Principios generales de embriología hipofisaria y manifestaciones clínicas de las alteraciones en su desarrollo

General principles in pituitary embryology and clinical manifestations in its development

CLAUDIA RAMÍREZ-RENTERÍA* Y MOISÉS MERCADO

Unidad de Investigación en Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

RESUMEN

La glándula hipófisis tiene múltiples líneas celulares, cuya función debe ser regulada de manera precisa para controlar las complejas actividades neuroendocrinas. Los avances científicos han permitido estudiar mejor su desarrollo y las patologías derivadas de las alteraciones en su embriogénesis. Algunos genes (p. ej., *BMP*, *FGF*, *Lhx*, etc.) se relacionan con la morfogénesis de todo el organismo y sus funciones son similares en diversos modelos animales. Otros genes, como *Pit-1*, y algunas proteínas de homeodominio se expresan de manera regional para dar una diferenciación terminal a las líneas celulares, mientras que otros factores hormonales y genes locales tardíos modelan el fenotipo final de cada célula. Estos conocimientos han permitido dilucidar los orígenes de algunos casos de hipopituitarismo y tumores hipofisarios en humanos. En esta revisión se hace un recorrido general sobre los principales genes involucrados en el proceso, de manera que residentes y especialistas que no están en contacto cotidiano con pacientes afectados por estas patologías cuenten con una recapitulación básica para entender textos más profundos sobre el tema.

Palabras clave: Embriología. Hipófisis. Revisión.

ABSTRACT

The pituitary gland is constituted by several cell lines whose function must be carefully regulated in order to guarantee that all the complex neuroendocrine activities are controlled. Recent scientific advances allow us to study the development and pathologies derived from an altered pituitary embryogenesis. Some of these genes (e.g., *BMP*, *FGF*, *Lhx*, etc.) are related to the morphogenesis of the whole body and are expressed with similar patterns among other species and animal models. Other genes, such as *Pit-1*, and homeodomain proteins are expressed regionally to generate specific cell lines, while hormonal factors and genes are activated locally to generate the final phenotype of the cell. Current knowledge allows us to study the origins of human hypopituitarism and tumorigenesis. This review covers the basic principles and most common genes mentioned in the literature so that residents and attending physicians that are not usually in contact with patients affected by this pathology can learn basic information before reading more specific texts.

Key words: Embryology. Pituitary. Review.

Correspondencia:

*Claudia Ramírez-Rentería
E-mail: clau.r2000@gmail.com

Fecha de recepción: 12-07-2019
Fecha de aceptación: 08-05-2020
DOI: 10.24875/RME.20001946

Disponible en internet: 03-11-2020
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2020;7:189-201

2462-4144 / © 2020 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La hipófisis es un órgano complejo que, a pesar de su pequeño tamaño, contiene varias líneas celulares altamente especializadas y diferenciadas. Su formación requiere de señales organizadas de manera secuencial y específica¹; si alguna de estas señales se altera o se pierde, se generan alteraciones estructurales y deficiencias hormonales. La cercanía de la parte glandular con el sistema nervioso central es indispensable para la correcta morfogénesis del eje hipotálamo-hipófisis¹.

Muchos estudios sobre embriología hipofisaria se han realizado en ratones debido a las limitantes éticas para estudiar fetos humanos, sin embargo, hay una similitud importante entre estas y otras especies².

Se reportan hasta 46 casos de hipopituitarismo por cada 100,000 habitantes³ y solo el 11% se asocian a alguna disgenesia hipofisaria. A pesar de su curso indolente, el hipopituitarismo no tratado incrementa el riesgo cardiovascular⁴, la osteoporosis y la infertilidad, además de disminuir la calidad de vida. Algunas neoplasias hipofisarias se han empezado a relacionar con alteraciones en la expresión de los genes encargados del desarrollo de la hipófisis.

IMPORTANCIA DE LA HIPÓFISIS Y SUS ALTERACIONES EMBRIOLÓGICAS

La hipófisis es conocida como la «glándula maestra» por su capacidad de regular múltiples órganos blanco por medio de sus hormonas⁵. Funciones vitales como la reproducción, el crecimiento, el metabolismo, el equilibrio hidroelectrolítico, los ritmos biológicos y la respuesta al estrés se encuentran bajo control del sistema neuroendocrino, en el cual la hipófisis tiene un papel primordial⁶.

La glándula hipófisis es el resultado de complejos procesos evolutivos. A partir del *subfilum chordata* (vertebrados) se encuentra ya una glándula hipófisis⁷, que favoreció la aparición de «comportamientos complejos», es decir, que las secreciones tienen múltiples reguladores que permiten al organismo

adaptarse a cambios internos y externos a largo plazo y «planear» estas respuestas en función de sus propios estímulos y reservas, pero también en función de las necesidades de un grupo social, de grandes cambios en el clima y procesos nuevos como el envejecimiento, que no se presentan de igual manera en invertebrados⁸. Estas interacciones dependen de la movilización de varios sistemas dentro del organismo sin que se afecte la homeostasis. Tener un órgano en donde las células reguladoras puedan estar cercanas físicamente y la información se distribuya rápidamente por medio de señales endocrinas, pero también paracrinas, yuxtacrinas y autocrinas es de utilidad para este comportamiento⁹.

