



## Proyectos de la Secretaría de Investigación, Internacionales y Posgrado

|  |
|--|
| <b>Convocatoria: PROYECTO SIIP TIPO 1 BIENAL 2019</b>  |
| <b>Título: ROL DE Hsp70 COMO CHAPERONA MODULADORA DEL EFECTO DEL LOSARTAN EN LA TRANSICIÓN EPITELIO-MESÉNQUIMA DURANTE EL DAÑO RENAL CAUSADO POR HIPERTENSIÓN.</b> |

|   |
|---|
| <b>Director: COSTANTINO, VALERIA VICTORIA</b> |
| <b>Codirector: CARRIZO, LILIANA CARMEN</b>    |
| <b>Área: BIOLOGIA-CELULAR Y MOLECULAR</b>     |

### Resumen de Proyecto:

La injuria renal relacionada con la hipertensión se caracteriza por atrofia tubular, fibrosis intersticial y fibrosis periglomerular. Entre los factores implicados en la progresión de estas lesiones se destacan la Angiotensina II y el estrés oxidativo, que, a nivel de las células tubulares, inducen una amplia gama de respuestas que incluyen: desorganización del citoesqueleto, pérdida de la polaridad y acumulación de miofibroblastos a través de la transición epitelio mesénquima (EMT) lo que contribuye de forma importante a la fibrosis renal. La EMT implica cuatro eventos fundamentales: Pérdida de la adhesión epitelial; expresión de novo de marcadores mesenquimales y reorganización de los filamentos de actina; disrupción de la membrana basal tubular; y migración e invasión. La regulación de este proceso es compleja e implica la activación de varios sistemas de señalización intracelular (como MAPK y RhoA/ROCK), y la síntesis de mediadores profibróticos, como TGF- $\beta$ . Una de las respuestas celulares contra los efectos adversos de la acción de ROS es la producción de proteínas de choque térmico, las cuales ayudan a mantener y restaurar la función normal de las células frente a un estrés. En este contexto, nosotros observamos en células de túbulo proximal de ratas SHR, que Losartan induce una reducción del estrés oxidativo a través de la disminución de los niveles de Nox4. Este descenso de Nox4 se debe a interacción de Hsp70 con su cochaperona CHIP, que regulan negativamente los niveles de Nox4 mediante degradación proteosómica. Resultados preliminares de nuestro laboratorio mostraron que el bloqueo del receptor AT1 con Losartan incrementa los niveles de Hsp70, induciendo estabilización del citoesqueleto de actina, de las uniones intercelulares y disminución de la migración de las células de túbulo proximal renales de ratas espontáneamente hipertensas. En base a esto, en este proyecto investigaremos la relevancia de Hsp70 en la EMT y los mecanismos implicados en la regulación de dicho proceso. Los resultados obtenidos a partir de este trabajo nos brindarán una visión más integrada del rol de Hsp70 y los mecanismos moleculares que operan durante la EMT patológica. En conjunto, los datos aportarán sustento para el diseño racional de nuevas estrategias combinadas con el fin de prevenir la nefropatía hipertensiva. Es importante destacar que este proyecto es continuación del proyecto anterior (convocatoria 2016), en el cual pretendemos completar los objetivos propuestos.

**Palabras Claves :** 1- Hsp70 2- Injuria Renal 3- Transición epitelio-mesénquima



**Titulo (Inglés): ROLE OF Hsp70 WITHIN THE LOSARTAN EFFECT ON EPITHELIUM-MES?NQUIMA TRANSITION DURING THE RENAL DAMAGE CAUSED BY HYPERTENSION.**

**Resumen de Proyecto (Inglés):**

Renal injury related to hypertension is characterized by tubular atrophy, interstitial fibrosis and periglomerular fibrosis. Angiotensin II and oxidative stress are the main factors involved in the progression of these lesions, which in the tubular cells, induce a range of responses that include cytoskeleton disorganization, polarity loss and myofibroblasts accumulation through the epithelial mesenchymal transition (EMT) contributing significantly to the renal fibrosis. EMT involves four major events: epithelial adhesion loss; mesenchymal markers de novo expression and actin filaments reorganization; tubular basement membrane disruption; and migration and invasion. The regulation of this process is complex and involves the several intracellular signaling pathways activation (such as MAPK and RhoA/ROCK), and profibrotic mediators synthesis, TGF- $\beta$  like. A cellular response against the adverse effects of ROS action, is the heat shock protein production. They help maintain and restore the normal function of cells subjected to stress. In this context, we observed in proximal tubule cells of SHR rats that Losartan induces Nox4 levels decrease leading to a reduction of oxidative stress. The Nox4 decrease is due to the interaction of Hsp70 with its cochaperone CHIP, this complex negatively regulates Nox4 levels through proteosomal degradation. Preliminary results from our laboratory showed that AT1 receptor blockade with Losartan increases the heat shock protein Hsp70 levels. The increase in this chaperone induces actin cytoskeleton stabilization, formation of stress fibers preventing, intercellular junctions maintaining and migration decreasing of proximal renal tubule cells (PTC) from spontaneously hypertensive rats. We also showed that these effects are mediated by Hsp70, since when the expression of this chaperone was silenced, these effects were not observed after blockade of receptor. Based on this, in this project we will study the relevance of Hsp70/CHIP in the EMT and the mechanisms involved in the regulation of this process. The results obtained from this work will provide us with a more integrated view of the role of Hsp70 and molecular mechanisms operating during pathological EMT. Taken together, the data provide support for the rational design of new strategies combined to prevent hypertensive nephropathy. Importantly, this project is a continuation of the previous project (2016 convocatory), in which we pretend to complete the proposed objectives.

**Palabras Claves : 1- Hsp70 2- Renal Injury 3- Epithelial-mesenchymal Transition**



## EQUIPO DE TRABAJO

COSTANTINO, VALERIA VICTORIA

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| mebenardon@hotmail.com           | Director |
| CATEDRA DE FISIOLOGIA PATOLOGICA |          |

CARRIZO, LILIANA CARMEN

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| carrizolilianac@gmail.com | Codirector |
| DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA |            |

CACCIAMANI, VALERIA EDITH

|                              |              |
|------------------------------|--------------|
| valeriacciamani@yahoo.com.ar | Prof técnico |
| FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS |              |

TAVANO, DANIELA BEATRIZ

|                                  |                     |
|----------------------------------|---------------------|
| danilap_24@hotmail.com           | Estudiante de Grado |
| CATEDRA DE FISIOLOGIA PATOLOGICA |                     |

LAFALLA MANZANO, ANDREA FLORENCIA

|                              |                           |
|------------------------------|---------------------------|
| andrealafalla@yahoo.com.ar   | Investigador en formacion |
| FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS |                           |

Este objeto está alojado en la Biblioteca Digital en la URL: [siip2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar](http://siip2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar) .

Se ha aportado el día 09/06/2020 a partir de la exportación de la plataforma SIGEVA de los proyectos bianuales de la SIIP 2019-2021