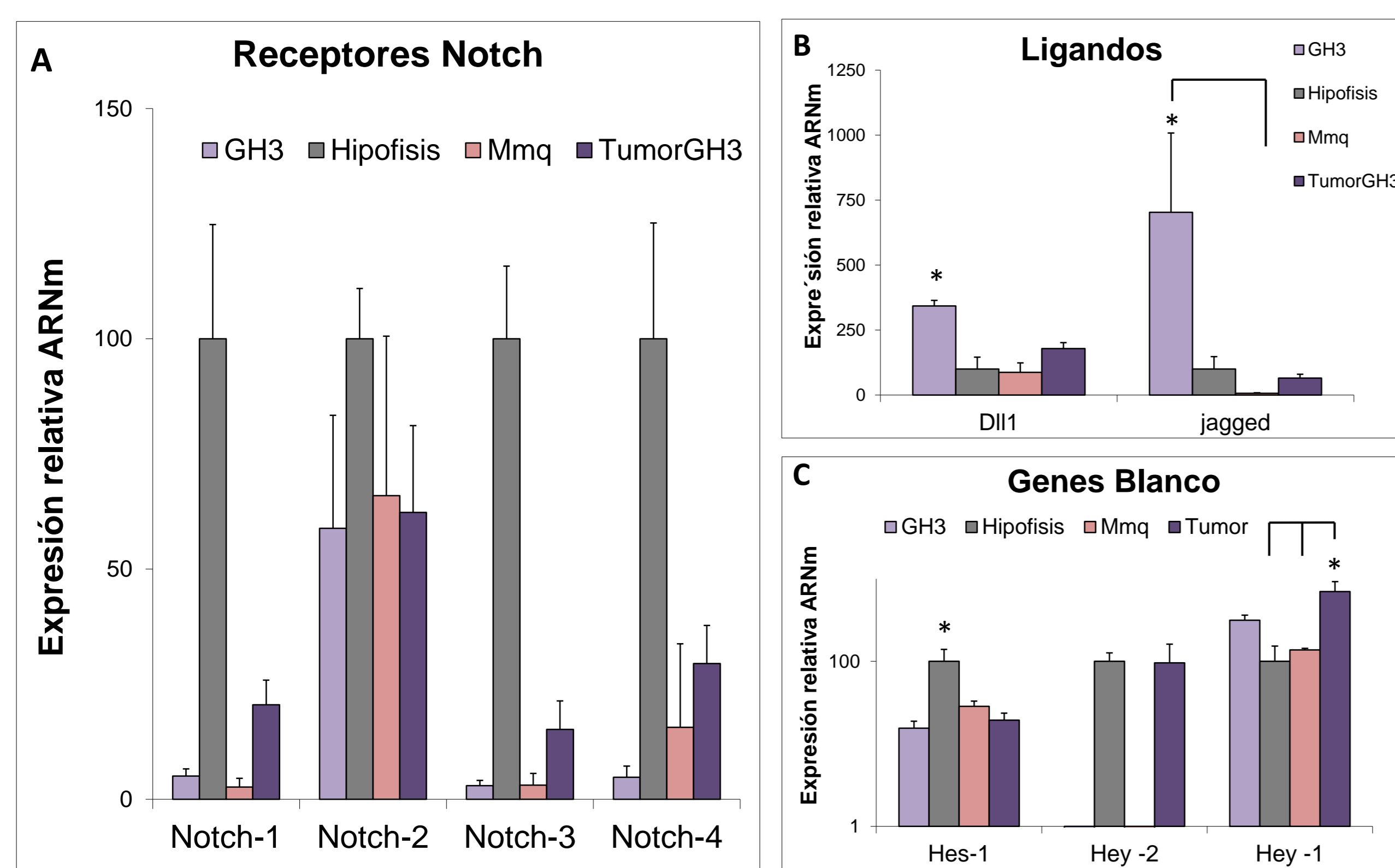


**Figura 1.** A. Expresión relativa del ARNm de los receptores Notch en modelos de ratón (N=3;3;3). B. Expresión relativa del ARNm de Jagged1 en modelos de ratón (N=3;3;2 para AtT20, hipófisis hembra e hipófisis macho respectivamente). C. Expresión relativa del ARNm de Hes-5 (N=3;3;2 para AtT20, hipófisis hembra e hipófisis macho respectivamente) ( $p < 0,05$ ). Los niveles de ARNm fueron relativizados a G3pdh.

