

Resumen #656

PÉRDIDA DE LA EXPRESIÓN DEL SUPRESOR TUMORAL PTEN EN EL DESARROLLO ADENOMATOSO ADENOHIPOFISARIO

¹Toledo J, ¹Pérez PA, ¹Picech F, ¹Guido CB, ¹De Paul AL, ¹Petiti JP, ¹Torres AI, ¹Gutiérrez S
¹Centro de Microscopia Electrónica - INICSA - CONICET. Facultad de Ciencias Médicas. U.N.C.

Persona que presenta:

Toledo J, jtoledo@cmefcm.uncor.edu

Área:

Básica

Resumen:

Previamente mostramos que el supresor tumoral PTEN está involucrado en la adaptación del tamaño de las poblaciones de lactotropas y somatotropas para responder adecuadamente a los demandas cíclicas de PRL y GH durante el ciclo estral. Sin embargo, no se conocen en su totalidad los mecanismos por los cuales PTEN regula la proliferación celular y su participación en la tumorigénesis adenohipofisaria, blanco de estudio del presente trabajo. Para cumplimentar este objetivo se realizaron ensayos *in vivo* con ratas tratadas con benzoato de estradiol por 20, 40 y 60 días para la generación de un cuadro hiperplásico/adenomatoso hipofisario y ensayos *in vitro* con la línea somatolactotrópica GH3. La expresión de PTEN, Akt (total y fosforilada), ciclina D1 y CDK4 fue determinada por western blot, su localización subcelular se visualizó mediante microscopía confocal, la progresión del ciclo celular fue analizada por citometría de flujo y la proliferación celular mediante la técnica de BrdU. Análisis estadístico ANOVA-Tukey. El tamaño de las glándulas adenohipofisarias aumentó aproximadamente 6 veces con la administración de estrógenos durante 60 días en relación con el incremento del peso glandular y del número de células lactotropas. En la glándula adenohipofisaria de animales control se detectó una fuerte expresión de la proteína PTEN con una reducción significativa en sus niveles durante el desarrollo del proceso hiperplásico/adenomatoso hipofisario: a los 20 días de desarrollo tumoral se observó una reducción de aproximadamente 50%, siendo prácticamente indetectable a los 60 días. Este supresor tumoral se localizó en el citoplasma durante todo el desarrollo tumoral hipofisario. Los niveles de las proteínas reguladoras del ciclo celular ciclina D1 y CDK4 aumentaron significativamente en relación con el desarrollo tumoral, en concordancia con el número de células en fase proliferativa (S+G2/M). En GH3 se observó baja expresión basal de PTEN, de localización tanto citoplasmática como nuclear con alta expresión de Akt fosforilada, la cual fue incrementada por estradiol, en relación al aumento de la proliferación celular. Estos resultados sugieren que los niveles disminuidos de PTEN durante la tumorigénesis adenohipofisaria podría ser responsable, al menos en parte, del incremento de la actividad mitogénica mediante la sobre-activación de Akt.

Palabras Clave:

PTEN, ADENOMA HIPOFISARIO, Proliferación Celular, Akt, ciclo celular.

LOSS OF TUMORAL SUPPRESSOR PTEN EXPRESSION IN PITUITARY TUMORAL DEVELOPMENT

¹Toledo J, ¹Pérez PA, ¹Picech F, ¹Guido CB, ¹De Paul AL, ¹Petiti JP, ¹Torres AI, ¹Gutiérrez S
¹Centro de Microscopía Electrónica - INICSA - CONICET. Facultad de Ciencias Médicas. U.N.C.

Persona que presenta:

Toledo J, jtoledo@cmefcm.uncor.edu

Abstract:

Previously we showed that the tumoral suppressor PTEN is involved in the adaptation of lactotroph and somatotroph population size in order to adequately respond to cyclic demands of PRL and GH during the estrous cycle. Nevertheless, the mechanism by which PTEN regulates the cellular proliferation and its role in pituitary tumorigenesis remains obscure, being the focus of the present work. To carry out this objective, assays in vivo with rats treated with estradiol benzoate during 20, 40 and 60 days for the generation of hyperplastic/adenomatous pituitary model were performed, as well as in vitro assays with the somatolactotroph line GH3. PTEN, total and phosphorylated Akt, D1 cyclin and CDK4 expression was determined by Western Blot, the subcellular localization was visualized using confocal microscopy, the cell cycle progression was analyzed by flow cytometry and the cellular proliferation was determined by BrdU technique. ANOVA-Tukey statistical analysis. Pituitary gland size increased 6-fold with the estrogen administration during 60 days, in relation to glandular weight and lactotroph cell number increase. In pituitary gland of controls, a strong PTEN protein expression was detected, with a significant reduction in its levels during the hyperplastic/adenomatous process development: at 20 days of tumoral development a reduction of approximately 50% was observed, being almost undetectable at 60 days. This tumoral suppressor was localized in the cytoplasm during all tumoral process. Cell cycle regulator proteins: D1 cyclin and CD4 significantly increased in relation with tumoral development, in agreement with the proliferative phase cell number (S+G2/M). In GH3 cells a low basal expression of both cytoplasmatic and nuclear PTEN was observed with high phosphorylated Akt expression, which was increased with estradiol in relationship with the cellular proliferation increase. These results suggest that decreased levels of PTEN during pituitary tumorigenesis could be responsible, at least in part, of the mitogenic activity increased with Akt overexpression.

Keywords:

PTEN, PITUITARY ADENOMA, Cell Proliferation, Akt, CELL CYCLE