



Artículo de revisión

Proteína moduladora de la actividad del receptor de aril hidrocarburos (AIP): genética, bioquímica e impacto clínico

Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP): genetics, biochemistry and clinical impact

Andrés Flórez MD^a
William Rojas MD^b
Carlos Reverend L. MSc Bsc^c
Lilian Torres-Tobar MSc^c
Gloria Quintero MD^d

^aMedicina Interna, Endocrinología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^bServicio de Endocrinología, Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^cGrupo de Ciencias Básicas en Salud. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^dMedicina Interna. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

El gen *AIP* (proteína moduladora de la actividad del receptor de aril hidrocarburos) se localiza en la región 11q13.2 y codifica para una proteína de 330 aminoácidos que interactúa con el factor de transcripción AhR (receptor para aril hidrocarburos). Las mutaciones en este gen se han asociado con adenomas pituitarios aislados de tipo familiar (APAF). Se caracterizan por una presentación temprana (alrededor de 20 años), por lo regular producen hormona de crecimiento y/o prolactina, tienen un comportamiento clínico agresivo y poca respuesta a análogos de somatostatina.

Palabras clave: proteína moduladora de la actividad del receptor de aril hidrocarburos; neoplasias hipofisarias; enfermedades de la hipófisis; acromegalia; gigantismo.

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: febrero 11 de 2019
Fecha aceptado: octubre 28 de 2019

Autor para correspondencia:
Dr. Andrés Flórez
andresflores25@hotmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217273.888

ABSTRACT

The AIP gene (aryl hydrocarbon receptor interacting protein) is located on chromosome 11q13.2 and encodes a 330 amino acid protein which interacts with the aryl hydrocarbon receptor (AHR) transcription factor. Mutations in the AIP gene have been associated with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). They characterize by an early-onset (around the age of 20 years old) and for being aggressive, growth hormone and/or prolactin-secreting tumors, with poor response to somatostatin analogues.

Key words: aryl hydrocarbon receptor interacting protein; pituitary neoplasia; pituitary diseases; acromegaly; gigantism

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El gen *AIP* (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) codifica para una proteína que interactúa con el factor de transcripción receptor para aril hidrocarburos (AhR). En 2006 se identificaron las primeras mutaciones en línea germinal de pacientes con predisposición a desarrollar APAF,¹ sin embargo solo 30% de los APAF están asociados con mutaciones del gen *AIP* y se caracterizan por inicio temprano (alrededor de 20 años), presencia de adenomas pituitarios (APs) generalmente productores de hormona de crecimiento y/o prolactina, comportamiento clínico agresivo, poca respuesta a análogos de somatostatina y con múltiples intervenciones quirúrgicas.² En este documento se realiza una descripción del gen *AIP*, la proteína *AIP* y el impacto clínico de las mutaciones del gen *AIP*.

El gen AIP

En los estudios realizados en 1990 a una familia con varias personas que padecían acromegalia se identificó un desequilibrio de ligamiento entre los microsatélites D11S956 y D11S257 ubicados en el cromosoma 11q13, región del gen *MEN1* ubicado en 11q13 que se había asociado con somatotropinomas esporádicos. Posteriormente en una familia finlandesa con adenoma pituitario aunque no se identificaron mutaciones en el gen *MEN1*, se logró relacionar

con la región 11q13.2, en donde se ubica el locus del gen *AIP* (OMIM: 605555).^{3,4} Estos hallazgos permitieron separar los adenomas familiares del gen *MEN1*.³

El gen *AIP* tiene un tamaño de 8.080 pares de bases, contiene 7 exones (3 de ellos con variantes de secuencia denominados como a, b,c para los exones 1, 3 y 5) (**figura 1a**), da origen a un transcritto primario (ARN) que tiene 5 alternativas de *splicing*: corte de intrones y empalme de exones (**figura 1b**) con al menos 2 exones en cada una, sin embargo aunque se han reportado 4 isoformas del péptido, a la fecha tan solo se ha aceptado un único péptido funcional.⁵

Las mutaciones en este gen se asocian con inestabilidad del AhR,^{3,6} favoreciendo su degradación mediada por el sistema ubiquitina proteosoma⁷ y/o alterando su actividad transcripcional,⁸ con disminución de la actividad y señalización de la subunidad G α i de receptores asociados con proteínas G triméricas,⁹ menor actividad y bajos niveles de fosfodiesterasa PDE4A5.¹⁰

Hasta el momento se han reportado en la literatura 20 variantes patogénicas y 50 probablemente patogénicas del gen *AIP* (ClinVar diciembre 2018). Todas las mutaciones se describen en líneas germinales.³ La penetrancia se encuentra entre (20 a 66%)³ y la expresividad es variable.

