

Resumen #223

El bloqueo del receptor de HER2 inhibe el crecimiento de tumores hipofisarios experimentales de rata.

¹Arévalo Rojas J, ¹Guido C, ¹Sabatino E, ¹Picech F, ¹Peréz P, ²García P, ¹Torres A, ¹Petiti J

¹Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Medicina, INICSA-CONICET.; ²Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología

Área:

Básica

Resumen:

Los tumores hipofisarios representan aproximadamente el 15% de las neoplasias intracraneales. Las terapias con agonistas dopaminérgicos son efectivas, aunque se observan casos de resistencia. El factor de crecimiento transformante beta (TGFbeta) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) cumplen roles antagónicos y son fundamentales en la formación de tumores. En células tumorales hipofisarias se ha observado una baja expresión de los receptores del TGFbeta (TbetaRI, TbetaRII), en contraposición a los elevados niveles del receptor de EGF (HER2). Nuestro objetivo fue analizar las señales desencadenadas por receptores de TGFbeta y EGF en prolactinomas experimentales tratados con el inhibidor de HER2, trastuzumab.

Los estudios fueron realizados en ratas macho de la cepa Fischer 344 de tres meses de edad, las cuales fueron implantadas subcutáneamente con pellets conteniendo 30 mg de benzoato de estradiol por 45 días con la finalidad de generar un modelo de prolactinoma. En forma paralela un grupo de animales fue tratado con trastuzumab (Herceptin 6mg/Kg, actualmente utilizado en cáncer de mama) durante los últimos 15 días del tratamiento estrogénico. Se cuantificó la proliferación celular mediante la marcación de Ki67 por inmunocitoquímica. Además se determinó la expresión de proteínas relacionadas con la estimulación (pERK1/2, CDK4 y Ciclina D1) o inhibición de la proliferación (TbetaRI, TbetaRII y pSmad2/3) por western blot. Estadística: ANOVA-Fisher.

La estimulación estrogénica por 45 días incrementó significativamente los valores de Ki67, mientras que el tratamiento con trastuzumab por 15 días revirtió este efecto. Esta inhibición de la proliferación por el bloqueo del receptor HER2 estuvo acompañada por una disminución en la expresión pERK1/2, CDK4 y Ciclina D1. En relación a los componentes de señales inhibitorias, se observó una baja expresión de pSmad2/3, TbetaRI y TbetaRII, en los ratones estrogenizados y los tratados con Herceptin en comparación al grupo control. Estos datos serían indicativos de la participación de un mecanismo de escape tumoral.

Nuestros resultados demuestran que el bloqueo del receptor HER2 disminuye la proliferación tumoral adenohipofisaria y la expresión de proteínas mitogénicas, convirtiéndolo en un atractivo blanco terapéutico.

Palabras Clave:

HER2, Proliferación, Hipófisis.

The HER2 receptor blockade inhibits growth of rat experimental tumors pituitary.

¹Arévalo Rojas J, ¹Guido C, ¹Sabatino E, ¹Picech F, ¹Peréz P, ²García P, ¹Torres A, ¹Petiti J

¹Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Medicina, INICSA-CONICET.; ²Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología

Abstract:

The pituitary tumors represent about a 15% of intracranial neoplasms. The therapies with dopaminergic agonist are effective, although cases of resistance are observed. The transforming growth factor (TGFbeta) and epidermic growth factor (EGF) plays antagonic role and are key in the tumor formation. In pituitary tumor cells has been observed a low expression of the TGFbeta receptors (TbetaRI, TbetaRII), in contrast to the high levels in the EGF receptors (HER2). Our objective was to analyze the signals initiated by the EGF and the TGFbeta receptors in experimental prolactinomas treated with the inhibitor of HER2, trastuzumab.

The studies were realized in male rats of the strain Fischer 344 three months old, which were implanted subcutaneously with pellets containing 30 mg of estradiol benzoate for 45 days with the aim of generate a prolactinoma model. In parallel a group of animals was treated with trastuzumab (Herceptin 6mg/Kg, actually used in breast cancer) during the last 15 days of the estrogen treatment. The cell proliferation was quantified by Ki67 labeling by immunocytochemistry. Moreover, we determined the expression of proteins related with the stimulation (pERK1/2, CDK4 and Cyclin D1) or inhibition (TbetaRI, TbetaRII and pSmad2/3) of the cell proliferation by western blot. Statistic: ANOVA-Fisher.

The estrogenic stimulation by 45 days increased significantly the values of Ki67, whereas the treatment with trastuzumab by 15 days reversed this effect. This inhibition on cell proliferation by the blocking the HER2 receptor was accompanied by a decrease in the expression of pERK1/2, CDK4 and Cyclin D1. Related with the inhibitor signal, we observed a low expression of pSmad2/3, TbetaRI and TbetaRII in estrogenised rats and also in rats treated with herceptin compared with the control group. These data may be indicative of the participation of a tumor escape mechanism.

Our results demonstrate that blocking the HER2 receptor decreased the proliferation of pituitary tumor cells and the expression of mitogenic proteins, making it an attractive therapeutic target.

Keywords:

HER2, Proliferation, Pituitary.