

## Expresión de ITPR1-3 y proteínas Rab en pacientes con tumores neuroendocrinos hipofisarios

<sup>1</sup>Mezger GF, <sup>1</sup>García Barberá F, <sup>2</sup>De Batista J, <sup>2</sup>Cecenarro L, <sup>2</sup>Andreoli V, <sup>1</sup>Sosa L, <sup>1</sup>Petiti JP

<sup>1</sup>Centro de Microscopía Electrónica-INICSA-CONICET. Facultad de Medicina-Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba-Argentina; <sup>2</sup>Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba-Argentina

**Área:** Básica **Disciplina:** Endocrinología **Resumen:**

En los tumores neuroendocrinos hipofisarios (PitNETs) el grado de alteración genómica plantea una divergencia funcional y fenotípica que podría ser explotada desde un punto de vista terapéutico. Se ha observado que los PitNETs funcionantes son genómicamente inestables en comparación a los tumores no funcionantes (NF). En tumores hiper-secretantes de GH se han descrito mutaciones en genes reguladores de la señalización del Ca<sup>2+</sup>, ion relacionado al control de la secreción hormonal y proliferación, cuyo nivel intracelular es modulado por los receptores ITPR1-3 y algunos miembros de proteínas Rab. El objetivo del estudio fue comparar la expresión de ITPR1-3 y Rab en tumores GH y NF, y evaluar el efecto de la inhibición de ITPR sobre la proliferación celular.

Se utilizaron 7 PitNETs (5 NF y 2 GH) provenientes del Hospital Privado Universitario de Córdoba (RepisN° HP 4-342). Los niveles de ARNm fueron cuantificados por PCR en tiempo real ( $\Delta$ CT). Se realizó análisis bioinformático utilizando las bases de datos GSE213527 y GSE209903. Se utilizó cultivo primario de tumor GH para los ensayos con el inhibidor de ITPR, 2-APB (5 $\mu$ M). Para los análisis estadísticos se empleó RStudio v4.1.1 ( $p < 0.05$ ).

Los análisis bioinformáticos revelaron una mayor expresión de ITPR1 e ITPR3 en tumores GH vs NF. Sin embargo, los niveles de ITPR2 están aumentados en tumores NF vs GH. Además, se evaluaron los genes RAB4A, RAB5A, RAB7A, RAB9A, RAB10, RAB24 y RAB32, encontrándose una mayor expresión de RAB9A y RAB24 en tumores GH y RAB32 en tumores NF. RAB24 presentó una correlación positiva con ITPR1 (Rho=0.43) e ITPR3 (Rho=0.47) en tumores GH. En nuestra cohorte de pacientes se observó una tendencia de mayor expresión de ITPR1 e ITPR3 en tumores GH vs NF. El tratamiento con el inhibidor 2-APB por 24 hs indujo un aumento significativo de la proliferación de células tumorales GH.

Nuestros hallazgos sugieren que la mayor expresión de ITPR1, ITPR3, RAB9A y RAB24 en tumores GH vs NF estaría relacionada con la regulación de la señalización del Ca<sup>2+</sup>, modulando la proliferación celular e induciendo la secreción hormonal.

**Palabras Clave:** tumores neuroendocrinos hipofisarios; calcio; ITPR; proteínas Rab.  [Versión para impresión](#) |  [PDF version](#)

### Abstract #1810

## Expression of ITPR1-3 and Rab proteins in patients with pituitary neuroendocrine tumor

<sup>1</sup>Mezger GF, <sup>1</sup>García Barberá F, <sup>2</sup>De Batista J, <sup>2</sup>Cecenarro L, <sup>2</sup>Andreoli V, <sup>1</sup>Sosa L, <sup>1</sup>Petiti JP

<sup>1</sup>Centro de Microscopía Electrónica-INICSA-CONICET. Facultad de Medicina-Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba-Argentina; <sup>2</sup>Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba-Argentina

### Abstract:

In pituitary neuroendocrine tumor (PitNET) the degree of genomic alteration poses a functional and phenotypic divergence that could be exploited from a therapeutic point of view. Functioning PitNET have been found to be genomically unstable compared to non-functioning tumor (NF). In GH hypersecretory tumor, mutations have been described in genes regulating Ca<sup>2+</sup> signalling, an ion related to the control of hormone secretion and proliferation, whose intracellular level is modulated by ITPR1-3 receptors and some members of Rab proteins. The aim of the study was to compare the expression of ITPRs and Rabs in GH and NF tumors, and evaluate the effect of ITPR inhibition on cell proliferation.

Seven PitNET (5 NF and 2 GH) from the Hospital Privado Universitario de Córdoba (RepisN° HP 4-342) were used. The mRNA levels were quantified by real-time PCR ( $\Delta$ CT). Bioinformatic analysis was performed using the GSE213527 and GSE209903 sequencing databases. Primary GH tumor culture was used for assays with the ITPR inhibitor, 2-APB (5 $\mu$ M). RStudio v4.1.1 ( $p < 0.05$ ) was used for statistical analyses.

Bioinformatic analyses revealed increased expression of ITPR1 and ITPR3 in GH vs NF tumors. However, ITPR2 levels are increased in NF vs GH tumors. In addition, RAB4A, RAB5A, RAB7A, RAB9A, RAB10, RAB24 and RAB32 genes were evaluated, finding increased expression of RAB9A and RAB24 in GH tumors and RAB32 in NF tumors. RAB24 showed a positive correlation with ITPR1 (Rho=0.43) and ITPR3 (Rho=0.47) in GH tumours. In our cohort of patients, a trend of increased ITPR1 and ITPR3 expression was observed in GH vs NF tumours. Treatment with the 2-APB inhibitor for 24 h induced a significant increase in GH tumour cell proliferation.

Our findings suggest that the increased expression of ITPR1, ITPR3, RAB9A and RAB24 in GH vs NF tumors would be related to the regulation of Ca<sup>2+</sup> signalling, modulating cell proliferation and inducing hormone secretion.

**Keywords:** pituitary neuroendocrine tumor, calcium, ITPR1-3, Rab proteins