



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

**PREVALENCIA DE MUTACIONES GEMINALES EN EL GEN *AIP* EN ADENOMAS  
HIPOFISARIOS FUNCIONANTES Y NO FUNCIONANTES ESPORÁDICOS DE  
PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “  
MANUEL VELASCO SUAREZ”**

### **ENSAYO CRÍTICO**

Para optar por el grado de Maestría en Ciencias Médicas

Presenta: Berenice García Guzmán

Tutor: Dra. Lesly Aminta Portocarrero Ortiz

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

Ciudad Universitaria, CD. MX. Junio 2019.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	<i>Página</i>
Lista de Abreviaciones utilizadas	3
Resumen	4
Antecedentes	5
<i>Epidemiología</i>	5
<i>Tumorogénesis hipofisiaria</i>	5
<i>Origen genético de adenomas hipofisarios</i>	8
<i>Gen AIP</i>	9
<i>Mecanismo de acción</i>	10
<i>Vía de señalización</i>	11
<i>Mutaciones del gen AIP</i>	11
Referencias	38

## ABREVIACIONES UTILIZADAS

<b>Nombre</b>	<b>Descripción</b>
<i>ACTH</i>	Hormona Adrenocorticotropa
<i>LH</i>	Hormona Luteinizante
<i>TSH</i>	Hormona Estimulante de la Tiroides
<i>INNN</i>	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
<i>ADN</i>	Ácido Desoxirribonucleico
<i>AIP</i>	Aryl hydrocarbon receptor interacting protein
<i>LOH</i>	Pérdida de Heterocigosidad
<i>GH</i>	Hormona del crecimiento
<i>AMP</i>	Adenosin-monofosfato
<i>AHR</i>	Receptor de hidrocarburos arilados
<i>ARNT</i>	Translocador nuclear de hidrocarburos arilados
<i>HSP90</i>	Heat shock protein de 90 kiloDaltons

## RESUMEN

**Antecedentes:** Los adenomas hipofisarios son tumores benignos, constituyen del 10 al 25 % de todos los tumores intracraniales primarios, presentan un comportamiento variado desde asintomáticos hasta agresivos e invasores condicionando la presencia de múltiples comorbilidades generadas ya sea por efecto de masa y/o alteraciones hormonales. La gran mayoría son tumores de presentación esporádica, sin embargo el 5% tiene asociación familiar. Hay múltiples mutaciones reportadas asociadas con el desarrollo de los mismos, una de ellas es la mutación en el gen *AIP*, estas se han relacionado con una presentación más temprana habitualmente antes de los 40 años de edad, comportamiento agresivo, mayor riesgo de apoplejía tumoral y menor respuesta a los tratamientos convencionales.



## 1) ANTECEDENTES

### **EPIDEMIOLOGIA**

Los adenomas hipofisarios son tumores benignos, constituyen del 10 al 25 % de todos los tumores intracraneales primarios <sup>1</sup>, su prevalencia se reporta en 80 casos por cada 100 000 habitantes <sup>2,3,4</sup> actualmente se ha incrementado debido a los hallazgos en estudios de imagen de mayor resolución, siendo reportada hasta en el 22%, así como en series de necropsias donde se reporta una prevalencia de 14.4% de los casos.<sup>3</sup>

Los adenomas hipofisarios son neoplasias que presentan un comportamiento variado, que va de asintomático hasta agresivo e invasor, condicionando la presencia de múltiples comorbilidades secundarias al efecto de masa que el tumor produce en el 25% de los casos, caracterizado por cefalea, alteraciones visuales, fistula de líquido cefalorraquídeo, convulsiones, compresión del tallo hipofisario, afección hipotalámica y/o alteraciones hormonales, ya sea deficiencia o exceso de la producción hormonal. Habitualmente las alteraciones hormonales se encuentran en el 75% de los casos<sup>4</sup>.

Más allá de la sintomatología, dichos tumores pueden aumentar la morbimortalidad de la población afectada debido al incremento en el riesgo cardiovascular, esto debido a la mayor incidencia de Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica, dislipidemia y disfunción endotelial. Estas comorbilidades son generadas por el exceso y / o déficit hormonal como en el caso de la enfermedad de Cushing, acromegalia o panhipopituitarismo. Es por esto que estos pacientes presentan un incremento en la mortalidad cardiovascular de 2 a 3 veces mayor en comparación con la población general de la misma edad y género.<sup>5</sup>

Los principales tumores hipofisarios son los prolactinomas (40–50%), adenomas hipofisarios no funcionantes (24–27%), adenomas productores de hormona de crecimiento (16–21%), adenomas productores de hormona adrenocorticotropa (ACTH) (4.7–16%), adenomas secretores de hormona estimulante de tiroides (TSH) (0.4%) y adenomas secretores de hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) (0.9%) <sup>6,7</sup>.