Algunas alteraciones en el desarrollo de la hipófisis pueden ir acompañadas de malformaciones genéticas en múltiples órganos que son detectadas al nacer por los pediatras, sin embargo, otras pueden pasar desapercibidas hasta fases avanzadas de la infancia, la adolescencia e incluso la edad adulta. La falla en la producción hormonal suele ser lo más común para los endocrinólogos, sin embargo, tumores que producen exceso de hormonas, fallas hormonales combinadas y progresivas pueden estar presentes en la práctica de los endocrinólogos de adultos.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA HIPÓFISIS

La glándula hipófisis en los humanos adultos sanos tiene forma de chícharo, con medidas aproximadas de 10 mm de largo, 10-15 mm de ancho y 5 mm de alto. Tiene un peso de 100 mg al nacimiento a 500-600 mg en la segunda década de la vida (dependiendo de la etnia) y de 800 mg en hombres y 900 mg en mujeres adultas¹⁰. Se localiza en la parte central de la silla turca (fosa pituitaria) en el hueso esfenoidal¹⁰. Se compone de una parte anterior, una intermedia y una posterior, que están rodeadas por una cápsula fibrosa organizada en dos capas: una lámina propia (interna) y una capa externa que es una extensión de la duramadre.

Las células hipofisarias principales son:

Figura 1. Representación esquemática de la distribución de las células en la hipófisis y la proporción de los tipos principales de células. Se representan también algunas estructuras óseas importantes para referencia anatómica. ACTH: adrenocorticotropina; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona de crecimiento; LH: hormona luteinizante; TSH: tirotropina.

- En la adenohipófisis: los gonadotropos (productores de hormona luteinizante [LH] y foliculoestimulante [FSH]), corticotropos (adrenocorticotropina [ACTH]), tirotrópicos (tirotropina [TSH]), somatotropos (hormona de crecimiento [GH] y lactotropos (prolactina [PRL]))¹¹.
- En la neurohipófisis se encuentran los tallos de las neuronas que se originan en los cuerpos magno-celulares llamados núcleo supraóptico (SON), núcleo supraquiasmático (SCN) y núcleo paraventricular (PVN). El SON y el SCN producen la hormona arginina vasopresina (AVP, o antidiurética [ADH]), mientras que el PVN produce oxitocina (OXT). Las hormonas se almacenan en los tallos neuronales en espera de su liberación¹¹.

Existen también células foliculoestelares (sostén y regulación rápida) y células madre, que contribuyen a la regulación y mantenimiento de las otras poblaciones celulares¹². La irrigación de la hipófisis se hace por medio de las arterias hipofisarias. La superior es una rama de la carótida interna que irriga la *pars tuberalis* (la parte superior de la adenohipófisis que envuelve el tallo hipofisario), el infundíbulo y la eminencia

media. La arteria hipofisaria inferior es una rama del tronco meningohipofisario de la arteria carótida interna, que ingresa por la parte posterior de la glándula¹³. Las arterias forman capilares que permiten el movimiento de nutrientes y hormonas y drenan hacia las venas portales. El segundo lecho capilar se forma después del espacio portal, hacia las venas hipofisarias, que drenan en los senos cavernosos, los cuales drenan a los senos petrosos inferiores y finalmente a la vena yugular¹⁴. Existen variaciones anatómicas de estas estructuras que influyen en el diagnóstico y tratamiento de algunas patologías hipofisarias.

La distribución, función y cantidad de cada tipo de células es específica, aunque varía entre especies, por edades o estados fisiológicos. En los humanos encontramos en sentido posteroanterior: la neurohipófisis y la *pars intermedia*, delante de esta los gonadotropos (que representan un 10% de las células), anterior a esta el corticotropo (20%) y en la sección anterior el tirotrófico (5%). A los lados en la parte posterior esta el lactotropo (15%) y delante de cada lactotropo un grupo de somatotropos (50% de las células)¹⁵ (Fig. 1).

Figura 2. Representación esquemática de los gradientes que generan diversos genes para determinar la situación espacial de cada célula. Al tener mayor expresión de un gen y menor de otro, las células de la hipófisis determinan su posición respecto al resto del cuerpo y a otras células, lo que les permite moverse hacia su localización final correspondiente.

DESARROLLO GENERAL DE LA HIPÓFISIS

El desarrollo de la hipófisis requiere que los genes se expresen en gradientes para «indicar» a la célula su posición dentro del embrión. Los gradientes se presentan en tres dimensiones espaciales: cefalo-caudal, anteroposterior o lateral a periferia (y viceversa). Algunos genes se encargan de limitar o bloquear este gradiente en ciertas áreas, lo cual genera una señal de localización adicional (Fig. 2).

Otros genes regulan el crecimiento o persistencia de algunas células y la apoptosis de otras, para «esculpir» la forma final al órgano, mientras que otras señales inducen la diferenciación final. Las señales cambian durante la gestación e inician en los primeros 7 a 10 días en el ratón y en la semana 4 en el humano¹⁵.

La hipófisis tiene varios orígenes: la adenohipófisis procede del epitelio del ectodermo y la neurohipófisis del neuroectodermo¹⁵. El lóbulo intermedio surge de las células estromales. Las regiones de la hipófisis anterior y el lóbulo intermedio se derivan del ectodermo oral, mientras que la hipófisis posterior surge del infundíbulo². El desarrollo de la hipófisis

