



Endocrinología y Nutrición



8 - EXPRESIÓN DE LA VÍA APOPTÓTICA RET/PIT1/ARF/p53 EN UNA SERIE DE 23 PACIENTES CON ACROMEGALIA: CORRELACIONES MOLECULARES Y CLÍNICAS

I.A. Rodríguez-Gómez^a, I. Bernabeu^b, C. Álvarez-Escolá^c, R. Serramito^d, A. Estany Gestal^e, S. Pérez-Romero^f, M.C. Suárez-Fariña^g, A. García-Allut^d, J. Cameselle Teijeiro^g y C.V. Álvarez^g

^aUnidad de Endocrinología. Hospital Universitario HM Modelo. A Coruña. España. ^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS). A Coruña. España. ^cServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. ^dServicio de Neurocirugía. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS). A Coruña. España. ^eUnidad de Epidemiología e Investigación Clínica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS). A Coruña. España. ^fCentro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS-IDIS). Departamento de Fisiología. Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña. España. ^gServicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS). A Coruña. España.

Resumen

Introducción: El receptor RET, su ligando GDNF y su co-receptor GFRA1 se expresan en somatotropas normales. En ausencia de su ligando, RET induce PIT1, y éste ARF, lo que acumula p53 induciendo apoptosis. Esta vía controla la expresión de PIT1, GH y el número de somatotropas.

Objetivos: Cuantificar la expresión de GH, GHRHR, RET y sus isoformas, sus 4 ligandos (GDNF, Neurturin/NTRN, Artemin/ARTN y Persephin/PSPN) y sus co-receptores (GFRA1-4); así como de PIT1/ARF/p53 en somatotropinomas (ACROs) e hipófisis sana. Correlaciones moleculares y clínicas.

Métodos: 23 ACROs (2012-15), seguimiento $3,8 \pm 2$ años. Revisión datos clínicos y terapéuticos. Cuantificación mRNA con TaqMan-RT-PCR. Control: hipófisis sana hPituitary Poly A+ (Clontech).

Resultados: 81% macroadenomas. IGF-I index $2,9 \pm 1,2$; Recibieron SSA pre-Qx 7 de 21 pacientes. Curados 11 de 21. Tratamiento post-Qx: SSA (9 de 10) Pegvisomant (6 de 10) y RDT (4 de 10). En ACROs hay expresión abundante de GH, GHRHR, RET, PIT1 y muy elevado GDNF. Correlaciones significativas (2T, p 0,05): Positivas: GHRHR y GH con ARF; GDNF con la isoforma RET-S. Expresión de ARF con curación. Negativas: GDNF con PIT1; GHRHR con GFRA1. Expresión de RET y PIT1 (p = 0,053) con tamaño y/o volumen tumoral.

Conclusiones: La “pathway” de RET se expresa abundantemente en ACROs. GDNF es el ligando de RET más hiperexpresado junto a los co-receptores GFRA1- 3. A diferencia de lo descrito en somatotropas normales, en ACROs ni RET ni GH se correlacionan con PIT1 o ARF y GDNF se correlaciona negativamente con PIT1. Estos datos sugieren que el exceso de GDNF en ACROs rompe la relación entre RET y PIT1 y entre PIT-1 y ARF, permitiendo que el ACRO tenga exceso de PIT1 (GH) y sobreviva. Existe relación negativa de RET y PIT1 con el tamaño/volumen tumoral, y positiva entre la curación y ARF. Esta “pathway” es candidata para estudiar nuevas dianas terapéuticas.

Financiación: IIR Program–Pfizer (WI177773) y FIS PI15/00056 a IB.