### **TUMOROGENESIS HIPOFISARIA**

Los adenomas hipofisarios son tumores originados por la expansión monoclonal de células bien diferenciadas, constituyen un modelo de tumor altamente estudiado.<sup>15</sup> El estudio de la génesis de estos tumores involucran múltiples áreas, siendo las más importantes:

1. Mutaciones que condicionan síndromes genéticos asociados con tumores hipofisarios.

2. Alteraciones epigenéticas de reguladores del ciclo celular.
3. Factores de crecimiento locales
4. Disregulación hipotalámica

Los dos mecanismos genéticos más importantes involucrados en el desarrollo tumoral consisten en la activación oncogénica (ganancia de función) y la desactivación de genes supresores tumorales (pérdida de función). Estas mutaciones pueden aparecer solas y por sí mismas inducir el desarrollo tumoral (driver mutations) o en combinación interaccionando para el desarrollo de tumores (passenger mutations).<sup>6</sup>

El principal oncogén involucrado en la tumorigénesis hipofisaria es el oncogén “*gsp*”, este es una variante mutada de la subunidad alfa de la proteína Gs conocida también como GNAS y es identificada en tumores hipofisarios productores de hormona de crecimiento (GH). Más del 40% de los somatotropinomas o tumores productores de GH tiene una mutación somática. Actualmente se desconoce como es que estas mutaciones condicionan el desarrollo tumoral, pero la presencia de estas se asocia con un incremento en la fosforilación del AMP cíclico como respuesta a estímulos en las proteínas de unión a elementos de respuesta favoreciendo la vía de señalización mitogénica en las células que secretan hormona de crecimiento.

Los tumores resultantes de la inactivación de genes supresores tumorales (GST) usualmente requieren de mutación inactivadora ó pérdida la función de ambos alelos, conocido como fenómeno o hipótesis de doble hit de Knudson, donde el primer hit es la mutación germinal heredada, una mutación somática o pérdida de un alelo de algún GST (hemicigosidad); el segundo hit se presenta por el “apagado funcional” del otro alelo. Este segundo hit frecuentemente es una deleción genética que condiciona la pérdida de la heterocigosidad (LOH) de polimorfismos comunes alrededor de los GST en el tejido tumoral o puede ser provocado por la metilación (epigenética) de los promotores de genes supresores tumorales. Esta metilación podría condicionar la expresión genética disminuida o ausente del GST.<sup>7</sup>

Un mecanismo recientemente descrito del segundo hit involucra el incremento en la regulación de un microRNA el cual suprime la expresión del alelo normal de los GST; este mecanismo ha sido descrito en las mutaciones asociadas al gen *MEN* (Multiple Endocrine Neoplasia) causante del grupo de síndromes genéticos familiares mejor conocidos como Neoplasia Endocrina Múltiple. En los adenomas hipofisarios esporádicos se han identificado fenómenos de pérdida de la heterocigosidad (LOH) en aproximadamente 20%, localizadas en el cromosoma 9, cromosoma 11q13 y cromosoma 13.<sup>8</sup>



Los oncogenes y genes supresores tumorales implicados en la tumorigénesis hipofisaria son los siguientes:

ONCOGENES	LOCALIZACION	DEFECTO
Ciclina D1 ( <i>CCND1</i> )	Cromosoma 11q13	Importante en la regulación del crecimiento celular, permite la entrada a la fase G1. La sobreexpresión de este se ha encontrado en adenomas no funcionantes y somatotropinomas.
Gsp ( <i>GNAS</i> )	Cromosoma 20q13	Expresión bialélica en tumores. Mutaciones somáticas activadoras en más del 40% de los somatotropinomas y mosaicismo en el Síndrome de MacCune-Albright.
RAS	Cromosoma 5p13	Mutaciones activadoras somáticas en carcinomas hipofisarios.
PTTG-1	Cromosoma 5q33	Incremento de la expresión en tumores hipofisarios invasores.
HMGA2	Cromosoma 12q14	La sobreexpresión de HMGA2 es común en carcinomas ováricos. Se ha reportado sobreexpresión en adenomas hipofisarios mixtos productores de prolactina y hormona de crecimiento.
Ptd-FGFR4	Cromosoma 5q35	Inicia la transcripción alterna asociada con mayor invasividad en somatotropinomas.
<i>AIP</i>	Cromosoma 11q13	Mutaciones germinales en síndromes familiares ( Adenomas hipofisarios familiares aislados) particularmente en familias con somatotropinomas o tumores mixtos productores de hormona de crecimiento y prolactina.
p27Kip1 ( <i>CDKN1B</i> )	Cromosoma 12p13	Mutaciones germinales heterocigotas sin sentido en Neoplasia Endocrina múltiple tipo 4. Expresión de la proteína disminuida en adenomas esporádicos, especialmente secretores de ACTH, pero no se han encontrado mutaciones somáticas.
( <i>CDKN2A</i> )	Cromosoma 9p21	Hipermetilación de regiones promotoras en el desarrollo de adenomas hipofisarios.
p18INK4C ( <i>CDKN2C</i> )	Cromosoma 1p32	Hipermetilación de regiones promotoras en el desarrollo de adenomas hipofisarios.

