

Resumen #1621

Nuevos blancos terapéuticos en tumores somatotropos: SHP2 y FGFR4

¹García Barberá F, ¹Picech F, ¹Sosa LDV, ²De Batista J, ¹Cecenarro L, ²Calafat P, ¹Mukdsi J, ¹Petiti JP
¹Centro de Microscopía Electrónica – Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. CONICET; ²Hospital Privado de Córdoba

Resumen:
 Octreotida (OCT), análogo de

Persona que presenta: García Barberá F, facundo.garcia@unc.edu.ar **Área:** Básica **Disciplina:** Endocrinología somatostatina, se une al receptor SSTR2 siendo anti-secretor de GH y anti-proliferativo en somatotropinomas. En este tipo de tumores se ha descrito al receptor FGFR4 como un biomarcador pronóstico y terapéutico. Además, estudios sugieren que la fosfatasa SHP2 es un mediador clave en la señalización de SSTR2 y FGFR4; sin embargo, su papel en el crecimiento tumoral y respuesta terapéutica en tumores adenohipofisarios aún es desconocido. El objetivo fue evaluar si SHP2 y FGFR4 modulan el efecto anti-proliferativo de OCT.

Se determinó expresión de proteínas de SHP2 y FGFR4 en 38 PitNETs (GHx9, ACTHx8, PRLx2, NFx16, normalx6) y en tumores en ratones NUDE tratados con OCT por 11 días mediante IHQ y/o WB. Las células GH3 y derivadas de pacientes fueron tratadas con OCT, el inhibidor de SHP2 SHP099 (15 µM) y los inhibidores de FGFR4 Blu99931 o Roblitinib (50-100 nM). Se analizó pSTAT3-Tyr705, pERK1/2, pAKT por WB e IF, viabilidad (MTT) y proliferación (BrdU). Análisis bioinformático de RNA-seq GSE209903. Estadística: ANOVA, t-test, Chi2, Pearson. RePIS N° 3390. Protocolo aprobado por CICUAL-FCM-UNC.

El análisis bioinformático reveló que FGFR4 está menos expresado en tumores de GH en comparación con ACTH y NF, mientras que SHP2 se expresa uniformemente ($p < 0.0001$). En nuestra cohorte, somatotropinomas presentaron mayores niveles SHP2 que hipófisis controles, sin correlación directa con factores clínicos. Pacientes tratados previo a la cirugía con OCT presentaron mayor expresión para FGFR4 que pacientes sin tratamiento ($p < 0.01$). En ratones tratados con OCT, se observó una disminución en los niveles de SHP2 y un aumento en FGFR4 ($p < 0.001$). OCT indujo translocación de SHP2 a la membrana plasmática y pSTAT3 al núcleo, efectos que podrían asociarse a la mayor expresión de FGFR4 luego del tratamiento con OCT. In vitro, los inhibidores de SHP2 y FGFR4 disminuyeron la viabilidad y proliferación celular (< 0.001). El efecto antiproliferativo de OCT fue potenciado en presencia del inhibidor de FGFR4 (Blu99931).

Los resultados sugieren el potencial terapéutico de SHP2 y el uso de inhibidores de FGFR4 para la optimización del tratamiento con OCT, especialmente en pacientes con alta expresión del receptor o con resistencia terapéutica.

Palabras Clave: PitNet somatotropos SHP2 FGFR4 OCT  [Versión para impresión](#) |  [PDF version](#)

Abstract #1621

New therapeutic targets in somatotropinomas: SHP2 and FGFR4

¹García Barberá F, ¹Picech F, ¹Sosa LDV, ²De Batista J, ¹Cecenarro L, ²Calafat P, ¹Mukdsi J, ¹Petiti JP
¹Centro de Microscopía Electrónica – Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. CONICET; ²Hospital Privado de Córdoba

Abstract:
 Octreotide (OCT), a somatostatin

Persona que presenta: García Barberá F, facundo.garcia@unc.edu.ar analog, binds to the SSTR2 receptor, acting as an anti-secretory for GH and exhibiting anti-proliferative effects in somatotropinomas. In this type of tumors, the FGFR4 receptor has been described as a prognostic and therapeutic biomarker. Furthermore, studies suggest that SHP2 is a key mediator in SSTR2 and FGFR4 signaling. However, its role in tumor growth and therapeutic response in pituitary adenomas remains unknown. The objective was to evaluate whether SHP2 and FGFR4 modulate the anti-proliferative effect of OCT.

Protein expression of SHP2 and FGFR4 was assessed in 38 PitNETs (GHx9, ACTHx8, PRLx2, NFx16, normalx6) and in OCT-treated NUDE mice patient-derived tumors for 11 days using IHC and/or WB. GH3 cells and patient-derived cells were treated with OCT, the SHP2 inhibitor SHP099 (15 µM), and FGFR4 inhibitors Blu99931 or Roblitinib (50-100 nM). pSTAT3-Tyr705, pERK1/2, pAKT were analyzed by WB and IF, along with viability (MTT) and proliferation (BrdU). Bioinformatic analysis of RNA-seq GSE209903 was performed by

Python. Statistical methods included ANOVA, t-test, Chi2, Pearson. RePIS No. 3390. Protocol approved by CICUAL-FCM-UNC.

Bioinformatic analysis revealed that FGFR4 is less expressed in GH tumors compared to ACTH and NF tumors, while SHP2 is uniformly expressed ($p < 0.0001$). In our cohort, somatotropinomas exhibited higher SHP2 levels than normal tissue, without direct correlation with clinical factors. Patients treated with OCT prior to surgery showed higher FGFR4 expression than untreated patients ($p < 0.01$). In OCT-treated mice, SHP2 levels decreased and FGFR4 levels increased ($p < 0.001$). OCT induced SHP2 translocation to the plasma membrane and pSTAT3 translocation to the nucleus, effects that could be linked to increased FGFR4 expression after OCT treatment. In vitro, SHP2 and FGFR4 inhibitors decreased cell viability and proliferation (< 0.001). SHP099 decreased STAT3-tyr705 phosphorylation levels. The antiproliferative effect of OCT was enhanced in the presence of the FGFR4 inhibitor (Blu99931).

The results suggest the therapeutic potential of SHP2 and the use of FGFR4 inhibitors to optimize OCT treatment, especially in patients with high receptor expression or therapeutic resistance.

Keywords: PitNETs, somatotrophinomas, SHP2, FGFR4 OCT