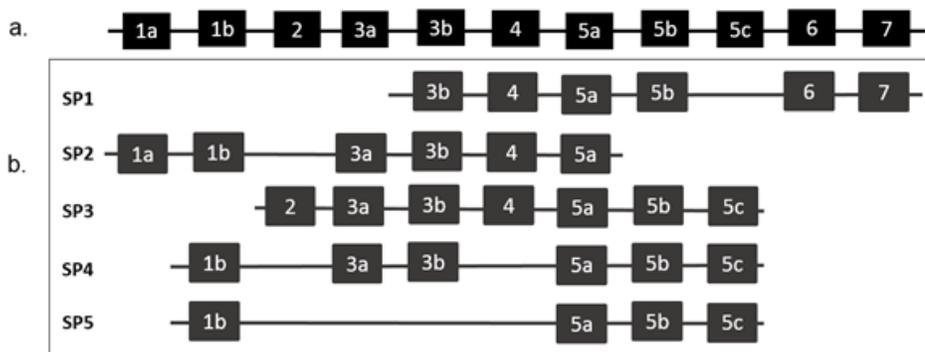


Figura 1. Gen *AIP* y transcritos, (a) gen *AIP*, (b) ARN (splicing alternativo). Fuente: los autores.

La proteína AIP

La proteína AIP en humanos tienen un tamaño de 330 aminoácidos, un peso molecular de 37636 Da,⁵ es altamente conservada, 100% idéntica a la de los chimpancés y 94% a la de los ratones.¹¹ Es posible que el alto grado de conservación se deba a que el gen se localiza en una región completa muy conservada, en donde se encuentran otros genes fundamentales para la vida, cuyas alteraciones se encuentran asociadas con defectos en el desarrollo cardiaco o el mantenimiento de la eritropoyesis.^{3,11} La AIP se expresa en todo el organismo, aunque es mayor en el sistema cardiovascular, cerebro, cerebelo, diafragma, riñón, lengua y testículos.³ En la hipófisis normal hay predominio de la expresión en células somatotropas y lactotropas,¹² en especial en las vesículas secretoras de hormona de crecimiento (HC) y prolactina (PRL).¹² Se desconoce hasta el momento su función en la hipófisis. Se ha detectado una alta expresión en adenomas hipofisarios no funcionantes y en corticotropinomas no relacionados con las vesículas de secreción.⁶

En 1996 la proteína AIP se asoció con la proteína X del virus de la hepatitis B (XAP 2), en 1997 se definió como activadora del receptor de aril hidrocarburos 9 (ARA 9) y en 2006 se reconoció como proteína de unión a tacrolimus (FK506) 37 (FKB37).¹¹

Desde el punto de vista estructural la AIP posee en la región N-terminal un dominio semejante a peptidil prolil isomerasa, al igual que las inmunofilinas como la FKBP52, que les permite unirse a medicamentos inmunosupresores (p.ej. ciclosporina).³ Sin embargo, la AIP no funciona como las inmunofilinas pues tiene una baja homología con ellas, lo cual le confiere baja afinidad por los inmunosupresores y carece de actividad enzimática.¹¹

El dominio N-terminal de la AIP está comprometido en dar estabilidad al complejo AIP-AhR-Hsp90 y es esencial en la regulación subcelular del receptor de aril hidrocarburos (AhR). El dominio C-terminal de AIP está conformado por tres dominios TPR (repeticiones tetra trico péptidos) que median la interacción proteína-proteína y una hélice α -7 final.⁶ Los dominios TPR son secuencias que forman dos α -hélices con una estructura anfipática antiparalela (hidrofílica e hidrofóbica), estos dominios permiten las interacciones homofílicas inter e intra moleculares con proteínas como FKBP51, AIP1 y proteínas de choque térmico (Hsp70/Hsp90)¹¹, que son fundamentales para su función. El dominio TPR1 comprende los aminoácidos 179-212, TPR2 los aminoácidos 231-264, TPR3 los aminoácidos 265-298 y la hélice α -7 final aminoácidos 300-330. (13) El dominio TPR3 es la región más importante dada su interacción con la proteína hsp90.¹³

Interacciones destacadas de AIP

El complejo AhR-Hsp90-AIP (**figura 2**) tiene una relación 1:2:1.¹¹ El AhR es una proteína hélice-asa-hélice (HLH), que pertenece a la familia de reguladores

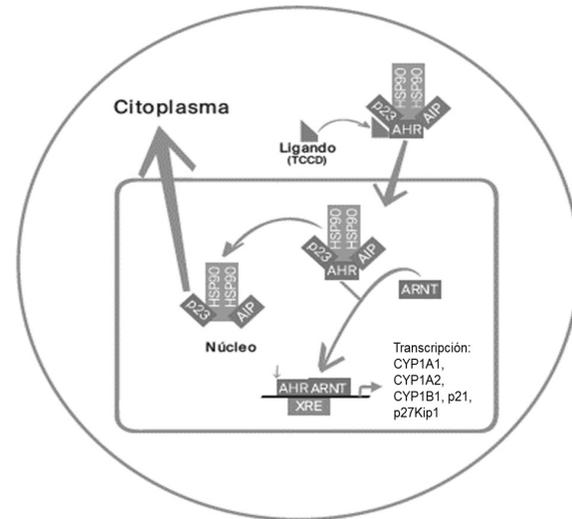


Figura 2. Tipos de capacidades encontradas. Fuente: los autores.

