

**Título:** “Participación de las células madre en los adenomas hipofisarios. Importancia de la vía de señalización wnt y rol de b-catenina.”

**Alumno/a:** DEMARCHI, Gianina

**Director/a:** CRISTINA, Carolina

**Fecha de defensa:** 19/12/2012

## **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, su secreción hormonal exacerbada y su posible expansión hacia zonas contiguas comprometiendo la visión y otras funciones cerebrales. 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 éstas células, su relación con la plasticidad celular y la tumorigenicidad. La vía de señalización de Wnt se asocia a la autorrenovación y diferenciación celular. Han sido descritas tres vías para este sistema: la vía Wnt/ $\beta$ -catenina (canónica), Wnt/quinasa Jun N-terminal, Wnt-calcio y una cuarta vía involucrada en la miogénesis. La vía Wnt/ $\beta$ -Catenina es la mejor caracterizada. Wnt estabiliza a  $\beta$ -Catenina en el citoplasma evitando su degradación, permitiendo su translocación al núcleo y acción como coactivador de la transcripción.  $\beta$ -Catenina además es un componente de adhesión celular. La desregulación de la vía de Wnt ha sido correlacionada con la carcinogénesis. Nos propusimos como objetivos caracterizar las vía canónica Wnt de células madre en prolactinomas experimentales y relacionarla con la expresión de  $\beta$ -catenina para determinar su función en el desarrollo, mantenimiento y proliferación de los tumores hipofisarios y secreción hormonal. Se generaron prolactinomas experimentales por administración crónica de Haloperidol (30mg/kg) y Estradiol (0,2mg/kg) durante 3 semanas en ratones hembra cepa C57 de dos meses de edad. El grupo control se inyectó con aceite. Por PCR en tiempo real determinamos que el nivel de transcripción del gen de prolactina aumentó con el tratamiento con Haloperidol pero no con Estradiol. Y con ambos tratamientos vimos alteración del estroma reticular al teñir las fibras de reticulina. El análisis de la localización y expresión de  $\beta$ -catenina por Inmunohistoquímica en cortes histológicos de adenohipófisis reveló un aumento en la proporción de núcleos y una disminución de membranas  $\beta$ -catenina positivos en los grupos tratados respecto a sus controles, y no se observaron cambios en el porcentaje de células positivas para la proteína en el citoplasma. Los niveles del ARNm de  $\beta$ -catenina no presentaron

cambios respecto a los controles para ninguno de los tratamientos. Para el caso del Estradiol, demostramos un aumento significativo del ligando Wnt5a pero una disminución del coactivador de la transcripción Tcf4. Ambos componentes de la vía Wnt mostraron la misma tendencia, aunque no significativa, con Haloperidol. El correceptor Lrp6 y el gen diana Pitx2 no variaron con ninguno de los dos tratamientos con respecto a los controles. Concluimos que dada la relocalización de  $\beta$ -CATENINA en membrana y núcleo, la vía canónica de Wnt participaría en la hiperplasia hipofisaria de lactotrofos en ratones generada con Estradiol o Haloperidol y que es necesario continuar con el estudio de otros componentes de la vía para esclarecer la importancia de la misma en la hiperplasia hipofisaria de lactotrofos y los prolactinomas experimentales.