GADD45 gamma	Cromosoma 9p22	Supresor del crecimiento, controla la proliferación de células hipofisarias. Se ha identificado la metilación de promotores en adenomas no funcionantes, prolactinomas y somatotropinomas.
PKA (PRKAR1A)	Cromosoma 17q24	Mutación truncante en el complejo de Carney condicionante de hiperplasia del mamosomatotrofo y adenomas.
WIF 1	Cromosoma 12q14	Hipermetilación de la región promotora de adenomas hipofisarios, especialmente en no funcionantes. Inhibidor de la vía del Wnt, regulada a la baja en adenomas hipofisarios a comparación de células hipofisarias normales.
p53 (TP53)	Cromosoma 17p13	Mutaciones inactivadoras somáticas ( muy raras ) o sobreexpresión en carcinomas hipofisarios.
ZAC1 (PLAGL1/LOT1)	Cromosoma 6q24-25	Hipermetilación de la región del promotor en adenomas hipofisarios con mayor frecuencia en adenomas no funcionantes.
Retinoblastoma (RB1)	Cromosoma 13q14	Hipermetilación de la región del promotor en adenomas hipofisarios con mayor frecuencia en adenomas no funcionantes y presente en casos raros de carcinomas hipofisarios.
MEN1	Cromosoma 11q13	Mutación inactivadora de línea germinativa, siendo el gen afectado el gen Men 1 que expresa la proteína menina, identificado en todos los tipos de tumores hipofisarios.
MEG3a	Cromosoma 14q32	Pérdida de la expresión como resultado de hipermetilación de una región promotora, encontrado en adenomas hipofisarios no funcionantes y productores de gonadotropinas.
DAP1	Cromosoma 5p15	Pérdida de la expresión de DAP cinasa en adenomas invasores.
Wee 1	Cromosoma 11p15	Cinasa weel es una proteína nuclear que retarda la mitosis por fosforilación de ciclina 1. La reducción de la expresión de Wee1 se ha reportado en adenomas no funcionantes y productores de GH.
PTAG	Cromosoma 22q12	Apoptosis tumoral hipofisaria por metilación de CpG aisladas y pérdida de transcripción.

## ORIGEN GENÉTICO DE ADENOMAS HIPOFISARIOS

La gran mayoría de los adenomas hipofisarios son tumores de origen esporádico, solo una minoría (< 5%) son de origen germinal por lo que se encuentran asociados a síndromes hereditarios como el caso de MEN, generada por la mutación en el gen supresor tumoral *menina* (OMIM\*613733) y el Complejo de Carney determinado por una mutación en el gen de la subunidad reguladora 1 A de la proteína cinasa A (*PRKAR1a*; OMIM\*160980); en estos los adenomas hipofisarios se pueden presentar en mutaciones en mosaico postcigotas en el gen *GNAS* ( el mismo gen afectado en las mutaciones en *gsp* mencionadas previamente). Existe otra entidad clínica, los Adenomas Hipofisarios Aislados Familiares (FIPA por sus siglas en inglés) condicionado por una mutación en el gen *AIP*- (OMIM\*605555).<sup>6,7,8,9</sup>

En los adenomas hipofisarios funcionantes y no funcionantes se ha identificado la asociación familiar en el 5% de todos los casos<sup>7,8,9,10</sup>. Las mutaciones germinales en el gen *AIP* predisponen al desarrollo de adenomas hipofisarios. Entre el 15 y 20% de los pacientes con adenomas hipofisarios familiares aislados tienen mutaciones heterocigotas inactivadoras. La prevalencia se eleva del 40 al 50% en familias con acromegalia familiar y familias con prolactinomas o somatotropinomas.

13

### GEN *AIP*

El gen *AIP* se localiza en el brazo largo del cromosoma 11, en la región 13 (11q13), en la vecindad ( 3 Mb distal ) del gen *MEN 1*. El gen *AIP* contiene 6 exones que codifican una proteína co-chaperona de 370 aminoácidos, cuenta con un peso molecular de 37 kDa, ha recibido múltiples denominaciones como proteína 2X asociada al virus de hepatitis B, proteína de interacción con el receptor de hidrocarburos arilados (AIP) o Proteína 37 de unión a FK506.