transcripcionales (bHLH)/Per-ARNT-SIM (PAS). El dominio PAS debe su nombre a la letra inicial de tres proteínas en las que se encuentra: Per-proteína del periodo circadiano, ARNT-proteína translocadora del receptor nuclear de aril hidrocarburos (Ah) y SIM-proteína *single-minded* que regula el desarrollo del sistema nervioso central de la *Drosophila*. El AhR ubicado en el citoplasma se une a dos moléculas de hsp90 lo cual convierte en competente el dominio de unión a ligandos del AhR, a las proteínas co-chaperonas p23 o proteína tumoral controlada transcripcionalmente que no es esencial para favorecer el transporte al núcleo celular y AIP.¹¹ La unión de AhR con AIP ocurre entre los aminoácidos 380 a 419 no polares o hidrofóbicos del AhR y la hélice t-7 de AIP; esta región de la AIP también puede interactuar con hsp90. Se requiere integridad de los últimos 5 aminoácidos C-terminales de la AIP para su interacción con el AhR. La hsp90 en sus aminoácidos 629 a 732 se une a la AIP a través de sus dominios TPR y en sus aminoácidos 272 a 617 se une al AhR.^{8,11}

Existen diversos conceptos acerca del efecto de la proteína AIP en la función del AhR, así por ejemplo, se ha considerado que su principal acción es proteger a AhR de la degradación proteosómica mediada por ubiquitinas.⁷ El aumento en la expresión del AhR y el ARNT, varía según el tejido, estímulo o inhibición de la actividad transcripcional y los niveles de expresión del AhR.^{3,11}

El más potente ligando para el AhR es la dioxina (TCDD: 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxin), pero más de 400 compuestos exógenos actúan como ligandos, muchos de los cuales son disruptores endocrinos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (formados por combustión incompleta de combustibles fósiles: cigarrillo y bisfenoles).¹⁴ Otros son productos del metabolismo del triptófano y AMPc.¹¹ Posterior a la unión con su ligando, el AhR presenta un cambio conformacional que le permite

el paso al interior del núcleo celular, donde forma un heterodímero con el traslocador nuclear del receptor de aril hidrocarburos 1 (ARNT), también conocido como factor inducible por hipoxia 1 β (HIF1 β), en este momento la proteína AIP se disocia y el complejo AhR-ARNT se une a elementos de respuesta a xenobióticos (XREs) o de respuesta inducible por dioxina,¹⁵ causando la activación de varios genes, tales como citocromos p450 (CYP1A1, CYP1A2 122 y CYP1B1).

Por otro lado, favorece la translocación de la proteína del retinoblastoma (RB1) y formando un complejo con esta (AhR-RB) funciona como correpressor del ciclo celular entre G1 y S, aumentando la expresión de inhibidores del ciclo celular como p21 y p27Kip1 (inhibidores de complejos ciclina/CDK).¹⁴ El AhR tiene funciones tejido específicas, como regulación de la actividad de receptores nucleares, factores de transcripción, proteínas quinasas, modulación del ciclo celular, inhibición por contacto, adhesión y migración celular.¹⁰

Alguna de las teorías acerca de los efectos antiproliferativos del AhR es la alteración de la función SRY-box 2 (de sus siglas en inglés Sex determining Region Y-box 2), importante para la proliferación de progenitores pituitarios.¹⁴

Se considera que el AhR es una proteína multifuncional, modula la función de otros factores de transcripción tales como el receptor de estrógenos (ER α y ER β) y el de andrógenos (AR).³ Se ha demostrado que inhibe la señalización mediada por ER α .^{3,11} El AhR a través del montaje de un complejo ubiquitina ligasa (CUL4B^{AhR}) promueve la ubiquitinación y degradación proteosómica de ER y AR.¹¹

Las proteínas ARNT y ARNT2 están relacionadas con el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF1 α), activando la transcripción de genes de respuesta a hipoxia.³ Se ha establecido relación entre proteínas ARNT y *single minded* 1 y 2 homólogo (SIM1, SIM2), proteínas importantes para el desarrollo y regulación del eje hipotálamo-hipofisario.³

Interacciones de AIP que pueden estar relacionadas con tumorigénesis

Fosfodiesterasas (PDE): inactivan el AMPc y el GMPc, convirtiéndolos en 5'AMP y 5'GMP respectivamente; la PDE4A5 es la principal enzima encargada de degradar el AMPc. La interacción entre AIP y PDE4A5 ha sido demostrada a través de la α -hélice C-terminal de AIP y el dominio UCR2 (región conservada cadena arriba del extremo amino de la proteína) de la PDE4A5.¹⁰ Esta interacción genera inhibición reversible del 60% de la actividad catalítica de la PDE4A5, en caso de sobreexpresión de AIP.¹⁰ La actividad de las FDE depende de su fosforilación, pues como la AIP no tiene actividad quinasa o fosfatasa, es probable que actúe como una proteína de andamiaje (*scaffold*), favoreciendo la acción de enzimas reguladoras sobre la PDE4A5.¹⁰ El aumento del AMPc se ha asociado con hipertrofia e hiperplasia hipofisaria. En un estudio se evidenció aumento del AMPc en células GH3 (células

de tumores pituitarios de ratas productores de HC y PRL) con supresión de proteínas AIP, sin embargo, se observó disminución de la secreción de HC, probablemente por co-localización subcelular de los gránulos de AIP y HC.¹⁶ Se ha demostrado que el aumento de AMPc, esta relacionado con la generación de somatotropinomas.⁹

