

Director/a: CRISTINA, Carolina

Co-Director/a: TORRES, María José

Título del Trabajo Final: “Sistema de señalización de los receptores Notch y respuesta a agonistas dopaminérgicos en un modelo murino de corticotropinoma.”

Tesista: PERRONE, Sofía

Resumen: La Enfermedad de Cushing es causada por adenomas hipofisarios secretores de la hormona ACTH, la cual induce la hipersecreción de cortisol por la corteza suprarrenal. La hipercortisolemia genera una gran cantidad de signos y síntomas que afectan severamente la calidad de vida de los pacientes. Entre los tratamientos farmacológicos se encuentra el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, como la cabergolina, los cuales actúan a través de la interacción con receptores D2 presentes en los adenomas hipofisarios inhibiendo la secreción hormonal. Los mecanismos de tumorigénesis hipofisaria aún no han sido completamente establecidos. Existen evidencias que involucran el surgimiento de células madre tumorales, a partir de la transformación maligna de células madre o progenitoras normales, en el desarrollo de adenomas hipofisarios. Una de las vías de señalización involucradas en el desarrollo de células madre es la vía Notch, cuya desregulación ha sido involucrada en el desarrollo de diversos tipos de cáncer. En este trabajo, nos propusimos estudiar el efecto del agonista dopaminérgico cabergolina sobre el crecimiento, secreción hormonal y angiogénesis de los corticotropos tumorales, y la relación entre el efecto de los agonistas y la activación de los receptores de membrana Notch en un modelo celular murino, la línea AtT20. Detectamos expresión del RD2 a nivel del ARNm mediante PCR en tiempo real en condiciones basales de cultivo. Por otro lado, confirmamos la expresión del receptor Notch3 tanto a nivel del ARNm como de la proteína mediante PCR en tiempo real y Western blot en fracciones citoplasmáticas y de membrana, y del receptor Notch2 y ligando Jagged1 mediante inmunocitoquímica de fluorescencia. Respecto a la interacción de la vía Notch y de los receptores dopaminérgicos D2, encontramos que el tratamiento con cabergolina modula la expresión de los receptores Notch1 y Notch3, el ligando Jagged1 y el gen blanco Hes-5 medidos mediante PCR en tiempo real. Observamos que el tratamiento con cabergolina afectaría-la producción hormonal de ACTH, la proliferación celular y la angiogénesis, posiblemente a través de la inhibición de la vía Notch. Por lo tanto, los resultados hallados en este trabajo sugieren la participación de la vía de señalización Notch en el desarrollo de corticotropinomas y su interacción con los receptores dopaminérgicos D2.

Palabras claves: tumorigénesis hipofisaria, corticotropinomas, dopaminérgicos D2

Año de la defensa: 2014