

TOR048

ROL DEL IGF2 Y GLP1 EN LA PATOGENIA DE LOS FEOCROMOCITOMAS.

DIAZ Adriana G1, NÁPOLI Gisela1, PAES DE LIMA Andrea2, POLO Rosanna1, COLIVA Gisela 2, KRAL Marthal , GÓMEZ Reynaldo1, BRUNO Oscar DC1
1División Endocrinología Hospital de Clínicas J.de S. endocrino. 2Departamento de patología Hospital de Clínicas J.de S.

Introducción:

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores neuroendocrinos raros cuya incidencia se estima en 2 a 10 casos/1.000.000 de habitantes. Alrededor del 30% de los feocromocitomas y paragangliomas son causados por mutaciones hereditarias que promueven la angiogénesis y sobreviven bajo condiciones de hipoxia (VHL, SDHD, SDHC, SDHB, SDHA, SDHAF2) o mutaciones ligadas a activación de las vías intracelulares dependientes de kinasas (RET, NF1 o más raramente KIF1B, TMEM127 o MAX). Sin embargo, la patogénesis de las formas esporádicas no ha sido aun totalmente dilucidada. En estudios in vitro se demostró que los feocromocitomas presentan sobreexpresión del receptor de IGF1 (IGF1-R), GLP1 y de IGF2. El gen de IGF2 es un gen con impronta parental, es decir que se expresa uno solo de sus alelos. La pérdida del imprinting (expresión bialélica, LOI), ha sido implicada en la génesis de tumores tales como colorrectal, mama y adrenal. No hay reportes de LOI de IGF2 en feocromocitomas humanos. Se ha demostrado que una acción sinérgica entre GLP1 e IGF2, mediada por el aumento de la expresión de IGF1R, que conduciría a una sensibilización de la célula a IGF2 y a estimulación de las vías intracelulares que contribuyen al desarrollo y/o progresión tumoral.

Objetivo: Describir el imprinting de IGF2, la expresión de los receptores de IGF1 Y GLP-1 en una serie de tumores de células cromafines y su relación con las características clínicas de los pacientes.

Materiales y métodos:

Se analizaron 19 tumores asistidos y operados en nuestra institución entre 2001-2014, con anatomía patológica confirmatoria de tumor de células cromafines. El criterio de malignidad fue definido sobre la base de extensión tumoral a otros tejidos no cromafines. Para evaluar LOI de IGF2 se realizó extracción del ARN mensajero de los tumores contenidos en los tacos de parafina, amplificación por RT-PCR de dicho gen y digestión de los productos con la enzima de restricción APA I, buscando el polimorfismo del exón 9. Paralelamente se realizó inmunohistoquímica con anticuerpos anti receptor de IGF1 (IGF-1R β (C-20), Santa Cruz Biotechnology, INC) y anti receptor de GLP1 (anti-GLP1R, ab39072, Abcam), con posterior detección con ABC Kit Vectastin Universal (Vector Laboratories). La expresión fue cuantificada según la intensidad de la tinción y con el empleo de una escala cualitativa: negativa, leve, moderada e intensa. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS versión 20.2.

Resultados:

De los 19 tumores analizados, 16 eran feocromocitomas y 3 paragangliomas. De los feocromocitomas, 4 eran malignos y 12 benignos (8 unilaterales y 4 bilaterales). Todos los paragangliomas fueron benignos.

La mayoría de los tumores (79%) presentó expresión negativa tanto del receptor β de IGF1 como del receptor de GLP1. Sin embargo, 4 tumores mostraron expresión positiva para IGF1 β -R, 2 tumores malignos con expresión moderada y 2 tumores benignos con expresión leve (p=NS). La expresión de GLP1-R, por su parte, fue significativamente diferente en los tumores malignos comparado con los tumores benignos: positiva en 3/4 tumores malignos versus 1/15 benignos, p=0.016. Se evidenció LOI de IGF2 en 9/19 (47,3%) de los tumores, de los cuales solo 1 era maligno (p=NS).

Conclusiones:

La pérdida de imprinting de IGF2 parece ser un evento frecuente en los feocromocitomas. El hallazgo de mayor expresión de GLP1-R, en los feocromocitomas malignos podría llevarnos a hipotetizar una posible vía sinérgica autocrina/paracrina implicada en el mecanismo de proliferación de estos tumores.