



## SESIÓN 24

### EL PAPEL DE LA AIP EN LA HIPÓFISIS (Y OTROS ÓRGANOS) Y OPIOIDES EN EL SISTEMA ENDOCRINO

Una de las últimas sesiones antes de la conferencia de clausura ha sido *Actualidad en Neuroendocrinología*, moderada por Mónica Marazuela Azpíroz, jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario La Princesa (Madrid) y Clara Álvarez Villamarín, investigadora del Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas de la Universidad de Santiago (CIMUS) y líder del grupo Neoplasia y Diferenciación Endocrina del Instituto de Investigación Sanitaria de esa ciudad (IDIS). Como ponentes: Márta Korbonits, profesora de Endocrinología y Metabolismo y subdirectora del Instituto de Investigación William Harvey en Barts and The London School of Medicine and Dentistry de la Universidad Queen Mary de Londres, con la charla *AIP, a multifunctional protein, role in the pituitary and other organs*; y María Chiara Zatelli, especialista en la Sección de Endocrinología, Geriatría y Medicina Interna del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Ferrara (Italia), con la ponencia *Opioids and the endocrine system*.

La doctora Korbonits ha centrado su charla en la proteína interactiva o moduladora de la actividad del receptor de aril hidrocarburos (AIP), una proteína chaperona conservada y de expresión ubicua. Se sabe desde hace casi dos décadas que las mutaciones heterocigóticas con pérdida de función en el gen AIP predisponen a los adenomas hipofisarios de inicio en la infancia, pero hasta hace recientemente no se había explicado por qué solo afectaba a la hipófisis. AIP interactúa con muchas proteínas, una de las cuales se identificó como RET. En este punto, Korbonits ha mencionado a una de las moderadoras, Clara Álvarez, indicando que es experta en el papel de RET en la pituitaria. RET se coexpresa en somatotropos con PIT1 e induce apoptosis cuando RET no se une a su ligando.

La profesora Korbonits ha hablado de un estudio realizado en colaboración con Clara Álvarez en el que han demostrado que en la membrana plasmática, AIP es necesaria para formar un complejo con RET monomérico intracelular, caspasa-3 y PKC delta, lo que resulta en la activación de la vía de apoptosis PIT1/CDKN2A-ARF/p53. La deficiencia de AIP bloquea la activación de RET/caspasa-3/PKC delta, impidiendo la acumulación de PIT1 y la apoptosis. “Hemos demostrado este mecanismo mediante estudios *in vitro* e *in vivo*. Nuestros hallazgos explican el mecanismo tisular específico de los somatotropomas inducidos por AIP y proporcionan un mecanismo tumorigénico previamente desconocido, lo que abre nuevas vías de tratamiento para los tumores relacionados con AIP”.

Sin embargo, la AIP parece tener efectos importantes también en otros órganos. La pérdida bialélica del gen AIP provoca letalidad embrionaria (ratón) o larvaria (mosca de la fruta, *C. elegans*); por lo tanto, “nos sorprendió identificar niños de diferentes familias nacidos con variantes bialélicas deletéreas de AIP”, ha indicado Korbonits. Los pacientes identificados presentan un trastorno metabólico multisistémico grave caracterizado por retraso del crecimiento tras el nacimiento. Algunos de ellos fallecieron antes de cumplir un año principalmente debido a un retraso en el crecimiento y, en última instancia, a una insuficiencia cardíaca. Los pacientes presentan hipertermia no infecciosa, hipercalcemia, hipercalciuria con nefrocalcinosis, diarrea crónica, taquicardia, hipertensión y retraso en el desarrollo.



“Utilizando fibroblastos dérmicos derivados de pacientes y fibroblastos embrionarios de ratón con AIP inactivado, hemos descubierto que la AIP es necesaria para mantener la actividad del proteasoma, la inducción de la autofagia, la función lisosómica y la homeostasis metabólica”, ha resaltado la profesora de la Universidad Queen Mary de Londres. El pez cebra con AIP inactivado resume el fenotipo grave de los niños: desarrollan cardiomegalia y mueren tras la depleción vitelina, momento en el que la autofagia es necesaria para que las células se adapten a los períodos de inanición. “Nuestros resultados demuestran que la AIP desempeña un papel crucial en el inicio de la autofagia para mantener la proteostasis en respuesta a la privación de nutrientes durante períodos de alta demanda metabólica”.