La región amino terminal de la proteína de interacción con el receptor de hidrocarburos arilados cuenta con un dominio similar a las inmunofilinas, similar a las inmunofilinas FKBP12 YFKBP52; sin embargo *AIP* difiere de estas debido a que no cuenta con la habilidad de unión con fármacos inmunosupresores como ciclosporina o rapamicina. La región carboxiloterminale contiene siete alfa hélices constituidas en 3 estructuras de 34 aminoácidos denominados dominios tetratricopéptidos, con 2 hélices, y una última conocida como  $\beta$  hélice; estas estructuras son necesarias para la interacción proteína-proteína de *AIP* con su ligando, la estructura tridimensional de la proteína se observa en la figura 1.<sup>14</sup>

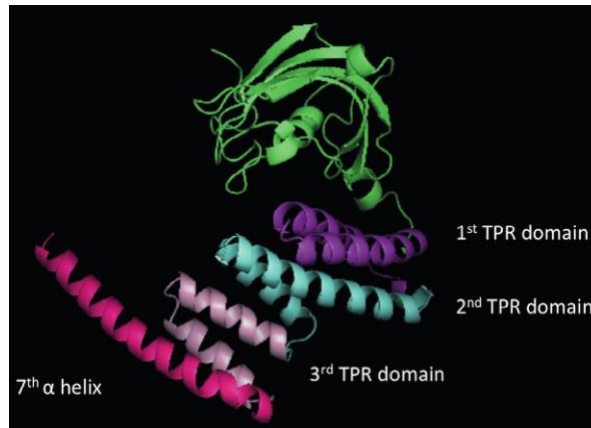


Ilustración 1 Estructura Tridimensional de la proteína AIP.  
Tomado de Aminoff, M. Handbook of clinical neurology.

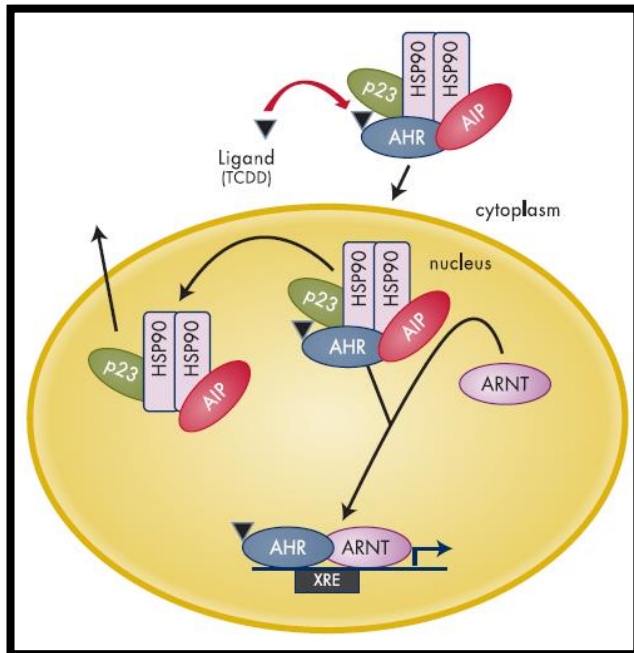
## MECANISMO DE ACCION

La proteína de interacción con el receptor de hidrocarburos arilados se encuentra expresado de manera ubicua en múltiples tejidos como corazón, cerebro, pulmones, placenta, riñones, músculo esquelético, mucosa oral, páncreas exocrino, glándulas salivales, estómago, parótidas, úvula, ovárico, tejido adiposo, bazo, timo, próstata, testículo, colon, leucocitos e hipófisis. En esta última se expresa en las células del somatotropo y lactotropo, encontrándose relacionada con la secreción de las vesículas de secreción citoplasmática, así como relaciones con múltiples vías de señalización intracelular. Su mecanismo de acción consiste en unirse al receptor de hidrocarburos arilados (*AHR*) y permitir la unión del complejo receptor de hidrocarburos arilados con el translocador nuclear de hidrocarburos arilados (*ARNT*) conocido también como complejo *AHR/ARNT*, el cual regula la proliferación celular e induce la detención del ciclo celular, por lo que su falta de acción aumenta la tumorigénesis hipofisaria. De igual forma, se ha observado que su unión con diferentes sitios de respuesta celular como el sitio de elementos de respuesta a la hipoxia y la transcripción de genes está relacionada con la hipoxia<sup>15</sup>.

