

ROL DE LA VÍA PI3K/AKT/P27 EN LA GÉNESIS DE LOS SOMATOTROPINOMAS

DÍAZ, Adriana G; PAES DE LIMA, Andrea; SOSA, Soledad; COHEN Ana Carolina; COLIVA, Gisela; DANILOWICZ, Karina; BRUNO, Oscar D
Hospital de Clínicas José de San Martín

Introducción y objetivos. Los mecanismos involucrados en la génesis de los somatotropinomas (STP) no son bien conocidos. Las mutaciones clásicas en oncogenes y genes supresores de tumores son infrecuentes, a excepción de la activación de GNAS presente en hasta el 40% de STP. En estudios in vitro se documentó la activación de la vía PI3K/Akt/mTOR en estos tumores. Los objetivos de este trabajo fueron: describir la expresión de Akt y p27 en los STP, y establecer su correlación con características clínicas y bioquímicas de los pacientes.

Materiales y métodos. Se evaluó por inmunohistoquímica (IHQ) la expresión de las proteínas Akt y p27 y sus formas fosforiladas en una serie de 20 STP. Se incubaron cortes de tejido neoplásico fijados en parafina con anticuerpos contra Akt (H-136) (Akt), phosphoS473Akt (pAkt[S473]), p27 (C-19) y phosphoThr187-p27 (pp27) con posterior detección con ABC Kit Vectastin Universal (Vector Laboratories). La intensidad de la tinción fue definida arbitrariamente como: ausente, baja, moderada, intensa. Se evaluó, además, tamaño e invasividad tumoral por resonancia magnética y niveles plasmáticos de IGF1 (% del límite superior normal del método, ajustado a edad y sexo). Se consideró invasor al tumor con score de Hardy y/o Knosp ≥ 3 y/o Ki67 ≥ 3 . El análisis estadístico fue realizado con SPSS 20.0.

Resultados. De 20 pacientes, 13 (65%) eran hombres y 7 (35%) mujeres, con una edad de $45,1 \pm 11,5$ años (25-63). Tres (15%) presentaron microadenomas (mi) y 17 (85%) macroadenomas (ma), de los cuales 13 (76%) fueron invasores. El diámetro máximo tumoral de los mi fue $8,7 \pm 0,3$ mm y el de los ma $20,6 \pm 2,1$ mm. Se identificó expresión predominante de pAkt respecto a Akt en todos los STP sin alcanzar significancia estadística ($p=0.07$). No se encontró asociación entre expresión de pAkt e invasión tumoral o niveles de IGF1. Sin embargo, pAkt se asoció inversamente al tamaño tumoral: los tumores pAkt-negativos fueron significativamente más grandes que los pAkt-positivos (27.5 ± 2.25 vs. 14.5 ± 1.96 mm, $p=0.013$). En todos los STP, p27 se localizó tanto en el núcleo como en el citoplasma independientemente del tamaño e invasividad, mientras que pp27 presentó una localización exclusivamente citoplasmática. Se evidenció una clara asociación entre la expresión de pAKT y pp27 citoplasmática ($p=0.014$)

Conclusiones. Dada la mayor expresión de pAkt en los tumores de menor tamaño y su asociación con pp27, se podría especular que esta vía no parecería ser central en el crecimiento de los STP. Por el contrario, podría tener un rol antiproliferativo. Es conocida la interacción de p27 citoplasmática con otras proteínas, como la stathmina, lo que origina desestabilización de los microtúbulos, con la consecuente disminución de la migración celular y la invasión. Estos mecanismos podrían relacionarse con la naturaleza benigna de estos tumores hipofisarios.

Bibliografía

1. Mosalves, E. et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway in the pathophysiology and treatment of pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(4):R331-44.
2. Berton S. et al. Genetic characterization of p27kip1 and stathmin in controlling cell proliferation in vivo. *Cell Cycle* 2014;13(19):3100-3111.