La PDE2A tiene la capacidad de hidrolizar AMPc y GMPc, con actividad preferencial sobre este último. Se ha detectado interacción en el dominio GAF-B de la PDE2A (dominio encontrado en fosfodiesterasas de cGMP, adenil ciclasas de anabaena y el activador transcripcional de la enzima formiato hidrogeno liasa) con el dominio TPR de la AIP, pero en este caso la actividad enzimática no está alterada.¹¹ Esta interacción inhibe la translocación nuclear de AhR inducida por dioxina y AMPc y reduce la expresión de genes regulados por AhR.¹⁶

Se ha descrito la asociación de la AIP con varios receptores nucleares. A continuación, se presentan las más importantes:

Receptor de estrógenos α (ER α): la proteína AIP disminuye los niveles del receptor nuclear coactivador 2 (TIF-2), también conocido como NCoA-2. Es una proteína que en los seres humanos está codificada por el gen NCOA2, también denominada como proteína 1, que interactúa con los receptores de glucocorticoides (GRIP1), coactivador 2 de receptores de esteroides (SRC-2) o mediadores transcripcionales/factor 2 intermediario (TIF2) y coactivador del ER α . Esto podría disminuir el crecimiento tumoral mediado por estrógenos.¹¹

Receptor de glucocorticoides (GR): esta interacción ocurre a través de la hsp90. La proteína AIP tiene un efecto inhibitorio en la señalización del GR, disminuyendo su efecto transcripcional.¹⁵

Receptor activador de la proliferación del peroxisoma α (PPAR α): la proteína AIP forma complejos con el PPAR α y la hsp90. Esto genera inhibición débil de la actividad transcripcional del PPAR α .^{3,15} *Receptores de hormonas tiroideas β 1*: el receptor TR β 1 se encarga de inhibir la transcripción de TRH dependiente de T3 y estimular la transcripción de TRH independiente de T3. La AIP se relaciona con TR β 1 independiente de T3 y es importante para estimular la transcripción de TRH.¹¹ Sin embargo, no se han descrito alteraciones específicas del eje tiroideo en pacientes con mutaciones del gen AIP.¹⁵

Receptores transmembrana

Receptor (RET) reorganizado durante la transfección: el gen RET codifica para un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa, importante para el desarrollo y supervivencia celular, en especial de células epiteliales, neuronales y neuroendocrinas. La región 707-999 del RET (pro-apoptótica) tiene interacción con AIP.^{3,11} esto afecta la unión de AIP con survivina, que se encarga de inhibir la apoptosis a través de inactivación de las caspasas e interviene en el control de la división celular.¹² La interacción AIP-survivalina-Hsp90 estabiliza la survivina evitando su

IMPACTO CLÍNICO

degradación proteosómica,¹¹ no es claro si este es uno de los efectos oncosupresores del AIP, dado que en algunas mutaciones de este gen la unión RET-AIP se encuentra conservada.¹⁵

Receptor para el factor crecimiento epidérmico (EGFR): Se ha podido establecer la relación existente entre EGFR y AIP.¹¹ El AhR podría regular la expresión del factor de crecimiento transformante α (TGF α), ligando del EGFR.³ Se ha descrito activación del receptor EGF (factor de crecimiento epidérmico), estimulando la señalización mediada por ERK1/2.³ Todos estos mecanismos están asociados con proliferación, supervivencia, adhesión, migración y diferenciación celular. Los ratones heterocigotos (AIP+/-) en los cuales se generó una proteína AIP truncada, desarrollaron APs, en especial somatotropinomas (88%), con una penetrancia completa.¹⁷ Los estudios realizados en APs humanos y de ratones, no han identificado que la tumorigénesis esté mediada por alteraciones en las vías de señalización relacionadas con ERK α o HIF1 α .³

Proteínas G: en ratones “knockout” para la AIP, se ha encontrado disminución de la señalización G α i en especial G α i2 y G α i3, elevando la concentración de AMPc.⁹ La proteína AIP se une a G α i3 y G α q, así la señalización medida por G α i3 es importante para regular la concentración de AMPc, además G α i3 induce la ubiquitilación de ARNT independiente de ligando y genera cambios estructurales que impiden su unión al AhR.³ G α q también ejerce un efecto inhibitorio del AhR.¹¹

Proteínas virales: la proteína X del virus de hepatitis B activa la transcripción de varios genes una vez interactúa con factores nucleares, se ha demostrado que la sobreexpresión de AIP inhibe la actividad de la proteína X.¹⁵ La AIP interactúa con el antígeno nuclear-3 del Epstein Barr, esta vía puede estar relacionada con transformación celular inducida por el virus.³

Otras interacciones

AIP-Hsc70: la AIP se une con alta afinidad con la proteína Hsc70, miembro de la familia hsp70. La Hsc70 es una co-chaperona, relacionada con el plegamiento, maduración y ensamblaje de proteínas, por su acción ATPasa, el desmontaje de las vesículas de clatrina durante el transporte de componentes de la membrana a través de la célula y la progresión del ciclo celular.¹⁸ La importación de proteínas mitocondriales como es el caso de la traslocasa de la membrana externa mitocondrial 20 (TOMM20) que es una subunidad del complejo traslocador encargada de esta función.³ La interacción con la AIP permite su adecuado funcionamiento.¹¹

AIP auto-asociación: la proteína AIP puede existir en complejos de al menos dos moléculas a través de los dominios TPR, sin la presencia del AhR o hsp90. Se considera que estos complejos multiméricos funcionan como reservorios de la AIP y así regulan la cantidad disponible de monómeros de AIP que podrían ser incluidos a diferentes complejos.¹¹

Características de las mutaciones: Es probable que la presentación de la enfermedad en los humanos esté condicionada por la presencia de mutaciones en el gen AIP asociadas con variables modificadoras, ya sea endógenas (otras mutaciones moduladoras o represoras) y/o externas (tóxicos medioambientales), no determinadas que favorecen su desarrollo y manifestación.