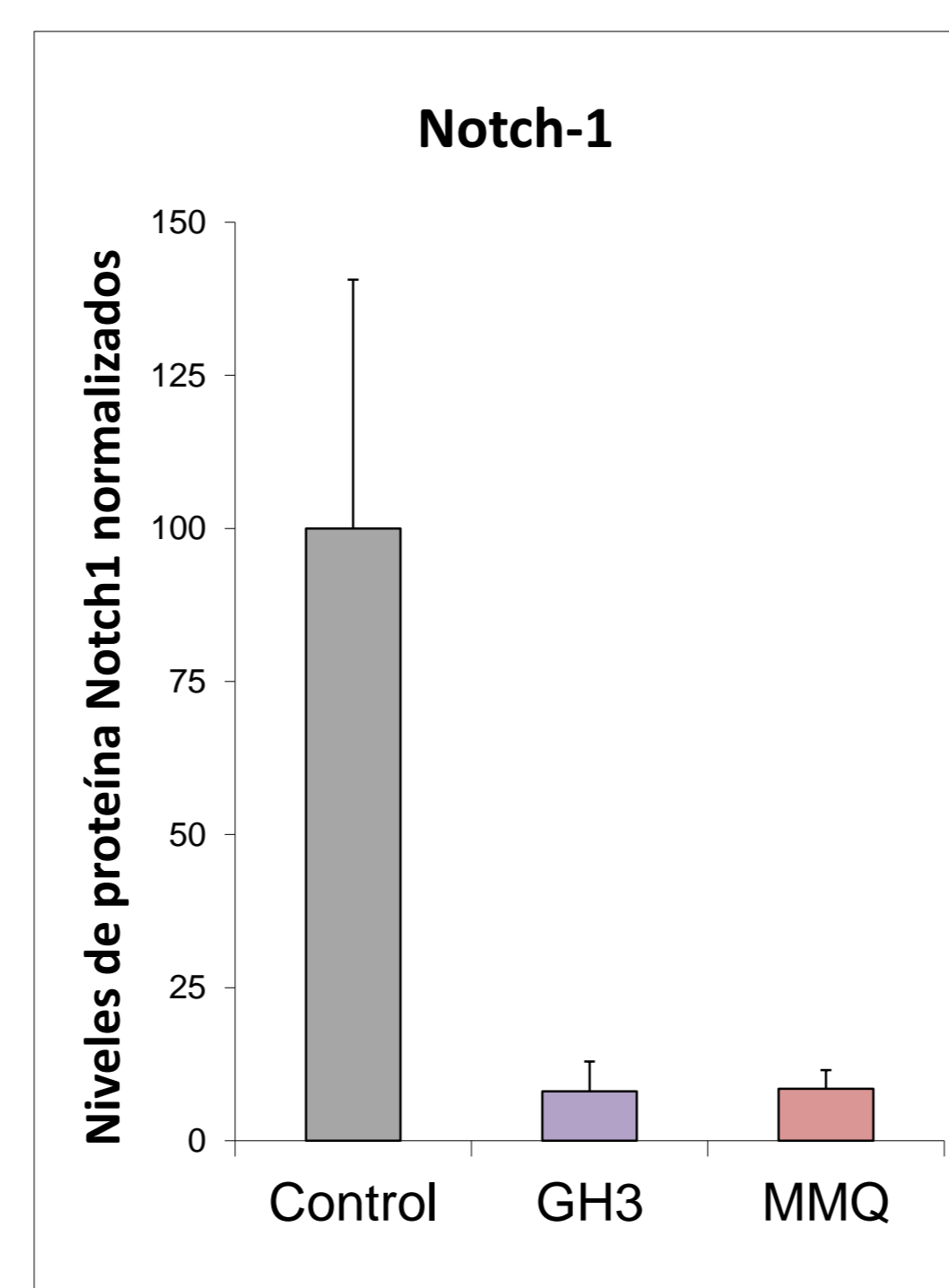


**Figura 2.** Expresión de los receptores Notch determinada por WB en modelos de tumores hipofisarios de ratón e hipófisis normales. A. Receptor Notch1 (N=3;3;3) ( $p < 0,05$ ). B. Receptor Notch2 (N=3;3;3). C. Receptor Notch3 (N=3;3;3) ( $p < 0,05$ ). Los niveles de Notch fueron normalizados a los niveles de actina y expresados como porcentaje de hipófisis hembra.

