



14 - CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE PROLACTINOMAS EN RATONES DEFICIENTES EN EL GEN *PTEN*

D. Cano González¹, Á. Flores-Martínez¹, A. Barroso Romero¹, V. Ramos Herrero¹, E. Venegas Moreno¹, E. Dios Fuentes¹, R. Luque² y A. Soto Moreno¹

¹Unidad de Gestión de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, Universidad de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición CIBEROBn.

Resumen

Introducción: Previamente hemos demostrado que la inactivación del gen *Pten* (y la consecuente activación de la ruta PI3K/AKT) en hipófisis de ratones resulta en la formación de prolactinomas a partir de los 12 meses de edad, pero solo en hembras. En este estudio hemos caracterizado molecularmente estos prolactinomas para determinar las diferencias entre ratones machos y hembras.

Métodos: Se analizaron las hipófisis de ratones deficientes en *Pten* a los 1, 6 y 12 meses de edad mediante técnicas de histología, inmunohistoquímica y biología molecular. También evaluamos la acumulación de PTEN y la versión fosforilada de AKT en una colección de tumores hipofisarios humanos.

Resultados: Las hipófisis de ratones hembras deficientes en *Pten* muestran una alteración de las fibras de reticulina, lo que confirma su carácter tumoral. Los prolactinomas muestran una disminución en los niveles de proteína N-cadherina, aunque no de E-cadherina y beta canteína. Los prolactinomas presentan una baja densidad de vascularización. Estudios *in vitro* demuestran que los prolactinomas son sensibles a cabergolina. Observamos un aumento de proliferación de las células de prolactina (no de otros tipos hipofisarios) pero solo en ratones hembras. Este aumento se observa incluso en edades previas a la formación de tumores, lo cual parece deberse a un aumento en los niveles del inhibidor de ciclo celular p21. El análisis de varias rutas de señalización ha revelado que es necesario una pérdida de actividad de la vía ERK para el desarrollo de tumores en ratones deficientes en *Pten*. Los niveles de PTEN y pAKT en tumores hipofisarios humanos muestra una gran variabilidad, pero en prolactinomas no se observa acumulación de PTEN.

Conclusiones: La formación de prolactinomas en ratones hembras se debe a un aumento de los niveles de p21 y una disminución de la actividad de la ruta ERK. La evaluación de los niveles de PTEN y pAKT en distintos tumores hipofisarios revela una gran variabilidad.