



# Endocrinología y Nutrición



## 14 - EXPRESIÓN DEL RECEPTOR TIROSINAKINASA RET, SUS CO-RECEPTORES Y LIGANDOS EN UNA SERIE DE 39 PACIENTES CON TUMORES HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES (NFPAs): CORRELACIONES MOLECULARES Y CLÍNICAS

I. Bernabeu<sup>a</sup>, I.A. Rodríguez-Gómez<sup>b</sup>, R. Serramito<sup>c</sup>, E. Fernández Rodríguez<sup>d</sup>, A. Estany Gestal<sup>e</sup>, S. Pérez Romero<sup>f</sup>, M.C. Suárez-Fariña<sup>f</sup>, J.M. Cabezas Agrícola<sup>a</sup>, A. García Allut<sup>c</sup> y C.V. Álvarez<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS). A Coruña, España. <sup>b</sup>Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario HM Modelo. A Coruña, España. <sup>c</sup>Servicio de Neurocirugía. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS). A Coruña, España. <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Ourense (SERGAS). Ourense, España. <sup>e</sup>Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS). A Coruña, España. <sup>f</sup>Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS-IDIS). Departamento de Fisiología. Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña, España.

### Resumen

**Introducción:** RET tiene 4 ligandos (GDNF, Neurturin/NTRN, Artemin/ARTN y Persephin/PSPN) y 4 co-receptores (GFRA1-4). RET puede funcionar como receptor de dependencia (apoptosis) o como tirosinquinasa (supervivencia). Sin embargo los co-receptores y ligandos pueden mostrar actividad en ausencia de RET. Los NFPAs expresan GFRA2, sin presentar apoptosis en ausencia de ligando.

**Objetivos:** Cuantificar expresión de RET, ligandos y co-receptores, la vía RET/PIT1/ARF/p53 en NFPA versus hipófisis sana. Correlación clínico-molecular.

**Métodos:** 39 NFPAs. Revisión clínica. Cuantificación mRNA mediante TaqMan qRT-PCR. Control hipófisis sana hPituitary PolyA+ (Clontech).

**Resultados:** 39 macroadenomas (38.4% mujeres), edad  $62 \pm 12$  años; 34% invasivos; 77% hipopituitarismo; cirugía curativa en 25/35 casos, 4 en evaluación. 20,6% re-intervenidos y 5% recibieron radioterapia. Seguimiento  $2,9 \pm 2$  años. En NFPA hay alta expresión de SF1, GFRA2-4-1. Los ligandos NRTN, y PSPN no varían. Reducida expresión de RET, GFRA3, GDNF, ARTN, y p53, y mínima de GH, PIT1, ARF y GHRHR. Se encontró correlación significativa Positiva: GFRA1-2-4 entre sí; SF1 con ARTN/GFRA1-2-4; ARTN con GFRA1-2; NRTN con GFRA4. Entre tamaño/volumen tumoral y GFRA1/ARTN/NRTN/SF1. Negativa: Entre SF1/ARTN/GFRA2 con RET. Entre RET con el tamaño/volumen.

**Conclusiones:** SF1, ARTN y GFRA1 están relacionados entre sí, con NFPA y su tamaño. NRTN se asocia al tamaño de forma independiente. RET tiene correlación negativa con SF1, ARTN, GFRA2 y el tamaño. En NFPAs la sobreexpresión de SF1, GFRA1-2-4 y sus ligandos, pero no de RET, sugiere que estos co-receptores pudieran tener una acción protumoral y no canónica al margen de RET. Además RET se relaciona negativamente con el crecimiento tumoral.

Financiación: IIR-Program-Pfizer (W1177773) y FIS PI15/00056 a IB.