

Resumen

Las células folículo-estrelladas (CFE) son una población celular no-endocrina de la adenohipófisis, caracterizada por su fenotipo estrellado y largas prolongaciones citoplasmáticas que forman una red homotípica con capacidad de interactuar con las células endocrinas. Se ha reportado que interactúan con las células endocrinas tanto mediante la secreción paracrina de diversos factores de crecimiento y citoquinas, como también por interacción célula-célula mediante uniones GAP, posicionándose como un regulador clave del funcionamiento de la glándula. Sin embargo, su rol tanto en condiciones fisiológicas como patológicas no está por completo dilucidado.

Con el objetivo de contribuir al conocimiento del rol de esta población en pitNETs y evaluar su potencial terapéutico para casos resistentes a las terapias convencionales, estudiamos su expresión en modelos murinos de prolactinoma y profundizamos en los mecanismos moleculares subyacentes a la interacción lactosomatotrofo-CFE utilizando como modelo experimental las líneas celulares de lactosomatotrofos tumorales GH3 y de CFE TtT/GF cultivándolas tanto *in vitro* como en un modelo *in vivo* de co-inyección en ratones inmunodeficientes.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de tesis demuestran que las CFE presentan un rol de sostén que promueve el crecimiento *in vitro* tanto en adherencia como en suspensión de los lactosomatotrofos tumorales y que son capaces de generar un efecto mitogénico y estimular la producción hormonal de las mismas. Sin embargo, en presencia del medio condicionado (MC) de las células GH3, se reduce su capacidad de producir mediadores como VEGF y TNF- α , sugiriendo que la presencia de la célula tumoral afecta a su vez el comportamiento de la CFE. El modelo *in vivo* permitió demostrar que si bien la presencia de CFE inicialmente acelera la aparición de los tumores, retarda el crecimiento de los mismos durante el esquema y reduce la hemorragia intratumoral característica de los tumores GH3. Los mecanismos por los cuales la presencia de CFE podría mediar este efecto incluyen un aumento en la irrigación del tumor, una disminución de la relación VEGF/bFGF y la normalización de la vasculatura intratumoral como así también la deposición de componentes de la matriz extracelular (MEC).

Nuestros resultados proponen a las CFE como un importante regulador tanto del comportamiento de las células tumorales como del microambiente tumoral, cuya función podría ser determinante en la respuesta a las terapias empleadas en la actualidad para tratar a los pitNETs productores de PRL y GH. A su vez, profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares por los que regulan el comportamiento de estos tumores podría permitir el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos para estas neoplasias.

Palabras clave: Tumores hipofisarios, Células folículo-estrelladas, Microambiente tumoral

Abstract

Follicle-stellate cells (FSCs) are a non-endocrine cell population of the adenohypophysis, characterized by their star-shaped phenotype and long cytoplasmic extensions that create a homotypic network with the ability to interact with endocrine cells. It has been reported that they interact with endocrine cells both through the paracrine secretion of several growth factors and cytokines, as well as through cell-cell interaction via GAP junctions, positioning themselves as a key regulator of the gland function. However, their role in both physiological and pathological conditions has not been fully elucidated.

With the aim of contributing to the understanding of the role of this population in pitNETs and evaluating its therapeutic potential for cases that are resistant to conventional therapies, we studied their expression in murine models of prolactinoma and delved into the underlying molecular mechanisms of the lactosomatotrope-FSC interaction by culturing tumoral lactosomatotroph GH3 and folliculostellate TtT/GF cell lines *in vitro* as well as *in vivo* in a co-injection model using immunodeficient mice.

The results obtained in this thesis work demonstrate that FSCs play a supportive role that promotes tumoral lactosomatotroph growth *in vitro* when cultured both in adherence as well as in suspension, are capable of generating a mitogenic effect and of stimulating their hormone production. However, when FSCs are in the presence of conditioned media (CM) from GH3 cells, their ability to produce mediators such as VEGF and TNF- α is reduced, suggesting that the presence of tumor cells affects the behavior of FSCs as well. The *in vivo* model allowed us to demonstrate that while the presence of FSCs initially accelerates tumor appearance, it delays their growth during the scheme and reduces the intratumoral hemorrhage characteristic of GH3 tumors. Mechanisms by which the presence of FSCs could mediate this effect include an increase in tumor irrigation, a decrease in the VEGF/bFGF ratio, the normalization of intratumoral vasculature as well as the deposition of extracellular matrix (ECM) components.

Our results suggest FSCs as an important regulator of both tumor cell behavior and tumor microenvironment, whose function could be decisive in the response to therapies currently used to treat PRL- and GH-producing pitNETs. Furthermore, delving into the understanding of the molecular mechanisms by which they regulate the behavior of these tumors could allow the development of new therapeutic targets for these neoplasms.

Key words: Pituitary Tumors, Folliculostellate Cells, Tumor Microenvironment

CRISTINA
Carolina

Digitally
signed by
CRISTINA
Carolina

Date:
2024.04.08
10:31:39 -
0300