El *AHR* se encuentra en un complejo multiprotéico que incluye dos proteínas de choque térmico 90-Kd (*HSP90*) y la proteína *AIP*; el *AHR* es un factor de transcripción activador que es miembro de la superfamilia familia de los factores de transcripción con dominio *bHLH-PAS* (*basic helix loop helix-PER ARNT-SIM*). Esta familia de proteínas desempeña un papel importante en diversos procesos celulares como desarrollo, adaptación a hipoxia y control del ciclo celular. Estas proteínas se dividen en dos clases: Clase I ( $\alpha$ ) y clase II ( $\beta$ ). La expresión de las proteínas de la clase I, generalmente está restringida a un tejido o es regulada por una señal y forman heterodímeros sólo con las proteínas de la clase II, mientras que la clase II, es ubicua o su expresión no está sometida a regulación y puede formar homodímeros con proteínas de su misma clase. <sup>14</sup>

## VÍA DE SEÑALIZACIÓN DEL AHR

La activación del AHR está dada por la unión de un ligando. Estos ligandos son principalmente xenobióticos, bilirrubina, lipoxinaA4 y derivados del triptófano.



La activación del AHR se caracteriza por su translocación al núcleo y la disociación del complejo al cual está unido. Una vez en el núcleo, el AHR forma un heterodímero con ARNT formando el heterodímero AHR/ARNT que interaccionará con proteínas acetil transferasas de histonas y factores remodeladores de cromatina, lo que resulta en la unión del complejo AHR/ARNT a una secuencia de ADN consenso (GCGTGA) conocida como elemento de respuesta a xenobióticos o elementos de respuesta a dioxinas (XRE, DRE).

Ilustración 2 Vía señalización de AHR. Tomado de Becker, et.al. Endocrine Reviews 2013:239-277

Esta secuencia está localizada aproximadamente a 1 Kb río arriba de sus genes blanco. Dentro de estos genes se incluyen aquéllos que codifican enzimas de la fase I del metabolismo de xenobióticos, representada por citocromos P450 (CYP450) y de la fase II la cual incluye a las glutatión S-transferasas (GST) y las UDP glucuronil transferasas (UGT).

Sin embargo se han descrito al momento vías de señalización que pudieran estar relacionadas con la tumorigénesis hipofisaria debido a que tiene relación con la inhibición y estimulación de la proliferación celular, induce la detención del ciclo celular, regula la producción de AMPc, estimula la transcripción de genes relacionados con hipoxia, así como la respuesta adaptativa a esta. Debido a estos efectos es que se considera que al encontrarse mutaciones en el gen AIP se afecte la vía de señalización del complejo AHR/ARNT condicionando el desarrollo tumoral.

## MUTACIONES EN EL GEN AIP

Leontiou et al encontró que la sobreexpresión de la variedad silvestre de *AIP* en líneas celulares hipofisarias y en fibroblastos humanos disminuye dramáticamente la proliferación celular, por lo que la presencia de mutaciones en la proteína y gen *AIP* pueden condicionar que este control se ve afectado. La evaluación funcional de las mutaciones en *AIP* fue consistente con un probable efecto supresor tumoral identificado en pacientes portadores de acromegalia familiar. Leontiou concluye que la expresión anormal y localización subcelular de *AIP* en adenomas hipofisarios esporádicos indican una regulación inadecuada de esta proteína durante la tumorigenesis. <sup>9</sup>

En una gran cohorte Finlandesa realizada con pacientes portadores de adenomas hipofisarios de componente familiar, se identificaron mutaciones en el gen *AIP*, 5 casos de portadores de prolactinomas, 4 somatotropinomas y 2 con presencia de tumores mixtos. La mutación identificada fue la Q14X, identificada igualmente en 6 de 45 pacientes Finlandeses con acromegalia. Una mutación en el gen *AIP* fue también identificada en dos gemelos italianos con somatotropinomas, por lo que Vierimaa postuló que el fenotipo representa una predisposición genética hacia el desarrollo de adenomas hipofisarios con baja penetrancia. <sup>17</sup>

En 9 e 460 pacientes de Europa y Estados Unidos portadores de adenomas hipofisarios se identificaron 9 diferentes mutaciones en el gen *AIP*, 8 de estos con presencia de adenomas productores de hormona de crecimiento y 1 con Enfermedad de Cushing. <sup>18</sup>

Daly estudió la frecuencia de mutaciones en el gen *AIP* en una gran cohorte de pacientes con FIPA en 9 diferentes países, 73 familias con FIPA fueron identificadas con 156 pacientes portadores de adenomas hipofisarios, en esta cohorte se dividió a los pacientes en 2 cohortes con expresión homogénea o heterogénea del tumor. Once de las familias tuvieron 10 mutaciones para *AIP*, 9 de ellas fueron mutaciones nuevas; sin embargo se los hallazgos más representativos en esta cohorte es que el patrón de herencia identificado es autosómica dominante, los tumores eran más grandes ( $p = 0.0005$ ) y se el diagnóstico era a edad más temprana ( $p=0.0006$ ) en pacientes con mutaciones positivas vs mutaciones negativas. Los tumores que presentaron mutaciones en el gen *AIP* fueron adenomas productores de GH, mixtos (hormona de crecimiento y prolactina), prolactinomas y adenomas no funcionantes; aproximadamente el 85% de las mutaciones encontradas fueron en adenomas productores de GH y el 50% de los adenomas productores de GH se encontraron sin evidencia de mutación. <sup>19</sup>