puede organizarse en diferentes etapas¹⁶. En la etapa 1 (plácoda hipofisaria) se forma la cresta neural anterior y se desplaza a la región ventral para formar el epitelio oral. Cuando la plácoda se engrosa inicia el desarrollo real de la hipófisis. En la etapa 2 se forma una bolsa de Rathke rudimentaria¹⁶, que es una invaginación del epitelio faríngeo inducido por la notocorda, a la mitad de la semana 4 de la gestación. Entre las semanas 5 y 6, el neuroectodermo del dien-céfalo empieza a formar la eminencia media, el tallo infundibular y la *pars nervosa*. En la etapa 3 se forma la bolsa de Rathke definitiva¹⁶. La invaginación se dobla sobre sí misma hasta que se cierra. Después de la semana 6 se pierde la conexión entre la bolsa de Rathke y el epitelio faríngeo, siendo ya una glándula adulta (etapa 4)¹⁶. El extremo craneal de la bolsa se ensancha y se acerca a la neurohipófisis en desarrollo. El mesénquima se condensa y empieza a formar la base del cráneo, otra parte se agrega al primordio para formar la cápsula¹⁷. La proliferación celular es más evidente en la región tuberal que en la distal. Durante las semanas 8 a 10 se empieza a diferenciar la adenohipófisis y los vasos sanguíneos^{16,17}. A las 12 semanas ya están diferenciados el tirotropo y el gonadotropo. Las células del

somatotrofo, el lactotrofo y mixtos se detectan en la primera mitad del embarazo y sus hormonas aumentan entre las semanas 12 y 15. Paralelamente, los tejidos periféricos empiezan a expresar receptores para estas hormonas¹⁶. La dopamina (DA), hormona liberadora de TRH, la liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la somatostatina (SST) se detectan entre las semanas 10 y 14, mientras que los precursores de los núcleos hipotalámicos se encuentran entre la semana 15 y 18. Los vasos portales hipofisarios se encuentran entre las semanas 12 a 17, pero la maduración continúa hasta el final de la gestación¹⁶. La mayor parte de las hormonas y sus interconexiones maduran durante el embarazo, pero algunos continúan después del nacimiento. Por ejemplo, la respuesta de la hormona de crecimiento a la hormona liberadora de GH (GHRH) y la SST están maduras al nacer, pero la respuesta al sueño, glucosa y l-dopa se presentan hasta después de 3 meses del nacimiento¹⁸.

TIPOS DE GENES INVOLUCRADOS EN LA ORGANOGÉNESIS HIPOFISARIA

Muchos de los genes se clasifican como «factores de transcripción», pues producen proteínas que controlan la transcripción de la información genética desde DNA hacia ARN mensajero uniéndose a sitios específicos del DNA. Las familias principales de factores de transcripción son¹⁹:

- *HMG*: *high mobility group box*, que son proteínas remodeladoras de cromatina. Modifican el empaquetamiento del material genético. Incluyen a *HMGA*, *HGMN*, *SOX*, *TCF* y *TF*.
- *GATA*: codifica proteínas con «dedos de zinc» que se unen a la secuencia GATA (A/TGATAA/G). Regulan otros factores de crecimiento y diferenciación.
- *PAX*: *paired box*, mantienen los linajes celulares. Tienen dominios altamente conservados entre los miembros de este grupo y otras homeocajas, además de un dominio rico en serinas y treoninas que es transactivador.
- *bHLH*: *basic Helix-loop-Helix*, tienen un dominio que se une a las cajas «E» (CANNTG) y permiten

su homo o heterodimerización. Las clase I son ubicuas, las clase II son específicas de tejido y regulan la transformación epidermomesenquimatosa. Ejemplos: *NeuroD*, *Hand* y *Hes*.

- Otros genes producen proteínas con función de receptor:
- Familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β): proteínas morfogénicas de hueso (BMP).
- Familia Wingless (Wnt) y Notch.
- Superfamilia de factores de crecimiento de fibroblastos y sus receptores (FGF).

Hay otros genes que modifican también la estructura del DNA y otros que establecen medios extracelulares favorables para el desarrollo de una u otra línea celular. Por ejemplo, los genes *CHD* generan proteínas llamadas proteínas de unión a la DNA cromatina helicasa que modifican la estructura del DNA para hacerla más o menos legible. Estos genes varían en su especificidad tisular.

ADENOHIPOFISIS

Genes involucrados en la formación del primordio de la bolsa de Rathke

Los genes que se expresan inicialmente lo hacen en todo el embrión. La proteína morfogénica de hueso tipo 4 (BMP4), el factor de crecimiento fibroblástico tipo 8 (FGF8) y Wnt (Wnt4 y 5) son los genes más reconocidos en esta fase.

La BMP4 se requiere para formar la invaginación que será la bolsa de Rathke y su mantenimiento¹⁶. Genera diversos gradientes, principalmente dorsoventrales. Este gen codifica para un ligando secretado del TGF- β . Es un importante regulador pleiotrópico para la formación del mesodermo y su eliminación resulta en letalidad embrionaria en ratones²⁰. La súper familia TGF- β produce receptores del tipo de cinasas de serina-treonina²¹, de la que se conocen más de 15 tipos. Afectan a la diferenciación y supervivencia celular, especialmente del mesénquima²².

El gen de FGF8 codifica para la proteína «factor de crecimiento inducido por andrógenos», con funciones mitogénicas y de supervivencia celular. Se expresa en mayor medida en la zona dorsal²³. Es importante en el desarrollo y reparación de tejidos. Los receptores FGF al fosforilarse activan la vía Ras-MAPK, fosfatidilinositol trifosfato (PI3K)-AKT, fosfolipasa C gamma y STAT. La subfamilia de FGF8 incluye al FGF8 en sí, al FGF17 (llamado previamente FGF-13) y al FGF18²⁴. Las proteínas Ras (GTPasas) y las MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) tienen tipos relativamente específicos para algunos tejidos y están relacionadas con mitosis y la formación del trofotodermo²⁵. En la hipófisis, la expresión de Braf, Kras y pERK1/2, que pertenecen a esta vía, se elevan entre la semana 10.5 y 18 de gestación²⁶. Tienen efectos también en la diferenciación terminal de células productoras de hormonas y el aumento de células madre en los ratones. La vía PI3K-Akt tiene efectos variables según el tipo de célula, entre ellas, activar la proteína p53, la vía NF kappa beta o GSK, que regulan el ciclo celular, también la reparación de los ácidos nucleicos (ADN) dañados o apoptosis. En la vía mTOR (diana de los mamíferos para la rapamicina) regulan el crecimiento celular²⁷.