Se han identificado diferentes tipos de mutaciones que afectan la región C-terminal de la proteína: sin sentido (*nonsense*), con cambio de sentido (*missense*) y en el sitio de empalme de pequeñas deleciones e inserciones (*in-frame o frameshift*).¹⁹ El 50% de las mutaciones son nonsense y¹⁹ frameshift²⁰ y 70% generan una proteína truncada, en estos casos los APs generalmente se presentan a edades más tempranas. También se han descrito mutaciones del promotor y deleciones extensas.^{6,19} Las mutaciones más frecuentes son p.R304X, p.Q14X, p.R271W y p.R304Q (**tabla 1**).⁶ En los otros casos es probable que la proteína tenga un plegamiento inadecuado y sea degradada.⁶ Se debe considerar como parte del estudio del gen completo AIP, analizar regiones exóticas y uniones exón-intrón, incluir el área del promotor y la detección de grandes deleciones.¹⁹

Tabla 1. Mutaciones más frecuentes del gen AIP, efecto sobre el dominio de la proteína y en su función

Gen	Proteína	Dominio	Efecto en la proteína
c.241C > T	p.R81 *	PPlasa-like	No funcional
c.490C > T	p.Q164 *	PPlasa-like-TPR1	No funcional
c.649C > T	p.Q217 *	TPR1-TPR2	No funcional
c.713G > A	p.C238Y	TPR2	Muy inestable, vida media corta
c.742_744delTAC	p.Y248del	TPR2	Sin información
c.811C > T	p.R271W	TPR3	Muy inestable, vida media corta
c.871G > A	p.V291M	TPR3	Muy inestable, vida media corta
c.910C > T	p.R304 *	c-7 α hélice	Muy inestable, vida media corta

Fuente: los autores.

Las mutaciones que afectan los dominios TPR alteran su unión con el AhR, hsp90, PDE4A5 y RET. Si bien no hay una interacción directa entre la AIP y el ARNT, se ha identificado una menor expresión de ARNT en mutaciones del gen AIP, afectando la función transcripcional del AhR.¹⁵ Un estudio reciente indicó que mutaciones en la región N-terminal del AIP pueden afectar la función de la AIP, generando incremento del AMPc en células GH3 y producción de hormona de crecimiento.²¹

Características de la presentación clínica: las mutaciones del gen AIP se han descrito principalmente en APAF: dos o más casos de APs en una misma familia sin síntomas sugestivos de enfermedades sindrómicas como neoplasia

endocrina múltiple tipo 1 o 4, complejo de Carney, síndrome McCune-Albright o asociación APs más paraganglioma/feocromocitoma.²² Se consideran APAF homogéneos cuando se produce solo una hormona hipofisaria o heterogéneos cuando se produce más de una. En la mayoría de los casos de APAF la causa genética es desconocida. Las mutaciones del gen AIP se identifican en 15 a 20% de los APAF homogéneos (50% de los APAF homogéneos somatotropos) y 16.7% de los APAF heterogéneos.^{6,13}

Las manifestaciones clínicas se presentan por lo general en edades tempranas. La mayoría (78%) de los pacientes se diagnostican antes de los 30 años y solo 11.5% entre 30 y 40.³

Los APs se caracterizan por la producción de HC (66%), PR (14.5%), HC y PRL (9.5%), no son funcionantes (6.5%) con adrenocorticotropina (2%) y menos frecuente tirotrópina y gonadotropinas (5%).³ En los pocos casos descritos de APs no funcionantes la inmunohistoquímica por lo regular es positiva para hormona de crecimiento y/o prolactina.⁶ El 40 a 50% se presentan como adenomas somatotropos durante la infancia cursando con gigantismo (36%), cifra superior a los pacientes con APs esporádicos que solo lo presentan en 4% de los casos.²³ La misma mutación en una familia puede caracterizarse por acromegalia e hiperprolactinemia y en otra solo acromegalia.¹³ Hasta el momento, de acuerdo con los datos disponibles, no existe una correlación genotipo-fenotipo en cuanto al tipo de adenoma pituitario o el nivel de penetrancia.¹⁵

Es poco frecuente encontrar mutaciones de este gen en casos esporádicos de APs en población adulta (4%).⁶ En Japón se realizó un estudio para identificar mutAIP en 40 pacientes con acromegalia esporádica, solo se encontró una mutación (V49M).²⁴ En otro estudio multicéntrico de 107 pacientes con APs, no se encontró ningún caso de mutación para este gen.²⁰ Sin embargo, estudios en menores de 30 años con APs esporádicos han encontrado mutAIP en el 17% de los pacientes.²⁵ y hasta en 33% en los menores de 18 años.^{6,25}

Comportamiento tumoral

Las mutaciones en el gen AIP son más frecuentes en macroadenomas (88.5%)²⁶ con un riesgo alto de apoplejía pituitaria en niños (8%).²⁷ En casos de somatotropinomas se ha detectado mayor producción de HC comparada con APs no asociadas con mutAIP.²

