

Implicancia de la funcionalidad mitocondrial en PitNETs gonadotropos

Los PitNETs gonadotropos representan aproximadamente un tercio de todos los tumores hipofisarios y, por lo general, se incluyen en el grupo de PitNETs no funcionantes (1). Su diagnóstico de certeza se basa en el uso de inmunohistoquímica para factores de transcripción hipofisarios (SF1, GATA3 y ER α) (2). Son habitualmente responsables de compresión local y pueden ser, dependiendo del grado de invasión de las estructuras circundantes, no completamente removibles por cirugía; al tiempo que parecen ser menos agresivos que otros PitNETs (3).

Por otra parte, es bien conocido que la reprogramación metabólica juega un papel importante en la tumorigénesis (4). Las mitocondrias desempeñan un papel fundamental en la bioenergética para la progresión del crecimiento tumoral (5-6) y, bajo estos contextos, la morfología ultraestructural y función mitocondrial pueden sufrir alteraciones. Considerando que la implicancia de la funcionalidad mitocondrial aún no ha sido completamente explorada en tumores PitNETs gonadotropos, nos propusimos analizar el rol de esta organela evaluando marcadores clave del proceso, así como también la participación de la senescencia celular pituitaria en estas lesiones tumorales.

Se analizaron muestras de PitNETs gonadotropos de pacientes de ambos sexos (n=9) provistas por el Servicio de Neurocirugía y Anatomía Patológica de la Clínica Universitaria Reina Fabiola (REPIS 3974) y Sanatorio Allende de Córdoba. Se dispuso de datos de inmunomarcación para hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante y Ki-67 (%). Se confirmó la estirpe celular mediante la determinación de ER α y GATA3. Se determinó la invasividad tumoral según la clasificación de Knosp (grado 0-2: no invasivos; grado 3-4: invasivos). Los niveles de proteínas de fusión (Mfn1-2 y Opa-1) se determinaron mediante western blot e inmunohistoquímica. La expresión de la enzima b-Gal asociada a senescencia (SA-b-Gal) se evaluó por método colorimétrico en criosecciones. La evaluación del número y morfología mitocondrial (área, perímetro y circularidad) se abordó mediante el análisis de 40 micrografías electrónicas (10.000X). El análisis de los datos se realizó empleando el software Image J (1.51o Wayne Rasband NIH, USA) y SPSS 23.0. Se aplicó test de Kruskal-Wallis para comparaciones múltiples. Los resultados se expresaron como medias \pm DE o mediana, según la distribución de los datos.

En PitNETs *gonadotropos* invasivos se detectó un mayor número de mitocondrias con morfología ultraestructural alterada (swelling), junto a una mayor área y perímetro de la organela. Estas modificaciones se acompañaron de un mayor nivel proteico de Mfn1-2 y Opa-1. Por el contrario, la expresión de estas proteínas de fusión y los parámetros ultraestructurales de la organela fueron menores en PitNETs gonadotropos no invasivos. La expresión de SA-b-Gal fue negativa en todas las lesiones proliferativas analizadas.

El conjunto de resultados morfológicos, morfométricos y bioquímicos sugieren la existencia de alteraciones en la dinámica mitocondrial en los PitNETs gonadotropos invasivos. El incremento en la

expresión de las proteínas de fusión expondría una estrategia en la biología tumoral tendiente a garantizar el suministro energético para sostener el crecimiento tumoral pituitario. Si bien la senescencia celular requiere del análisis de múltiples parámetros, la ausencia de expresión de SA-b-Gal, hallmark del proceso senescente, sugeriría la evasión de este mecanismo de control de crecimiento tumoral.