La fosfolipasa C (PLC) se asocia al movimiento de calcio intracelular, crecimiento y secreción, mientras que la STAT (traductor de señal y activador de la transcripción) se asocia a cinasas y factores de crecimiento en el cerebro medio y posterior²⁸.

El nombre Wnt procede del gen *Int-1* en el ratón y el análogo *wingless* (sin alas) en la mosca *Drosophila melanogaster*, que tienen funciones morfogénicas importantes²⁹. Las vías de señalización Wnt se dividen en tradicionales y no tradicionales. Las tradicionales (canónicas) están mediadas por la beta-catenina. Se consideraba que solamente las vías no tradicionales Wnt5A estaban involucradas en el desarrollo de la hipófisis, puesto que permiten la expresión de un «organizador» hipofisario, pero los estudios en modelos *knock-out* condicionales muestran que las vías tradicionales también son necesarias para que el organizador se exprese. También afecta a la expresión de FGF8³⁰. Activan vías de cinasas como JNK o rho. Las proteínas Wnt se unen a los receptores llamados *frizzled* (Fz), que activan la liberación intracelular de calcio, y enzimas sensibles al calcio como la proteína cinasa C. La beta-catenina

interactúa con el factor de transcripción favorecedor de linfocitos (LEF) o factor de célula T (*T-cell factor* o TCF), factores de transcripción con un grupo de alta movilidad que se une al DNA y otro dominio que se une al extremo N terminal. En la hipófisis demuestran especificidad temporal y espacial³¹. El Wnt también determina la polaridad celular.

Genes involucrados en la maduración de la bolsa de Rathke

En esta segunda etapa los genes relacionados a PITX (*paired-like homeodomain transcription factors*) favorecen la supervivencia celular y activación de otros genes como *Wnt 4*, *Notch 1/2*, *Jagged1*, *Hes1*, *Six 3/6*, *Lhx3*, *ISL 1 y 2* *Hesx1*, *Sox2*, *BMP2* se expresan en esta fase también.

Los genes de la familia PITX 1 y 2 pertenecen al grupo homeocaja (*homeobox*), cuyo grupo se forma por 235 genes funcionales y 65 pseudogenes³². *PitX1* y *Pitx2* tienen un homeodominio casi idéntico en el extremo C terminal y actividades similares en cultivos, pero ambas se necesitan para la expresión de factores como *Hesx1*, *Prop1* y *Gata2*. Algunas interacciones son exclusivas para un grupo celular³³. A pesar de sus similitudes, parece ser que se coexpresan y son sinérgicos en sus actividades.

El *Wnt4* se asocia al crecimiento de la hipófisis, los ratones *knock-out* tienen hipófisis más pequeñas y menor cantidad de células del linaje *Pit-1*³¹.

Las proteínas en la vía Notch son receptores de señales extracelulares que permiten la comunicación célula-célula, para identificar su situación respecto a otras. Amplía y consolida las diferencias entre células adyacentes³⁴. Sus componentes *Jagged* (tipos 1 y 2) o delta (1 y 4) son ligandos del receptor de Notch y *Hes* (1, 2, 5 y 6) y *Hey* (1, 2 y L), que son también sus genes blanco, así como las reguladoras *lunatic*, *manic* and *radical fringe* en los mamíferos. Notch 1 y 2, *jagged 1* y *Hes* se asocian al desarrollo craneofacial e hipofisario. Los receptores Notch se expresan en las células *side population* (SP), ricas en células madre y durante la proliferación de las células foliculoestelares. Notch 2 en la hipófisis requiere de la unión celular mediada por E-cadherina³⁵.

Los genes *SIX3* y *SIX6* producen factores de transcripción con homeodominios involucrados en el sistema neuroendocrino de los mamíferos³⁵. Competen con otros activadores de homeocaja hipofisarios expresados en etapas embrionarias más tempranas. La unión depende de la evolución celular, permitiendo diferentes funciones en cada etapa. Por ejemplo, *SIX* se expresa en el gonadotropo inmaduro e inhibe la transcripción de genes de linaje «tempranos» como el receptor de GnRH, mientras que en la célula madura se «libera la expresión» del receptor y bloquea a *Six6*, liberando los genes de las subunidades beta de LH y FSH. La expresión de los genes *SIX* también requiere de tejidos periféricos maduros que generen estradiol y ritmos circadianos para su función³⁶. Los factores de transcripción de *Six6* junto con *Vax1* (*ventral anterior homeobox 1*) desarrollan el marcapasos del cerebro: el SCN, por lo que se forma un círculo de retroalimentación positiva entre estas estructuras y genes.

Los *Lhx 3* y *4* (*LIM homeobox*) y los *Isl* (*insulin gene enhancer*) 1 y 2 también generan proteínas de homeocaja e influyen en el compromiso celular a formar la hipófisis y diferenciar sus células. Los genes de la familia *Sox* (*SRY-related HMG-box genes*) codifican factores de transcripción HMG, que tiene 20 miembros en los humanos. Pueden unirse al DNA, doblarlo y transactivar genes a distancia, remodelando también las estructuras epigenéticas del genoma³⁷.

