

**Director/a:** CRISTINA, Carolina

**Título del Trabajo Final:** “Estudio de los marcadores de células madre Nestina y Notch en adenomas hipofisarios humanos y murinos.”

**Tesista:** BARICALLA, Agustín Ariel

**Resumen:** Los tumores o adenomas hipofisarios constituyen el 10% de los tumores intracraneales, suelen ser benignos pero causan considerable morbilidad y mortalidad debido a su localización crítica. Dentro de los adenomas hipofisarios, los prolactinomas (adenomas secretores de prolactina) son los más frecuentes, reuniendo el 30-40% de los casos. Las células madre son progenitores multipotentes descritos en tejidos adultos en condiciones fisiológicas y patológicas. En la hipófisis no se encuentra esclarecida la localización de estas células, su relación con la plasticidad celular y la tumorigenicidad. La vía de señalización de Notch participa en una variedad de procesos celulares que incluyen el mantenimiento de células madre, la especificación del destino celular, la diferenciación, la proliferación, la adhesión celular, la migración y la apoptosis. Nestina es una proteína componente de los filamentos intermedios que forman parte del citoesqueleto celular, que fue descrito originalmente como un marcador de células madre o progenitoras de neuronas, pero se sabe además que en condiciones patológicas el aumento de su expresión ha sido asociado con un mal pronóstico. Nos propusimos investigar el papel que cumplen los receptores Notch y la proteína Nestina en el desarrollo de los tumores hipofisarios humanos y en el modelo de prolactinoma de ratas tratadas con estrógenos, y ,dada la importancia de la angiogénesis en la generación de los tumores sólidos, determinar la posible vinculación entre los marcadores Notch y Nestina y la vasculatura tumoral. Para llevar a cabo el trabajo se utilizaron muestras obtenidas del servicio de neurocirugía del hospital Santa Lucia (como modelo humano) y ratas tratadas con dietilestilbestrol (DES) (como modelo murino). Se determinó prolactina sérica mediante RIA, expresión proteica de Notch3 mediante Wester Blot semi- cuantitativo y se identificaron células Notch3-positivas y vasos inmunomarcados por Notch1 y Nestina. Nosotros localizamos la proteína del receptor Notch3, en membrana y citoplasma de células del parénquima hipofisario del modelo murino estuvieron distribuidas de manera homogénea y no concentradas en una zona en particular. El número de células positivas para los dos grupos, resultó menor al 5%. Siendo éste sin dudas un número bajo de células, no resulta lo suficientemente bajo como para pensar en la posibilidad de que todas esas células Notch3+ sean células madre. Nuestros resultados de Notch1 y Nestina observados a partir de la determinación de la densidad microvascular, y el tamaño de los vasos y su clasificación, reflejan también la participación de ambos marcadores en la angiogénesis de los prolactinomas experimentales inducida por el tratamiento estrogénico. En los tumores humanos analizados no hallamos marca nuclear que pudiera vincularse con la activación del receptor Notch3, como tampoco la hallamos en los prolactinomas experimentales. Necesitamos realizar más estudios, como la cuantificación de la expresión de las proteínas diana de Notch3, para confirmar la activación de la vía en la tumorigénesis hipofisaria humana.

**Palabras claves:** prolactinomas, plasticidad celular, tumorigenicidad

Año de la defensa: 2013