Los MutAIP se han asociado con mayor invasividad. En un estudio se evaluó Ki-67, p53 y expresión de AIP en bloques de parafina de 38 pacientes con somatotropinomas y 29 con APs no funcionantes. Los tumores fueron clasificados como invasivos de acuerdo con los criterios radiológicos modificados de Hardy y los de Knops-Steiner, y a los hallazgos intraoperatorios de invasión. En somatotropinomas el marcador tumoral Ki-67 >3% tuvo una sensibilidad de 26%, especificidad 100%, valor predictivo positivo 100% y valor predictivo negativo de 47%. No se observaron diferencias en la expresión de p53 entre APs invasivos y no

invasivos. La expresión baja de AIP tuvo una sensibilidad de 78%, especificidad 80%, valor predictivo positivo 86% y valor predictivo negativo de 71%. La baja expresión de AIP fue asociada con invasividad en somatotropinomas y esta diferencia fue estadísticamente significativa comparada con los otros marcadores.²⁸

Respuesta al tratamiento farmacológico

Cuando se han encontrado mutaciones en el gen AIP, la respuesta al manejo con análogos de somatostatina (ASST) ha sido menor. Daly y col.² reportaron en pacientes diagnosticados con acromegalia (38 con mutAIP vs 164 sin mutAIP) disminución del 40% en los niveles de HC en los pacientes con mutAIP comparado con disminución del 75% de aquellos sin mutAIP, disminución del 47.4% de los niveles de IGF-1 con mutAIP comparado con 56% sin mutAIP y mayor reducción del tamaño tumoral en los que no tenían mutAIP. En un estudio de 50 pacientes con somatotropinomas resistentes a ASST, se identificaron 4 casos (8%) con variantes (2 patogénicas y 2 de significado incierto).²⁹ Esta baja respuesta posiblemente esté asociada con una menor expresión de SSTR2, SSTR3³⁰ y de ZAC1 regulador de la expresión de múltiples genes,¹⁵ así como niveles bajos de proteína G inhibitoria.⁶ Los ASST activan la enzima glicógeno sintasa quinasa 3b (GSK3β), encargada de regular la expresión de genes relacionados con el ciclo celular. Uno de los objetivos de la GSK3β es el factor de transcripción ZAC1, que se encuentra altamente expresado en la hipófisis y es importante para los efectos antiproliferativos de los ASST.³¹ También se ha demostrado menor respuesta a agonistas de la dopamina³ y requerimiento más frecuente de reintervención quirúrgica (22% vs 6% controles).²

Los pacientes con prolactinomas asociados con mutAIP tienen mayor resistencia al tratamiento. La respuesta favorable a la administración de agonistas de dopamina solo se observó en 5 de 12 pacientes con prolactinomas, los 7 restantes requirieron intervención quirúrgica.² No se realizaron estudios para definir si estos resultados están asociados con disminución de la expresión de receptores de dopamina.

Mutaciones del gen AIP y tumores no hipofisarios

Existe poca información acerca de la asociación de mutAIP con tumores no hipofisarios. No se identificaron mutAIP en 44 muestras de cáncer de próstata, 88 de mama y 373 de cáncer colorrectal.^{32,33} Un estudio realizado en 79 tumores de origen endocrino (tiroides, adrenal, paratiroides, paragangliomas, tumores neuroendocrinos) no detectó mutAIP³⁴ y en 93 casos de cáncer de tiroides no familiar tampoco hallaron mutAIP.³⁵ Se han reportado casos de carcinoma adrenocortical en pacientes con acromegalia y mutAIP.³² Los hibernomas (tumores benignos de la grasa parda) se han asociado con variantes simultáneas MEN1 y AIP, ambos genes localizados en el cromosoma 11q13.³⁶

En un estudio de 132 adenomas paratiroides esporádicos se encontró una mutAIP en el exón 6 (c.911G>A) en 2 muestras, esta variante (R304Q) fue identificada en DNA periférico (germinal) y ha sido descrita en APAF, ninguno de estos pacientes presentó APs.³⁷ Hasta el momento no hay una clara asociación de mutAIP con tumores no hipofisarios y son necesarios más estudios con un mayor tiempo de seguimiento.

Recomendaciones de estudio genético y seguimiento

La mayoría de los autores recomiendan secuenciación del gen AIP en los siguientes casos:²³ criterios de APAF, adenoma pituitario diagnosticado antes de los 18 años y macroadenoma diagnosticado en menores de 30.

Cuando se identifica una mutAIP se recomienda estudiar la mutación identificada en todos los miembros de la familia.^{6,23} Aquellas con la mutación que no tengan manifestaciones, deben tener un plan de seguimiento clínico con medición anual de la talla, peso, velocidad de crecimiento y de la función hipofisaria (principalmente IGF-1 y PRL), iniciando desde los 4 años.²³ Se recomienda realizar resonancia nuclear magnética de silla turca comenzando a la edad de 10 años y repetir cada 5 años hasta los 30 si la función hipofisaria y seguimiento clínico permanecen normales.^{6,13} Después de los 30 años el control clínico y paraclínico se puede efectuar cada 2 años.^{6,13} Estas intervenciones permiten un diagnóstico temprano, iniciando en forma oportuna el tratamiento, y limitando las múltiples complicaciones propias de la enfermedad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