El *Sox2* es muy pleiotrópico y es un «factor de transcripción pionero» por su habilidad para unirse a cromatina transcripcionalmente silente, en donde no pueden pegarse otros factores de transcripción. Al unirse, «abren» la cromatina para que sea leída la información por otros factores. Las proteínas *Sox2* pueden formar monómeros, heterodímeros u homodímeros que afectan respuestas tan distintas como las inmunológicas innatas, pero parecen tener una predilección por el tejido neuroendocrino en los mamíferos³⁸.

Los genes *T-box* (*Tbx2* y *Tbx3*) producen factores de transcripción expresados en la zona ventral del diencefalo y bloquean el efecto de *Sox2* al colocarse en el sitio de unión del gen *SRY*. Esto bloquea la expresión de los genes de la vía *Shh* (*Sonic hedgehog*

homologue), indispensable para que se forme la neurohipófisis³⁹.

El *Hesx1* produce proteínas homeodominio que marcan la aparición del endodermo antero visceral del embrión, que es un tejido extraembrionario vital para determinar el eje anteroposterior. Sus funciones son de regulación negativa durante la proliferación e interactúa con otros genes, como *Prop-1*⁴⁰.

El *BMP2* se expresa en el ectodermo oral, junto con otras vías de señalización tiene un efecto importante en la señal de direccionalidad para el encéfalo⁴⁰.

Genes involucrados en la diferenciación de los tipos celulares de la adenohipófisis a partir de la bolsa de Rathke

En una fase común a todas las células incluye cambios en la expresión de los genes *Lhx3*, *Bmp2*, *Hesx1*, *Sox2*, *Notch 1* y *2*, *Jagged 1* y *Hes 1*. Posteriormente se empiezan a expresar genes específicos para cada línea celular, cuando ya están «comprometidas» con un linaje. El gen *Prop1* (profeta de *Pit-1*) es uno de los primeros marcadores específicos de la hipófisis. Hay líneas celulares que aumentan la expresión de *Prop1* (tirotrópo, somatotrofo, lactotrofo), otras requieren que se bloquee su expresión (gonadotrofo, corticotrofo), mientras que en otras no parece haber relación directa (melanotrofo).

El *Prop1* también regula la transición epitelio-mesénquima (TEM) que sucede a las células progenitoras que van migrando distalmente desde la bolsa de Rathke y empiezan a diferenciarse. La línea celular que expresa *Prop1* se llama también línea de *Pit1* o POU (*domain, class 1 transcription factor 1*, POU1F1). La línea del corticotrofo se denomina T-pit y SF-1 la del gonadotrofo. El *Prop1* se activa por la expresión de genes encendidos por la vía Wnt. La regulación por parte de las vías Notch y Shh modifican la TEM diferente en cada línea celular⁴¹. En modelos murinos, *Prop1* se expresa en todas las células de la bolsa de Rathke hasta el día 13.5 de la embriogénesis, posteriormente las células positivas para *Prop1* se localizan en la capa marginal, cerca de las células madre y después se «expulsan» al parénquima de la hipófisis anterior. El gen *Pit1* se activa

por la proteína Prop1 y ambas coexisten transitoriamente para comprometer a las células al linaje Pit1⁴².

El tirotropo y el gonadotropo requieren de la expresión de los genes *FOXL2* (*forkhead box L2*), *GATA2* (proteína de unión a la caja GATA) y *Cga* (subunidad alfa común a las hormonas), sin embargo, la sinergia con *Pit1* y *Gata2* permite la expresión de la subunidad beta de la TSH y el compromiso hacia tirotropo. Las líneas celulares Pit1 negativas pero GATA2 positivas se diferencian en gonadotropo, aunque hay una población de tirotropos independiente de Pit1 en la punta rostral cuya regulación aún no es bien conocida⁴².

El somatotropo se origina de células Pit1+ que expresan también NeuroD4 (*neurogenic differentiation factor 4*) y de la interacción bidireccional con el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1). La expresión adecuada de receptores del GHRH y del factor de transcripción FOXO1 es reguladora indispensable para NeuroD4, que desarrolla células gabaérgicas. FOXO1 también tiene acciones en músculo, hueso y páncreas y en el somatotropo se asocia a la cantidad de receptores de GHRH y marca el tiempo adecuado para la diferenciación celular.

FOXL2 y GATA2 son marcadores tempranos de la célula gonadotropa. La FOXL2 se expresa en el párpado, ovario e hipófisis en células que no están proliferando, por lo que tienen más funciones de diferenciación que de crecimiento⁴³. En la hipófisis se requiere para expresar la subunidad beta de la FSH. Si no se expresa, la hipófisis tiene un tamaño normal, lo que también indica que no se requiere para especificar el tipo solamente la diferenciación celular. GATA2 es un regulador positivo de SF1 y un marcador de gradiente para los tipos celulares hipofisarios. La expresión de los genes *Notch* deben disminuirse para que el gonadotropo se desarrolle normalmente, las células con sobreexpresión de esta vía, junto con *Hes1* y *Cga* elevadas, producen un retraso en la diferenciación del gonadotropo⁴². GATA2 tiene funciones transactivadoras, pero junto con LHX3 e ISL2 bloquea la expresión del receptor GHRH. Esta doble función regula también al gonadotropo en la etapa posnatal, especialmente en la pubertad.

