

21 de noviembre 2013

IBYME

Avances en la identificación de nuevos blancos para el tratamiento de prolactinomas resistentes a las terapias actuales

Científicos del CONICET estudian mecanismos inhibitorios de la secreción de prolactina y la proliferación celular para contrarrestar el desarrollo de estos tumores.

En el año 2010 un relevamiento de la División de Endocrinología del Hospital de Clínicas José de San Martín mostró que el 79 por ciento de los pacientes con lesiones en la zona hipotálamo-hipofisaria del cerebro tenían tumores en la base del cráneo, y de ellos, el 19 por ciento eran prolactinomas, un tipo de tumor benigno de la glándula hipofisaria, encargada de regular la secreción de numerosas hormonas.

Sin embargo, a la hora del tratamiento el 15 por ciento de los pacientes con prolactinoma no logró normalizar los niveles de prolactina o reducir el tamaño tumoral con las terapias convencionales y tuvo que ser sometido a cirugía, en algunos casos acompañada por radioterapia.

Un equipo de científicos del Laboratorio de Fisiopatología Hormonal del Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME, CONICET), a cargo de Graciela Díaz-Torga, logró describir el sistema que regula la secreción de prolactina y la proliferación celular en hombres y mujeres, lo que podría redundar en el descubrimiento de blancos potenciales de terapias alternativas contra esos prolactinomas resistentes. Esto permitiría evitar la cirugía, lo que llevaría a una reducción del riesgo para los pacientes y de los costos para los sistemas de salud.

“Los prolactinomas se caracterizan por el aumento del número y tamaño de las células que secretan prolactina, los lactotrofos, que incrementan notablemente su función. Por otro lado, la dopamina liberada por el hipotálamo inhibe la proliferación de los lactotrofos y la secreción de prolactina. Por esto las drogas que tradicionalmente se utilizan para tratar estos tumores son conocidas como agonistas dopaminérgicos”, explica Díaz-Torga, investigadora independiente del CONICET y directora del Laboratorio en el IBYME.

Dado que la dopamina inhibe la secreción de prolactina (PRL) y la proliferación celular, en general con el tratamiento con drogas dopaminérgicas se logra una reducción del tumor y la normalización de los valores hormonales en sangre. Sin embargo, entre un 15 y un 20 por ciento de los prolactinomas no responden a estas drogas.

“La ausencia de terapias alternativas para estos tumores resistentes a drogas dopaminérgicas pone en evidencia la necesidad de profundizar el conocimiento de los mecanismos que subyacen a la formación de estos tumores, en busca de nuevos blancos terapéuticos”, comenta Díaz-Torga.

Por su parte, María Victoria Recouvreux, becaria bajo la dirección de Díaz-Torga, explica que en condiciones normales, la prolactina regula su propia secreción, “estimulando la liberación de

dopamina en el hipotálamo, que a su vez inhibe la secreción de PRL en los lactotropos". A su vez, la prolactina actúa como un factor de crecimiento y estimula la proliferación celular.

Según las investigadoras, este mecanismo de autorregulación deja de funcionar en los prolactinomas, ya que las neuronas dopaminérgicas se vuelven refractarias a los elevados niveles de PRL.

Frente a este desafío, Díaz y su equipo de investigadores del IBYME estudiaron el sistema TGF- β 1 hipofisario, un sistema inhibitorio de la proliferación y de la secreción de prolactina.

En 2011 describieron su regulación por dopamina y estrógenos, y encontraron que solo un bajo porcentaje del TGF- β 1 total en la hipófisis se encuentra en estado activo. Luego en 2012, demostraron que incrementando la actividad local de TGF- β 1 se logra reducir el tamaño de un prolactinoma y normalizar los valores de prolactina en suero. Estos avances se publicaron en dos artículos de la revista *Endocrinology*.

"En este sentido, en nuestro trabajo de investigación encontramos que la recuperación de la actividad del sistema TGF- β 1 en modelos animales de prolactinomas resistentes inhibe la secreción de PRL y disminuye el crecimiento del tumor. Por lo tanto postulamos al sistema TGF- β 1 como posible blanco de terapias alternativas para los prolactinomas resistentes a agonistas dopaminérgicos", comenta la becaria.

Recientemente Recouvreux publicó otros resultados de su tesis doctoral en la misma revista especializada. Allí describieron cómo la regulación de este sistema por estrógenos se vincula con la incidencia diferencial de estos tumores en mujeres y hombres en edad fértil.

Según Díaz-Torga, los prolactinomas tienen mayor incidencia en las mujeres que en los hombres. En la segunda y tercera década de vida la relación es de 10 a 1. Pero luego de los 50 años, cuando los niveles de estrógenos en la mujer decaen, la incidencia de prolactinomas se iguala entre los sexos.

"Estudiamos si diferencias en la actividad hipofisaria de TGF- β 1 podrían explicar estas diferencias sexuales en la incidencia de prolactinomas. Describimos recientemente las diferencias sexuales en el sistema TGF- β 1: es más potente en las hipófisis de machos - respecto a las hembras - y además es menos sensible a la pérdida del control dopaminérgico que ocurre en prolactinomas resistentes", explica la investigadora del CONICET.

"Logramos demostrar que los menores niveles de estrógenos circulantes en ratones machos favorecerían la presencia de un sistema TGF- β 1 más potente en las hipófisis de este sexo. Esto podría explicar la protección frente al desarrollo de prolactinomas en los machos, aún frente a la pérdida del control dopaminérgico", concluye Recouvreux.

Acerca del CONICET

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

Con 55 años de existencia, el CONICET trabaja junto al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación en la transferencia de conocimientos y de tecnología a los diferentes actores que componen la sociedad y que se expresan en ella.

Su presencia nacional se materializa en:

Presupuesto: con un crecimiento de 12 veces para el período 2003 - 2013, pasó de \$236.000.000 a \$2.889.000.000.

Obras: el Plan de Obras para la Ciencia y la Tecnología contempla la construcción de 90 mil m² en nuevos institutos, laboratorios y la modernización de instalaciones en diferentes puntos del país.

Crecimiento: en poco más de 5 años se duplicó el número de investigadores y cuadruplicó el de becarios, con una marcada mejoría de los estipendios de las becas y los niveles salariales del personal científico y técnico, en sus diferentes categorías.

Carrera de Investigador: actualmente cuenta con 7.485 investigadores, donde el 49% son mujeres y el 51% hombres. Este crecimiento favoreció el retorno de científicos argentinos radicados en el exterior.

Becas: se pasó de 2.378 becarios, en 2003, a 9.076 en 2012. El 80% del Programa de Formación se destina a financiar becas de postgrado para la obtención de doctorados en todas las disciplinas. El 20% restante a fortalecer la capacidad de investigación de jóvenes doctores con becas post-doctorales, que experimentó un crecimiento del 500% en la última década.

Para más información de prensa comuníquese con:

prensa@conicet.gov.ar
(+ 54 11) 5983-1214/16

Contacto de prensa
prensa@conicet.gov.ar
+ 54 11 5983-1214/16

Estemos en contacto
www.conicet.gov.ar
www.twitter.com/conicetdialoga
www.facebook.com/ConicetDialoga
www.youtube.com/user/ConicetDialoga



Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
Av. Rivadavia 1917 (C1033AAJ) República Argentina Tel. + 54 115983 1420