Korbonits ha concluido: “En resumen, hemos descubierto un nuevo trastorno pediátrico complejo y hemos intentado establecer los mecanismos moleculares que contribuyen al fenotipo grave observado en estos niños”.

Por su parte, la doctora Zatelli ha comenzado explicando que los fármacos que contienen opioides se emplean en la práctica clínica en todo el mundo para tratar el dolor crónico y con fines anestesiológicos (es decir, para anestesia local o general). Su uso recreativo está en aumento, lo que supone una importante carga social para el tratamiento, la desintoxicación y la rehabilitación de los sujetos adictos.

Entre los aspectos a considerar en estos sujetos, es muy importante el impacto del uso/abuso de opioides en el sistema endocrino. “De hecho, el sistema hipotálamo-hipofisario y el hueso se ven profundamente afectados por estos opioides, con importantes consecuencias clínicas”, ha señalado Zatelli. El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal se inhibe por la administración crónica de opioides, con el consiguiente cuadro clínico de hipogonadismo. Por lo tanto, en los consumidores de opioides son frecuentes la infertilidad, la disminución del deseo y la excitación sexual, el aumento de las tasas de osteoporosis y el riesgo de fracturas, y la reducción de la masa muscular.

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal también se ve afectado negativamente por los opioides, pero la importancia clínica de este efecto inhibidor no está clara. De hecho, la insuficiencia suprarrenal rara vez se diagnostica. Por otro lado, siempre se debe considerar la dosis de glucocorticoides de estrés en estos pacientes para protegerlos de una crisis suprarrenal.

Zatelli ha apuntado que los opioides tienen efectos controvertidos sobre el eje somatotrópico, que se estimula tras la administración aguda, pero se inhibe durante el uso prolongado de opioides. “No existe consenso sobre si la terapia de reemplazo puede ser necesaria o beneficiosa, especialmente en pacientes oncológicos, donde las desventajas pueden superar los beneficios”. La administración aguda y crónica de opioides provoca hiperprolactinemia, pero tampoco en esto hay consenso sobre el tratamiento. La especialista ha agregado que se pueden introducir agonistas dopamínergicos en pacientes sintomáticos, a quienes también se les podría ofrecer terapia de reemplazo gonadal, según sus condiciones y deseos.

“Los estudios que investigan la influencia de los opioides en la función tiroidea han arrojado resultados inconsistentes: no hay una indicación clara para investigar la función tiroidea en ausencia de otros factores de riesgo. Se ha investigado la secreción de vasopresina arginina, pero los estudios no han proporcionado indicaciones claras”, ha subrayado la especialista de la Universidad de Ferrara.

En cuanto a la secreción de oxitocina, Zatelli ha señalado que existe evidencia de que las mujeres embarazadas que reciben analgesia opioide tienen un parto más prolongado y una



mayor necesidad de oxitocina en comparación con aquellas que no los reciben. Además, un estudio aleatorizado doble ciego en sujetos con dependencia a la heroína mostró que el tratamiento agudo con oxitocina redujo el ansia y los síntomas de abstinencia, lo que sugiere un papel beneficioso de la oxitocina en mujeres adictas.

Zatelli ha concluido indicando que el consumo de opioides afecta negativamente la homeostasis y el metabolismo óseos, lo que conlleva una reducción de la densidad mineral ósea y un mayor riesgo de fractura. “Hasta la fecha, no se han abordado muchos aspectos sobre los efectos y las consecuencias clínicas de los opioides en el sistema endocrino. Por lo tanto, se necesitan más estudios para mejorar la atención a las personas que consumen o abusan de opioides en todo el mundo”.