T-Pit Tbx19 es un factor de transcripción que se expresa solamente en la hipófisis⁴⁴. Se encontró inicialmente en las células que expresan proopiome-lanocortina (POMC) y requieren los genes de PITX para activarse y diferenciarse hacia el corticotropo adulto. Se expresa también en todas las células del melanotropo en el lóbulo intermedio y en el diencéfalo ventral y en el núcleo arcuato en algunas fases embrionarias⁴².

NEUROHIPÓFISIS

Genes relacionados con el desarrollo de la neurohipófisis

En los vertebrados, el hipotálamo se encuentra ventral al tálamo y dorsal a la hipófisis anterior y es una estructura evolutivamente antigua del cerebro con funciones similares entre especies. Está formado por varios núcleos interconectados que contienen varios tipos de neuronas trabajando de manera conjunta para regular metabolismo, balance hidroelectrolítico, apetito, sed, ritmos circadianos, reproducción y respuestas emocionales adecuadas a un estímulo⁴⁵.

La neurohipófisis está formada principalmente por células de la glía llamadas pituicitos y axones de neuronas que se originan en núcleos hipotalámicos. La conexión con la glía y otras neuronas es indispensable para realizar sus funciones.

El hipotálamo medial contiene los núcleos arcuato (Arc), ventromedial (VMN), dorsomedial, PVN y antero-basal. Además de neuronas, los núcleos hipotalámicos mediales contienen neuronas neuroendocrinas que se clasifican en dos grupos: células magnocelulares y parvocelulares⁴⁵. Las magnocelulares se encuentran en el núcleo PVN y proyectan sus axones hacia la neurohipófisis, en donde liberan AVP u OXT. Las parvocelulares se encuentran en el Arc y PVN, sus axones se proyectan hacia la eminencia media y liberan GHRH, SST, DA, TRH y CRH⁴⁵. En la eminencia media, los tanicitos permiten el flujo bidireccional de compuestos bioquímicos activos funcionando como sensor del hipotálamo y sus secreciones⁴⁵.

Los genes definen la aparición del hipotálamo, el infundíbulo y la neurohipófisis. Proteínas de homeodominio como Pax6, Nkx 2.1 (llamada también *thyroid transcription factor 1* o Ttf1), Nkx 2.2, Aristaless (Arx3), Distal-less (Dlx), Six3, Vax1 y Orthopedia (Otp) se expresan en fases tempranas⁴⁵. Miembros de la familia Lhx (Sim1), Fox (Foxb1) y Tbox establecen un patrón dorsoventral a las células.

Los factores TCF7L1 (*transcription factor 7-like 1*), TCF3, Lef1 o el TCF4 (llamado también TCF7L2) regulan la expresión de BMP, FGF y Wnt para la inducción y expansión de la bolsa de Rathke⁴⁶. Los factores TCF son represores, pero junto con Wnt funcionan como activadores de genes cascada abajo. Al igual que los FGF, establecen un gradiente dorsoventral y rostro-caudal para el desarrollo e identidad de las células. Los genes Hes1 y Hes5 modulan la supervivencia de las células progenitoras del infundíbulo, así como su diferenciación hacia pituitario o neurona²⁰.

El Six3 es un determinante temprano del destino neuronal anterior, antagoniza a Wnt y limita el área sobre la que hacen efecto FGF10 y BM4 en la zona tuberal. Tbx 2 y 3 también reprimen las vías Wnt y Shh secuestrando la caja de SRY.

Diferenciación de la neurohipófisis

Las células madre pasan por varias oleadas de neurogénesis en la zona ventricular y subventricular. Las neuronas migran de lateralmente y pasan por procesos de compromiso celular, migración, supervivencia, selección de neurotransmisores y crecimiento axonal gracias a señales jerárquicas específicas.

Los genes «proneuronales» activan programas específicos. El *Achaete-scute-like 1* (o Mash1 o AS-CL1 o Ascl1), que se expresa en las zonas ventriculares y subventriculares, afecta a todas las líneas celulares en los núcleos Arc y VMN en diferentes grados y Mash1 afecta al gonadotropo. El *atonal-like gene* y la Neurogenina1 (Ngn1) regulan las vías dopaminérgicas⁴⁵, la Ngn1 se involucra en la migración extensa de los precursores neuronales y la presencia de interneuronas glutamérgicas, así como algunos tipos celulares en el cerebro. El factor *ortopedia* OTP

controla la proliferación celular en el PVN y las neuronas dopaminérgicas del núcleo Arc⁴⁵.

Aristaless3 (Arx3) es un gen homeocaja del cromosoma Xp22. Su proteína se expresa en el cerebro fetal y adulto, testículos, músculo esquelético y páncreas. En el cerebro favorecen el desarrollo de las neuronas gabaérgicas interneuronales con apoyo de los genes Dlx 1 y 2 que también son activadas por el MASH. Dlx 1 y 2 activan a Dlx 5, 6 y Arx. La anosmina-1 proviene del gen *ANOS1* o *KAL1*, que se produce en la matriz extracelular en el hipotálamo y favorece la migración de células neuroolfatorias y de GnRH al unirse al receptor de FGF1.

TRADUCCIÓN CLÍNICA DE LOS ERRORES EN EL DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DE LA HIPÓFISIS

Las alteraciones en el desarrollo embrionario de la hipófisis se pueden asociar a alteraciones estructurales o funcionales dependiendo del tipo de defecto en el gen y el momento en el que se presenta. El espectro puede ir desde las deficiencias absolutas en genes ubicuos que pueden ser letales *in utero*, por lo que solo se conocen en modelos animales o productos de abortos hasta el diagnóstico en adultos de algunas deficiencias aisladas o combinadas de hormonas^{11,47}. Sin embargo, las que más se han estudiado son las que se asocian a defectos congénitos detectados en la infancia, ya sea por deformidades estructurales y/o alteraciones hormonales usualmente múltiples. Estos defectos suceden por variaciones en el número de copias en un gen o su secuencia y pueden presentarse sin antecedentes familiares, ya que su penetrancia y expresividad son variables aun cuando el paciente haya heredado un gen alterado de sus padres (Figura 3)⁴⁷.