Al momento se han descrito 70 diferentes mutaciones localizadas en todas las regiones del gen *AIP*, se han descrito mutaciones sin sentido, en sitios de edición transcripcional, inserciones, deleciones, en la región del promotor, del gen completo y en la región de codificación; sin embargo pese a la gran cantidad de mutaciones son pocos los casos descritos de cada una de estas. Las mutaciones más frecuentes son c.910C>T (p.R304X), c.40C>T (p.Q14X), c.811C>T (p.R271W) y

c.241C>T (p.R81X) ; cada una de ellas con un número no mayor a 40 casos. 15

<b>MUTACIONES IDENTIFICADAS EN EL GEN <i>AIP</i></b>		
<b>TIPO DE MUTACION</b>	<b>MUTACION / VARIANTE</b>	<b>PROTEINA DE PREDICCIÓN</b>
<b>MUTACIONES CODIFICANTES DE PROTEINA TRUNCADA</b>	c.40C>T	<b>Q14X</b>
	c.64C>T	<b>R22X</b>
	c.70G>T	<b>E24X</b>
	c.241C>T	<b>R81X</b>
	c.424C>T	<b>Q142X</b>
	c.490C>T	<b>Q164X</b>
	c.550C>T	<b>Q184X</b>
	c.601A>T	<b>K201X</b>
	c.646G>T	<b>E216X</b>
	c.649C>T	<b>Q217X</b>
	c.662dupC	<b>E222X</b>
	c.715C>T	<b>Q239X</b>
	c.721A>T	<b>K241X</b>
	c.783C>G	<b>T261X</b>
	c.804A>C	<b>Y268X – Q 285X</b>
c.910C>T	<b>R304X</b>	
<b>MUTACIONES EN SITIO DE SPLICING</b>	c.591G>A	<b>E197E</b>
	c.807C>T	<b>F269F</b>
<b>MUTACIONES EN EL</b>		

<b>CODON INICIACIÓN</b>	c.2T>C	<b>M1?</b>
<b>DELECCIONES EXTENSAS</b>	c.878_879AG>G T y c.880_891 delCTGGACCCA GCC  c.1104_-109_279 + 578  c.100-1025_279 + 357del  c.1-?_993+ ?Del	<b>E293G y del L294_A297</b>  <b>Delección Exon 1 y 2</b>  <b>DelA34_K93 (delección exón 2)</b>  <b>Delección del gen completo (1-6)</b>
<b>MUTACIONES INTRÓNICAS</b>	IVS3-2A>G  IVS3 + 1G>A  IVS3-1G>A  IVS2-1G>C	<b>2</b>  <b>1</b>  <b>1</b>  <b>1</b>
<b>MUTACIONES SIN SENTIDO</b>	c.721 <sup>a</sup> >G  c.769A>G  c.803 <sup>a</sup> >G  c.811C>T  c.829G>C  c.871G>C  c.872T>A  c.911G>A	<b>K241E</b>  <b>I257V</b>  <b>Y268C</b>  <b>R271W</b>  <b>A277P</b>  <b>V291M</b>  <b>V291E</b>  <b>R304Q</b>
<b>MUTACIONES EN MARCO DE LECTURA Y PROTEINA TRUNCADA</b>  <b>DUPLICACION EN</b>	c.3_4insC  c.88_89del GA  c.74_81delins7	<b>R2fsX43</b>  <b>D30TfsX14</b>  <b>L25PfsX130</b>



