



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

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario HM Modelo. A Coruña. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS). A Coruña. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>d</sup>Servicio de Neurocirugía. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS). A Coruña. 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. <sup>g</sup>Servicio 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.