

Resumen #652

DESBALANCE DE SEÑALES PRO Y ANTI-MITOGÉNICAS EN TUMORES ADENOHIPOFISARIOS HUMANOS

<sup>1</sup>Picech F, <sup>1</sup>Sosa L, <sup>1</sup>Moyano G, <sup>1</sup>Mukdsi J, <sup>1</sup>Torres A, <sup>1</sup>Petiti JP

<sup>1</sup>Centro de Microscopía Electrónica, INICSA-CONICET, Fac. de Ciencias Médicas, UNC

**Persona que presenta:**

Picech F, fpicech@cmefcm.uncor.edu

**Área:**

Básica

**Resumen:**

Los adenomas hipofisarios representan un porcentaje importante del total de neoplasias intracraneales. Aunque mayormente exhiben comportamiento benigno, un 25-55% puede mostrar signos de invasión, además de causar desbalance sistémico como resultado de la hipersecreción hormonal. Debido a sus características, los tratamientos anti-neoplásicos aplicados en la clínica están dirigidos a estimular receptores de señales que inhiben la secreción hormonal y poseen acciones anti-mitogénicas. Sin embargo, alrededor del 40% presentan resistencia al tratamiento y recurrencia temprana, siendo aún desconocidos los mecanismos moleculares que participan. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar la expresión de receptores de señales anti-proliferativas desencadenadas por TGF- $\beta$  (T $\beta$ RI y T $\beta$ RII) y somatostatina (SSTR2 y SSTR5), como así también de la señal mitogénica mediada por HER2 en adenomas hipofisarios humanos mediante técnicas de inmunohistoquímica y Western blot. Para ello se utilizaron hipófisis controles (n=7) y diferentes tipos de adenomas hipofisarios: no funcionantes (n=9) y funcionantes hipersecretantes de GH (n=6) y ACTH (n=2). En forma paralela se evaluó el efecto del inhibidor específico del receptor HER2 (Trastuzumab, 100nM) sobre la proliferación de células tumorales adenohipofisarias de rata (GH3) en presencia o ausencia de TGF- $\beta$ 1 (4mg/ml) mediante detección de la proteína Ki67 por citometría de flujo. Estadística: One-Way ANOVA, Tuckey. La inmunomarcación de receptores reveló que los adenomas hipofisarios, presentan menor expresión de T $\beta$ Rs y SSTRs, y mayor expresión de HER2 (mayoritariamente en tumores no funcionantes) en comparación con hipófisis controles. Estos resultados concuerdan con los observados mediante western blot de lisados tisulares. En células GH3, los tratamientos individuales no provocaron cambios en la proliferación, sin embargo la co-incubación con TGF- $\beta$ 1 y Trastuzumab la disminuyó significativamente ( $p < 0,05$ ). En conclusión, la baja expresión de receptores anti-proliferativos T $\beta$ Rs y SSTRs en contraposición a los elevados niveles del receptor proliferativo HER2, sugiere la presencia de un desbalance entre señales pro y anti-mitogénicas en tumores hipofisarios, lo cual estaría asociado al crecimiento tumoral y posiblemente a la resistencia a tratamientos convencionales. En este sentido, la significativa disminución de la proliferación de células tumorales hipofisarias tratadas con el inhibidor de HER2 en presencia de TGF $\beta$ 1 convierte a ambas vías de señalización en atractivos blancos terapéuticos.

**Palabras Clave:**

ADENOMA HIPOFISARIO, Proliferación, RECEPTORES ANTI-MITOGENICOS, RECEPTOR PROLIFERATIVO, BLANCOS TERAPEUTICOS

IMBALANCE OF PRO AND ANTI-MITOGENIC SIGNALS IN HUMAN PITUITARY TUMORS

<sup>1</sup>Picech F, <sup>1</sup>Sosa L, <sup>1</sup>Moyano G, <sup>1</sup>Mukdsi J, <sup>1</sup>Torres A, <sup>1</sup>Petiti JP

<sup>1</sup>Centro de Microscopía Electrónica, INICSA-CONICET, Fac. de Ciencias Médicas, UNC

**Persona que presenta:**

Picech F, fpicech@cmefcm.uncor.edu

**Abstract:**

Pituitary adenomas represent an important percentage of all intracranial neoplasms. Although they frequently exhibit benign behaviour, 25-55% may show signs of invasion in addition to causing systemic imbalance as a result of hormone hypersecretion. Because of their characteristics, the anti-mitogenic treatments applied in the clinic are focused on stimulating signal receptors that inhibit hormone secretion and exhibit anti-mitogenic effects. However, about 40% show resistance to treatment and early recurrence, and the molecular mechanisms involved are still unknown. The aim of the present study was to characterize the expression of anti-proliferative signal receptors triggered by TGF $\beta$ 1 (T $\beta$ RI and T $\beta$ RII) and somatostatin (SSTR2 and SSTR5), as well as HER2-mediated mitogenic signal in human pituitary adenomas by Immunohistochemistry and Western blot analysis. For this purpose, we used pituitary controls (n = 7) and different types of pituitary adenomas: non-functioning (n = 9), and GH- (n = 6) and ACTH-hypersecreting adenomas (n = 2). Simultaneously, we evaluated the effect of HER2 receptor-specific inhibitor (Trastuzumab, 100nM) on the proliferation of rat pituitary tumor cells (GH3) in the presence or absence of TGF $\beta$ 1 (4mg / ml) by detection of Ki67 protein by flow cytometry. Statistics: One-Way ANOVA, Tuckey. Receptors immunostaining revealed that pituitary adenomas exhibit lower expression of T $\beta$ Rs and SSTRs, and higher expression of HER2 (mainly in non-functioning adenomas) compared to pituitary controls. These results are consistent with those observed by western blot of tissue lysates. In GH3 cells, individual treatments did not cause changes in proliferation, however, co-incubation with TGF $\beta$ 1 and Trastuzumab decreased significantly this parameter ( $p < 0.05$ ). To conclude, the low expression of anti-proliferative receptors T $\beta$ Rs and SSTRs in contrast to the high levels of the proliferative receptor HER2, suggests the presence of an imbalance between pro and anti-mitogenic signals in pituitary tumors. This could be associated with tumor growth and possibly, to resistance against conventional treatments as well. In relation to this, the significant decrease in the proliferation of pituitary tumor cells treated with the HER2 inhibitor in the presence of TGF $\beta$ 1 turns both signalling pathways into attractive therapeutic targets.

**Keywords:**

PITUITARY ADENOMAS, Proliferation, ANTI-MITOGENIC RECEPTORS, PROLIFERATIVE RECEPTOR, TERAPEUTIC TARGETS