SIGLAS UTILIZADAS

AhR: receptor de aril hidrocarburos
 AIP: aryl hydrocarbon receptor-interacting protein
 AMPc: adenosin monofosfato cíclico
 APAF: adenomas pituitarios aislados familiares
 APs: adenomas pituitarios
 AR: receptor de andrógenos
 ARA 9: proteína activadora del receptor de aril hidrocarburos 9
 ARNT: traslocador nuclear del receptor de aril hidrocarburos 1
 ASST: análogos de somatostatina
 CUL4BAhR: complejo ubiquitina ligasa
 EGFR: receptor para el factor crecimiento epidérmico
 ER: receptor de estrógenos
 FDE: fosfodiesterasas
 FKB37: proteína de unión a tacrolimus (FK506)³⁷
 GMPc: guanosin monofosfato cíclico
 GR: receptor glucocorticoides
 GRIP1: proteína 1 que interactúa con los receptores de glucocorticoides
 GSK3β: glicógeno sintasa quinasa 3b

HC: hormona de crecimiento
 HIF1α: factor inducible por hipoxia 1α
 HIF1β: factor inducible por hipoxia 1β
 Hsp: proteínas de choque térmico
 MEN1: neoplasia endocrina múltiple tipo 1
 mutAIP: mutaciones del gen AIP
 p27Kip1: inhibidor quinasa dependiente de ciclina
 PAS: per – proteína del periodo circadiano, ARNT – proteína translocadora del receptor nuclear Ah, SIM – proteína single-minded
 PDE4A5: fosfodiesterasa 4A5
 PPARα: receptor activador de la proliferación del peroxisoma
 PRL: prolactina
 RB1: proteína de retinoblastoma
 SIM 1 y 2: single minded homolog 1 y 2
 SRC-2: coactivador 2 de receptores de esteroides
 SRY-box 2: Sex determining Region Y-box 2
 TCDD: 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxin
 TGFα: factor de crecimiento transformante α
 TIF-2: receptor nuclear coactivador 2
 TOMM20: traslocasa de la membrana externa mitocondrial 20
 TPR: repeticiones tetratricopéptidas
 TRβ1: receptores de hormonas tiroideas β1
 XAP 2: proteína X del virus de la hepatitis B
 XREs: elementos de respuesta a xenobiótico

REFERENCIAS

1. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science*. 2006;312(5777):1228-30. doi: 10.1126/science.1126100
2. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):E373-83. doi: 10.1210/jc.2009-2556
3. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev*. 2013;34(2):239-77. doi: 10.1210/er.2012-1013
4. AIP Gene (Protein Coding). ArylHydrocarbon Receptor Interacting Protein [Internet]. The GeneCards human gene database; [citado 2019 enero]; Recuperado de: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AIP>
5. Exon Structure for AIP [Internet]. GeneLoc Genome Locator; [citado 2019 enero]; Recuperado de: https://genecards.weizmann.ac.il/geneloc-bin/exon_struct.pl?disp_name=AIP&chr_nr=11..
6. Gadelha MR, Trivellin G, Hernández Ramírez LC, Korbonits M. Genetics of pituitary adenomas. *Front Horm Res*. 2013;41:111-40. doi: 10.1159/000345673
7. Hernández-Ramírez LC, Martucci F, Morgan RM, Trivellin G,