<p><b>SITIO DE LECTURA</b></p> <p>c.805_825 dup</p> <p><b>SUSTITUCIONES pb</b></p> <p>c. (-270_-269CG&gt;AA)</p> <p>c.(220G&gt;A)</p>	<p>c.244_248delGA AGG</p> <p>c.249G&gt;T</p> <p>c.286_287delGT</p> <p>c.350delG</p> <p>c.338insACCC</p> <p>c.404delA</p> <p>c.500delC</p> <p>c.517_521delGA AGA</p> <p>c.543delT</p> <p>c.752delT</p> <p>c.824_825insA</p> <p>c.854_857delAG GC</p> <p>c.919insC</p>	<p><b>E82fsX7</b></p> <p><b>G83AfsX15</b></p> <p><b>V96PfsX32</b></p> <p><b>E117AfsX39</b></p> <p><b>P114fsX</b></p> <p><b>H135LfsX21</b></p> <p><b>P167HfsX3</b></p> <p><b>E174fsX47</b></p> <p><b>L181fsX13</b></p> <p><b>L251RfsX52</b></p> <p><b>H275QfsX12</b></p> <p><b>Q285fsx16</b></p> <p><b>Q30fsX104</b></p>
<p><b>DELECCIONES EN MARCO DE LECTURA</b></p>	<p>c.66_71delAGGA GA</p> <p>c.138_161del24</p> <p>c.742_744delTA C</p>	<p><b>DelG23_E24</b></p> <p><b>delG47_R54</b></p> <p><b>delY248</b></p>
<p><b>MUTACIONES SIN SENTIDO Y DEL GEN COMPLETO</b></p>	<p>c.26G&gt;A</p> <p>c.166C&gt;A</p> <p>c.174G&gt;C</p> <p>c.250G&gt;A</p> <p>c.308A&gt;G</p>	<p><b>R9Q</b></p> <p><b>R56C</b></p> <p><b>K58N</b></p> <p><b>L70M</b></p> <p><b>E84K</b></p> <p><b>K103R</b></p>

	c.509T>C	<b>M170T</b>
	c.563G>A	<b>R188Q</b>
	c.584T>C	<b>V195A</b>
	c.713G>A	<b>C238Y</b>
	c.718T>C	<b>C240R</b>
	c.974G>A	<b>R325Q</b>

## CARACTERISTICAS CLINICAS

Sin importar el tipo de mutación, la presentación clínica es muy similar en todos los pacientes, la característica “*sine qua non*” es la edad de aparición, menor de 40 años de edad al inicio de la enfermedad, habitualmente el 50% inicia a los 18 años. El diagnóstico se acorta de generación en generación, y la edad de presentación es más temprana que en los tumores esporádicos.

Las características clínicas más significativas de los pacientes portadores de adenomas hipofisarios y mutaciones en el gen *AIP* son las siguientes:

13,17,18,19,20,21,22,23,24

- Edad de inicio antes de los 40 años de edad
- Comportamiento agresivo, es decir se ha observado la presencia mayor identificación de macroadenomas hipofisarios y mayor invasividad 84.6 % en pacientes portadores vs 59.6% de los no portadores.
- Menor respuesta tratamiento farmacológico en el caso de pacientes portadores de adenomas hipofisarios productores de GH menor respuesta al empleo de análogos de somatostatina y agonistas dopaminérgicos en el caso de prolactinomas. No hay estudios relacionados al empleo de otras terapias como pegvisomant.
- Mayor susceptibilidad a apoplejía hipofisaria.

## POBLACIÓN ESPORÁDICA

Como hemos comentado la gran mayoría de las poblaciones estudiadas son las de tipo familiar, en algunos estudios se han reportado la presencia de mutaciones en población con presentación esporádica, sin embargo es poca la información con la que contamos al momento, sin embargo la presento en la siguiente tabla donde se indica el numero de pacientes estudiados con adenomas hipofisarios esporádicos y el número de mutaciones encontradas en estas poblaciones:

Tabla 1 FRECUENCIA DE MUTACIONES EN EL GEN AIP EN ADENOMAS HIPOFISARIOS ESPORADICOS

SERIE	PRESENTACION	LUGAR	# PACIENTES	% MUTACION
Cazabat 2007 <sup>10</sup>	GH esporádicos	Francia	154 pac	3 % ( 5 pac )
Leontiou 2008 <sup>23</sup>	Familiar y esporádicos	Multicéntrico	121 Pac	20.7% (31 pac ) FIPA 0% esporádicos
Cazabat 2012 <sup>24</sup>	Esporádicos	Francia	443 PAC	3.6 % (16 pac )
Hernandez-Ramirez 2015 <sup>22</sup>	Familiar y esporádicos	Multicéntrico	1725 pac	8.3 % (144 pac)

### PORTADORES ASINTOMATICOS DE MUTACION AIP

Debido a las características clínicas y el impacto en la evolución natural de los adenomas hipofisarios asociados a mutaciones germinales es importante iniciar la búsqueda intencionada de estas para tener mayor vigilancia, modificación constante de tratamientos así como estudio familiar para la búsqueda de personas afectadas y/o portadores de la enfermedad.

