



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

<b>Convocatoria: PROYECTO SIIP TIPO 1 BIENAL 2019</b>
<b>Título: Regulación hormonal del mecanismo de transporte y secreción de proteínas lisosomales en epidídimo de mamíferos. Implicancias en la maduración espermática.</b>

<b>Director: CARVELLI, FLAVIA LORENA</b>
<b>Codirector: AGUILERA, ANDREA CAROLINA</b>
<b>Área: Biología Celular de la Reproducción</b>

### Resumen de Proyecto:

El epidídimo de los mamíferos es un órgano dependiente de hormonas esteroidales que brinda el ambiente propicio (debido a su actividad endocítica-secretoria) al proceso de maduración progresiva de los espermatozoides que provienen del testículo. La secreción epididimaria es rica en proteínas lisosomales, un hecho llamativo, del cual aún no se conoce el mecanismo que participa en dicho proceso. En la mayoría de los tipos celulares se conocen dos tipos de receptores a manosa 6 fosfato (CD- y CI- MPR) involucrados en el transporte de las hidrolasas ácidas hacia los lisosomas. En algunos modelos celulares se ha implicado al CD-MPR como el responsable de la secreción de proteínas. Datos previos, sugieren que la enzima lisosomal catepsina D (CatD) es expresada y secretada en exceso cuando el epitelio epididimario es sometido a bajos niveles de testosterona (castración de ratas). Esta enzima puede ser transportada por los MPRs, aunque mecanismos alternativos podrían estar involucrados. Se sabe que CatD puede formar complejos con la proteína lisosomal prosaposina (Psap). Estos complejos son reconocidos por el receptor sortilina (Sor) y transportados hacia compartimentos ácidos. Resultados obtenidos en nuestro laboratorio indican que la castración produce un aumento de los niveles del CD-MPR en el epidídimo a expensas de una disminución en los niveles de Sor. Esto sugiere la existencia de un mecanismo coordinado para el transporte de CatD que involucra a los dos tipos de receptores y el cual, a su vez, puede ser regulado por hormonas. A partir de estos antecedentes nos proponemos estudiar el modo en que las hormonas pueden activar o inactivar mecanismos coordinados de transporte (CD-MPRs y/o Sor/Psap) en el epidídimo, que conducirían a la secreción de proteínas lisosomales. El modelo propuesto incluye una línea celular epididimaria de rata (RCE-1) en donde, mediante transfección con plásmidos que inducen diferentes niveles de expresión de Sor se podrá estudiar la probable regulación hormonal del transporte de proteínas lisosomales mediante inmunoprecipitaciones, inmunoblot e inmunofluorescencia indirecta. A su vez, en la secreción generada por estas células se podrá evaluar su incidencia sobre la maduración espermática. Incursionar en el estudio de la actividad secretoria de las células epididimarias nos ayudará a entender de qué modo se condiciona un ambiente adecuado para la maduración espermática.

**Palabras Claves : 1- Hormonas 2- Maduración espermática 3- Epidídimo**



**Titulo (Inglés): Transport and secretion of lysosomal proteins in mammalian epididymis and its hormone regulation. Implications in sperm maturation.**

**Resumen de Proyecto (inglés):**

The mammalian epididymis is involved in sperm maturation and its integrity and functionality depends on steroid hormones. Secretion by the epididymal epithelium is enriched in acid hydrolases, an unusual fact, since these enzymes are normally confined to lysosomes. In most cell types, the normal distribution of lysosomal proteins is mediated by mannose-6-phosphate receptors (MPRs). Two forms of these receptors have been described so far, the cation-dependent (CD-MPR) and the cation-independent (CI-MPR) MPR. CD-MPR could play a role in protein secretion. Previous data suggest that the lysosomal enzyme cathepsin D (CatD) is expressed and secreted excessively by the epididymal epithelium when testosterone levels decrease (e.g. castrated rats). CatD can be transported by the MPRs, although alternative mechanisms could be involved. It is known that CatD forms complexes with the lysosomal protein prosaposin (PSAP). In turn, these complexes are recognized by the receptor Sortilin and transported to acidic compartments. Previous results from our laboratory showed an increase of CD-MPR levels and a decrease of Sortilin due to castration, suggesting a possible interplay between both receptors and the existence of a coordinated mechanism for CatD transport involving two types of receptors and it, which could be regulated by hormones. From this, we propose to study the mechanism by which the hormones can activate or inactivate such coordinated transport mechanisms (CD-MPRs and / or Sor / Psap) in epididymis. The rat epididymal cell line RCE-1 will be used in this project. These cells will be transfected with plasmids to induce changes in Sortilin expression. The hormonal regulation of lysosomal protein transport will be studied in these cells by immunoprecipitation, immunoblot and indirect immunofluorescence. Likewise, the effect of cell secretion on sperm maturation will be evaluated. These studies will provide new insights to understand the importance of epididymal transport and secretion of lysosomal proteins on the sperm maturation.

**Palabras Claves : 1- Hormones 2- Sperm Maturation 3- Epididymis**



## EQUIPO DE TRABAJO

CARVELLI, FLAVIA LORENA

lorecarvelli@yahoo.com.ar	Director
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES	

PAREDES, GLORIA ISABEL

gloriaisabelparedes@gmail.com	Graduado
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO	

GUARNIOLO, DIANA LUCÍA

dianaguarniolo@gmail.com	Estudiante de Grado
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

ALVAREZ, PABLO ARIEL

pabloalvarez.pa88@gmail.com	Estudiante de Grado
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA	

SARTOR, TIRSO

tirso_sartor@yahoo.com.ar	Prof técnico
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA	

AGUILERA, ANDREA CAROLINA

Carolina_Aguilera@hotmail.com	Codirector
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES	

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