En la tabla 1 hay una lista de los principales genes alterados y su fenotipo reportado. En algunos estudios se ha encontrado que el 13% de los pacientes con hipopituitarismo combinado sin antecedentes familiares tienen alteraciones en alguno de los cinco genes siguientes: *Prop1*, *Pit1*, *Lhx3*, *Lhx4* y *Hesx1*, mientras que se encontraron en el 52% de los casos familiares⁴⁷.

Figura 3. Evolución del desarrollo embrionario de la hipófisis con las etapas principales y los genes involucrados en cada una de ellas.

Se debe considerar que además existen variaciones en la prevalencia de estas alteraciones debido al efecto de fundador, que se refiere a la pérdida de variación genética que ocurre cuando una nueva población se establece por un número pequeño de individuos extraídos de una población mayor, algo común por las migraciones humanas.

Los síndromes asociados a anomalías oculares o septoópticas se asocian a deficiencias hormonales en un 72% de los casos, principalmente GH (64%), TSH (35%), ACTH (17%) y ADH (4%), con posibilidad de progresión de estos déficits con la edad. Los genes asociados con mayor frecuencia son *HESX1*, *OTX2*, *SOX2* y *PAX6*. Los casos asociados a holoprosencefalia se asocian a genes de la vía *Shh*, *DHCR*, *SIX3*, *FOX*, *FGF8* y factores locales de crecimiento y señalización⁴³.

Algunos síndromes clínicos se presentan de manera similar y se han ligado a las alteraciones en la expresión de otros genes involucrados en la misma línea celular. Por ejemplo, el síndrome de Kallman (hipogonadismo hipogonadotrófico y anosmia) se

relacionó primero con el gen *KAL1* en el cromosoma X, pero mutaciones en su receptor (*FGFR1*) o en el *FGF8*, *PROK2*, *CHD7*, *GnRH*, *KISS1* y sus receptores, también se asocian a cuadros parecidos. Los pacientes con Kallman tienen volúmenes testiculares más pequeños y ausencia absoluta de desarrollo puberal, mientras que las mutaciones de *FGF* y *PROK* tienen mayor alteración en la cavidad oral y dedos. El gen *CHD7* asociado al síndrome de CHARGE (coloboma, cardiopatía congénita, atresia de coanas, restricción de crecimiento, discapacidad intelectual, anomalías genitales y del oído) es el extremo de la expresión de este síndrome. Por último, las alteraciones en el propio gen de *GnRH* y su receptor, así como la señalización que dan mediante las proteínas kisspeptinas y sus receptores también originan hipogonadismo hipogonadotrófico. Los genes neurocinina B (o taquicinina B, *TAC3* y su receptor) tienen una vía de señalización adicional necesaria para la secreción de *GhRH*, por lo que solo se presentan en casos con herencia recesiva. Sin embargo, estos genes ya no parecen tener una influencia tan severa en el fenotipo general⁴⁷.

Tabla 1. Principales manifestaciones de las alteraciones en los genes involucrados en la embriogénesis hipofisaria

Gen	Estudios y fenotipo
<i>BMP2</i>	Letal en el embrión, defectos en bolsa amniótica y desarrollo cardíaco, fracturas óseas, condrodisplasia
<i>BMP4</i>	Letal en el embrión, no se forma el mesodermo. En heterocigotos hay anormalidades en varios órganos, hipomorfo, defectos en dedos, adipocitos grandes con baja sensibilidad a insulina, pérdida de morfología del árbol respiratorio, alteración mandibular y vestibular
<i>SIX3</i>	Murinos: <i>Six3</i> +/- <i>Hesx1Cre</i> /+, enanismo posnatal, hipotiroidismo, poco desarrollo testicular, hipófisis con señalización alterada
<i>TLE</i>	Cultivos: aumenta la represión de HESX1 sobre PROP1 Murinos: no se diferencian tirotropos y gonadotropos
<i>FGF8</i>	Humanos: autosómico dominante y recesivo, deficiencia de LH, FSH, DI, HH, anosmia, HPE, síndrome de Moebius, DSO, paladar hendido, anormalidades dentales y sindactilia
<i>LHX3</i>	Humanos: autosómico recesivo. Deficiencia combinada cuando es bialélica: GH, TSH, LH, FSH, PRL, ACTH, rotación limitada de cuello, columna cervical corta, sordera neurosensorial. Unialélica: deficiencias subclínicas
<i>LHX4</i>	Humanos: autosómico dominante. Deficiencia combinada: GH, TSH, ACTH y variable gonadotropinas. Anormalidades cerebelosas
<i>HESX1</i>	Humanos: autosómico dominante y recesivo. Deficiencia combinada o aislada de GH. DSO
<i>SOX2</i>	Humanos: autosómico dominante. Deficiencia LH, FSH y variable de GH. Alteraciones oftálmicas, esofágicas, genitales, hamartoma hipotalámico, sordera neurosensorial
<i>SOX3</i>	Humanos: ligado a X. Variaciones de secuencia, deleciones o duplicaciones se asocian a deficiencia combinada o aislada de GH. Retraso mental, hipoplasia de infundíbulo, neurohipófisis ectópica, anormalidades de la línea media en varones
<i>OTX2</i>	Humanos: autosómico dominante. Deficiencia combinada o aislada de GH. Retraso del desarrollo y alteraciones oftálmicas
<i>PROP1</i>	Humanos: autosómico recesivo. Deficiencia combinada GH, TSH, LH, FSH, PRL y progresan a deficiencia de ACTH. Pueden tener hiperplasia transitoria
<i>POU1F1</i> o <i>Pit1</i>	Humanos: autosómico dominante y recesivo. Deficiencia combinada GH, TSH, y PRL cuando es bialélica. Hipoplasia de hipófisis anterior
<i>TBX19</i>	Humanos: autosómico recesivo. Deficiencia ACTH. Hipoglucemia neonatal e ictericia colestásica
<i>OTP</i>	Obesidad y ansiedad