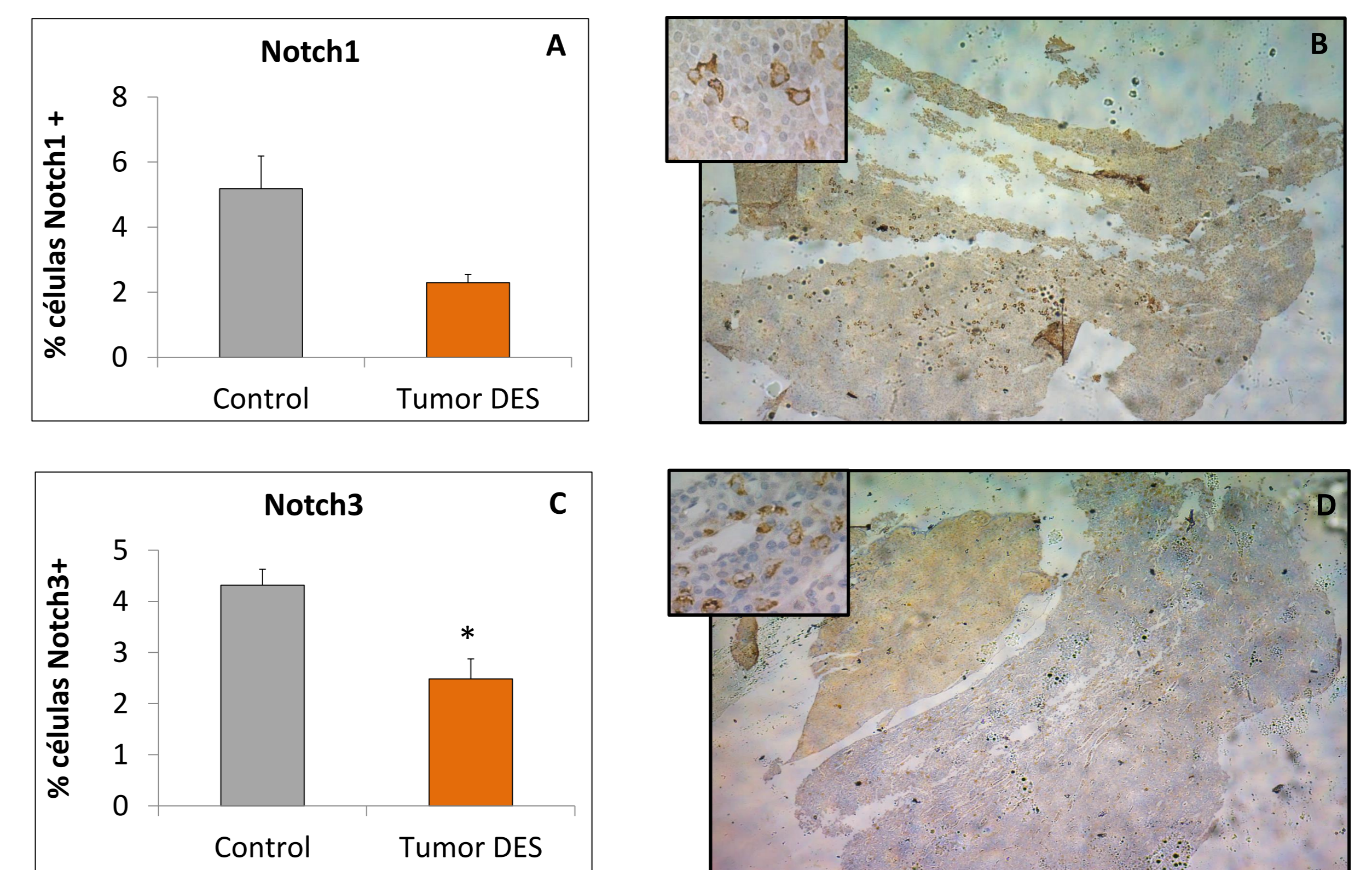
### Modelos de ratas



**Figura 3.** Expresión relativa del ARNm de los receptores Notch y componentes de la vía en modelos de tumores hipofisarios de rata. A. Receptores Notch (N=5;6;3;6 en GH3, hipófisis normal, MMQ y Tumor GH3, respectivamente). B. Ligandos Delta-1 y Jagged1 (N=3;3;3;3). C. Genes blanco Hes-1, Hey-2 y Hey-1 (N=3;3;3;3). Los niveles de ARNm fueron relativizados a G3pdh.



**Figura 4.** Expresión de Notch1 determinada por Western Blot en líneas celulares de prolactinomas de ratas e hipófisis control. Los niveles de Notch1 fueron normalizados a actina. (N=3;2;2 en control, GH3 y MMQ respectivamente).



**Figura 5.** A. Células Notch1 positivas expresado como porcentaje de células totales en hipófisis de ratas DES y control (N=4;3) ( $p = 0,06$ ). B. Imagen representativa de la marca de Notch1 en un corte histológico de una hipófisis de rata control con aumento 10X y 40X. C. Porcentaje de células Notch3 positivas en hipófisis de ratas DES y control (N=3;3) ( $p < 0,05$ ). D. Imagen representativa de la marca de Notch3 en un corte histológico de una hipófisis de rata control con aumento 10X y 40X.

## Conclusión

El perfil de expresión de los receptores Notch resultó diferente en modelos tumorales e hipófisis normales. Nuestros resultados indican que la vía de señalización Notch de células madre participa tanto en estados fisiológicos como patológicos de la hipófisis y contribuyen al entendimiento su rol en la glándula.