Actualmente se recomienda que a todas las personas con antecedente familiar de adenomas hipofisarios se realicen un estudio genético para la búsqueda de mutaciones causales de los mismos. Las mutaciones en el gen AIP se incluyen en el tamizaje de estudio sin embargo son pocos los lugares del mundo donde es posible realizarlo. Así mismo si se identifica una mutación deben de realizarse estudios de laboratorio e imagen mediante resonancia magnética de hipófisis de forma regular. <sup>22</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Newey PJ, Gorvin CM, Cleland SJ et al. (2013). Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 369: 2012–2020.
2. Preda, V, Korbonits, M, Cudlip, S, Karavitaki, N, Grossman, A. (2014) Low rate of germline AIP mutation in patients with apparently sporadic pituitary adenomas before the age of 40: a single centre adult cohort. *European Journal of Endocrinology* 171, 659-666.
3. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al. (2004). The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 101:613–619.
4. Melmed S (2011). Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 7: 257–266.
5. Evans CO, Young AN, Brown MR et al. (2001). Novel patterns of gene expression in pituitary adenomas identified by complementary deoxyribonucleic acid microarrays and quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3097–3107.
6. Clayton RN 1997 New developments in the management of acromegaly. Should we achieve an absolute biochemical cure? *J Endocrinol* 155(Suppl 1S):23–29.
7. Yamada S (2001). Epidemiology of pituitary tumors. In: *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors*, Humana Press, Totawa.
8. Aminoff, M, et al. (2012) *Handbook of Clinical Neurology*. Volume 106, Pages 2-760.
9. Beckers A, Daly AF (2007). The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 157: 371–382.
10. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J et al. (2008). The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2390–2401.
11. Tichomirowa MA, Daly AF, Beckers A (2009). Familial pituitary adenomas. *J Intern Med* 266: 5–18.
12. Vandeva S, Jaffrain-Rea ML, Daly AF et al. (2010). The genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24: 461–476.

13. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, Tuppurainen K, Ebeling TM, Salmela PI, Paschke R, Guñdogdu S, De Menis E, Makinen MJ, Launonen V, Karhu A, Aaltonen LA (2006) Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 312:1228–1230.
14. Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, Chapple JP, Trivellin G, Gueorguiev M, Guegan K, Stals K, Khoo B, Kumar AV, Ellard S, Grossman AB, Korbonits M (2010) Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat* 31:950–960.
15. Beckers E, Aaltonen L, Daly A, Karhu A. (2013) *Endocrine Reviews*, April 2013, 34(2):239–277
16. Grossman A. (2009). The molecular biology of pituitary tumors: a personal perspective. *Pituitary*, 12, 265-270.
17. Yu R, Bonert V, Saporta I et al. (2006). Aryl hydrocarbon receptor interacting protein variants in sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 5126–5129.
18. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, Tuppurainen K, Ebeling TM, Salmela PI, Paschke R, Gündogdu S, De Menis E, Mäkinen MJ, Launonen V, Karhu A, Aaltonen LA. (2006) Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 312:1228-30.
19. Georgitsi, M., Raitila, A., Karhu, A., Tuppurainen, K., Makinen, M. J., Vierimaa, O., Paschke, R., Saeger, W., van der Luitj, R. B., Sane, T., Robledo, M., De Menis, E., Weil, R. J., Wasik, A., Zielinski, G., Lucewicz, O., Lubinski, J., Launonen, V., Vahteristo, P., Aaltonen, L. A. (2007). Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 104: 4101-4105.
20. Daly, A. F., Vanbellinghen, J.-F., Khoo, S. K., Jaffrain-Rea, M.-L., Naves, L.

- A., Guitelman, M. A., Murat, A., Emy, P., Gimenez-Roqueplo, A.-P., Tamburrano, G., Raverot, G., Barlier, A., and 32 others. (2007). Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J. Clin. Endocr. Metab.* 92: 1891-1896.
21. Lecoq AL, Kamenický P, Guiochon-Mantel A, Chanson P. (2015) *Nat. Rev. Endocrinol* 11: 43-54.
22. Hernandez-Ramírez L, Gabrovská P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, Ferraù F, Evanson J, Ellard S, Grossman A, Roncaroli F, Gadelha M, Korbonits M (2015). *J Clin Endocrinol Metab.* 100: 1869.
23. Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S, Parker F, Young J, Guiochon-Mantel A, Chanson P. (2012). Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(4):663-70.
24. Cazabat L1, Libè R, Perlemoine K, René-Corail F, Burnichon N, Gimenez-Roqueplo AP, Dupasquier-Fediaevsky L, Bertagna X, Clauser E, Chanson P, Bertherat J, Raffin-Sanson ML. (2007). Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* Jul;157(1):1-8.
25. Ramírez-Rentería, C., Hernández-Ramírez, L.C., Portocarrero-Ortiz, L. et al. (2016). *AIP* mutations in young patients with acromegaly and the Tampico Giant: the Mexican experience. *Endocrine.* Aug; 53(2): 402-411.