- Tilley D, Ramos-Guajardo N, et al. Rapid Proteasomal Degradation of Mutant Proteins Is the Primary Mechanism Leading to Tumorigenesis in Patients With Missense AIP Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3144-54. doi: 10.1210/jc.2016-1307
8. Lecoq AL, Viengchareun S, Hage M, Bouligand J, Young J, Boutron A, et al. AIP mutations impair AhR signaling in pituitary adenoma patients fibroblasts and in GH3 cells. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(5):433-43. doi: 10.1530/ERC-16-0041
 9. Tuominen I, Heliövaara E, Raitila A, Rautiainen MR, Mehine M, Katainen R, et al. AIP inactivation leads to pituitary tumorigenesis through defective G i-cAMP signaling. *Oncogene.* 2015;34(9):1174-84. doi: 10.1038/onc.2014.50
 10. Hernández-Ramírez LC, Trivellin G, Stratakis CA. Role of Phosphodiesterases on the Function of Aryl Hydrocarbon Receptor-Interacting Protein (AIP) in the Pituitary Gland and on the Evaluation of AIP Gene Variants. *Horm Metab Res.* 2017;49(4):286-95. doi: 10.1055/s-0043-104700
 11. Trivellin G, Korbonits M. AIP and its interacting partners. *J Endocrinol.* 2011;210(2):137-55. doi: 10.1530/JOE-11-0054
 12. Lloyd C, Grossman A. The AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) gene and its relation to the pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocrine.* 2014;46(3):387-96. doi: 10.1007/s12020-013-0125-6
 13. Fajardo-Montañana C, Daly AF, Riesgo-Suárez P, Gómez-Vela J, Tichomirowa MA, Camara-Gómez R, et al. [AIP mutations in familial and sporadic pituitary adenomas: local experience and review of the literature]. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(7):369-77. doi: 10.1016/S1575-0922(09)72456-8
 14. Cannavo S, Trimarchi F, Ferrau F. Acromegaly, genetic variants of the aryl hydrocarbon receptor pathway and environmental burden. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;457:81-8. doi: 10.1016/j.mce.2016.12.019
 15. Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(7):419-27. doi: 10.1016/j.tem.2010.02.007
 16. Formosa R, Xuereb-Anastasi A, Vassallo J. Aip regulates cAMP signalling and GH secretion in GH3 cells. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(4):495-505. doi: 10.1530/ERC-13-0043
 17. Raitila A, Lehtonen HJ, Arola J, Heliövaara E, Ahlsten M, Georgitsi M, et al. Mice with inactivation of aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (Aip) display complete penetrance of pituitary adenomas with aberrant ARNT expression. *Am J Pathol.* 2010;177(4):1969-76. doi: 10.2353/ajpath.2010.100138
 18. Goldfarb SB, Kashlan OB, Watkins JN, Suaud L, Yan W, Kleyman TR, et al. Differential effects of Hsc70 and Hsp70 on the intracellular trafficking and functional expression of epithelial sodium channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(15):5817-22. doi: 10.1073/pnas.0507903103
 19. Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat.* 2010;31(8):950-60. doi: 10.1002/humu.21292
 20. Barlier A, Vanbellinghen JF, Daly AF, Silvy M, Jaffrain-Rea ML, Trouillas J, et al. Mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene are not highly prevalent among subjects with sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1952-5. doi: 10.1210/jc.2006-2702
 21. Formosa R, Vassallo J. Aryl Hydrocarbon Receptor-Interacting Protein (AIP) N-Terminus Gene Mutations Identified in Pituitary Adenoma Patients Alter Protein Stability and Function. *Horm Cancer.* 2017;8(3):174-84. doi: 10.1007/s12672-017-0288-3
 22. Rostomyan L, Potorac I, Beckers P, Daly AF, Beckers A. AIP mutations and gigantism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2017;78(2):123-30. doi: 10.1016/j.ando.2017.04.012
 23. Korbonits M, Storr H, Kumar AV. Familial pituitary adenomas - who should be tested for AIP mutations? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(3):351-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04445.x
 24. Iwata T, Yamada S, Mizusawa N, Golam HM, Sano T, Yoshimoto K. The aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene is rarely mutated in sporadic GH-secreting adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(4):499-502. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02758.x
 25. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ronchi C, Yaneva M, et al. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(4):509-15. doi: 10.1530/EJE-11-0304
 26. Daly AF, Vanbellinghen JF, Khoo SK, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, Guitelman MA, et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1891-6. doi: 10.1210/jc.2006-2513
 27. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):10-21. doi: 10.1007/s11102-017-0789-7
 28. Kasuki Jomori de Pinho L, Vieira Neto L, Arondi Wildemberg LE, Gasparetto EL, Marcondes J, de Almeida Nunes B, et al. Low aryl hydrocarbon receptor-interacting protein expression is a better marker of invasiveness in somatotropinomas than Ki-67 and p53. *Neuroendocrinology.* 2011;94(1):39-48. doi: 10.1159/000322787
 29. Oriola J, Lucas T, Halperin I, Mora M, Perales MJ, Alvarez-Escolá C, et al. Germline mutations of AIP gene in somatotropinomas resistant to somatostatin analogues. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(1):9-13. doi: 10.1530/EJE-12-0457
 30. Ibáñez-Costa A, Korbonits M. AIP and the somatostatin system in pituitary tumours. *J Endocrinol.* 2017;235(3):R101-R116. doi: 10.1530/JOE-17-0254
 31. Chahal HS, Trivellin G, Leontiou CA, Albani N, Fowkes RC, Tahir A, et al. Somatostatin analogs modulate AIP in somatotroph adenomas: the role of the ZAC1 pathway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):E1411-20. doi: 10.1210/jc.2012-1111

32. Tong A, Jiang J, Wang F, Li C, Zhang Y, Wu X. Pure androgen-producing adrenal tumor: clinical features and pathogenesis. *Endocr Pract.* 2017;23(4):399-407. doi: 10.4158/EP161580.OR
33. Georgitsi M, Karhu A, Winqvist R, Visakorpi T, Waltering K, Vahteristo P, et al. Mutation analysis of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene in colorectal, breast, and prostate cancers. *Br J Cancer.* 2007;96(2):352-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6603573
34. Raitila A, Georgitsi M, Karhu A, Tuppurainen K, Mäkinen MJ, Birkenkamp-Demtröder K, et al. No evidence of somatic aryl hydrocarbon receptor interacting protein mutations in sporadic endocrine neoplasia. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(3):901-6. doi: 10.1677/ERC-07-0025
35. Raitila A, Georgitsi M, Bonora E, Vargiolu M, Tuppurainen K, Mäkinen MJ, et al. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein mutations seem not to associate with familial non-medullary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(5):426-9. doi: 10.1007/BF03346480
36. Magnusson L, Hansen N, Saba KH, Nilsson J, Fioretos T, Rissler P, et al. Loss of the tumour suppressor gene AIP mediates the browning of human brown fat tumours. *J Pathol.* 2017;243(2):160-4. doi: 10.1002/path.4945
37. Pardi E, Marocci C, Borsari S, Saponaro F, Torregrossa L, Tancredi M, et al. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations occur rarely in sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2800-10. doi: 10.1210/jc.2012-4029