ACTH: adrenocorticotropina; DI: diabetes insípida; DSO: displasia septoóptica; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona de crecimiento; HH: hipogonadismo hipogonadotrópico; HPE: holoprosencefalia; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; TSH: tirotropina.

Adaptada de Romero, et al., 2011²; Bancalari, et al., 2012¹¹ y Larson, et al., 2015⁴⁷.

Igualmente hay mutaciones asociadas a deficiencias aisladas de hormonas presentes en fases terminales del desarrollo. En el caso de la serie *Tpit*, tanto el gen *TBX19* mutado como el gen que produce la proteína que procesa la POMC (llamada PCSK1) pueden dar el mismo fenotipo, pero con enteropatía malabsorbtiva, ya que esta proteína también es necesaria para el procesamiento de hormonas peptídicas enterales. La deficiencia aislada de TSH puede asociarse a mutaciones en el receptor de TRH o del gen *IGSF1* (involucrado en la señalización intracelular del tirotropo), pero al estar en el cromosoma X, los hombres afectados tienen macroorquidia en la etapa adulta. La deficiencia de GH no siempre puede asociarse a una causa genética, pero cuando las hay existen en

el propio gen de GH, en el GHRH, el receptor hipofisario de ghrelina (GHSR) o ser parte de alguno de los síndromes de deficiencia combinada. La diabetes insípida de origen monogénico se presenta con mutaciones de la propia molécula y el síndrome de Wolfram, donde el gen *WFS1* codifica para una proteína necesaria para la función normal del retículo endoplásmico que procesa a la hormona.

Debido a la dificultad para establecer un diagnóstico directo con base en el cuadro clínico, se recomienda hacer estudios genéticos e incluso paneles de genes, ya que ninguno de ellos representa más del 10% de los casos de hipopituitarismo. Por costo y accesibilidad están muy limitados en algunos países y centros

con pocos recursos. Un estudio internacional llamado GENHYPOPIT recopiló datos de 748 pacientes con hipopituitarismo, de los que el 22.9% eran de hormonas aisladas y el resto combinadas. En 104 hubo casos familiares y 65 eran productos de familias consanguíneas. Hubo deficiencia de GH en el 70.4%, de TSH en el 55%, de LH/FSH en el 50.4% y de ACTH en el 50.5%. Usando un algoritmo dirigido por fenotipo para realizar pruebas genéticas encontraron mutaciones monogénicas en solo el 13.3% de los casos y Prop1 fue la mutación más frecuente en los casos combinados, por lo que sugieren que más que un escrutinio genético general en adultos, es conveniente mejorar los métodos de detección posnatal y las deficiencias tempranas, así como dar un buen seguimiento a los casos sospechosos⁴⁸. Estudios como microarreglos, secuenciación del genoma completo y nuevas técnicas de biología molecular pudieran dar mayor información sobre los casos multifactoriales, que son la mayoría⁴⁸.

Por otra parte, la oncogénesis de los tumores hipofisarios ha sido motivo de grandes estudios. Las mutaciones germinales que se relacionan directamente con estos tumores (menina, von Hippel Lindau, neurofibromatosis, etc.) no explican la mayor parte de los casos ni causan defectos en la embriogénesis, sino más bien causan defectos en el control del ciclo celular, crecimiento y secreción de las células diferenciadas. Sin embargo, los genes embrionarios se han empezado a describir también en estos tumores. Los BMP4 se expresan a la alta en prolactinomas y a la baja en corticotropinomas, se han reportado alteraciones en la vía de Wnt4 y Pit1 en los tumores productores de GH, PRL y TSH, los genes de la vía Shh se expresan a la baja en todos los adenomas de hipófisis incluso en los corticotropinomas²⁹, la vía Notch3 se sobreexpresa en los tumores no funcionantes, Sox2 en los craneofaringiomas, Prop1, Hesx1 y Pitx1 en todos los adenomas, y Pitx2 en los no funcionantes, al igual que FOXL2. NeuroD en los corticotropinomas y algunos no funcionantes, T-pit en los corticotropinomas secretores y silentes, GATA2 en los del gonadotropo y tirotropo, SF1 en la mayoría de los gonadotropinomas, en los no funcionantes y no se expresa en los de GH y PRL⁴⁹. Estas alteraciones se han relacionado a presentaciones atípicas de los tumores (pacientes jóvenes, tumores más grandes,

invasivos o recurrentes, etc.) o se busca usarlos como predictores de comportamiento y respuesta al tratamiento, sin que aún sean parte del estándar de diagnóstico molecular de estos tumores.

CONCLUSIONES

El estudio del desarrollo embrionario de la hipófisis es un ejemplo de cómo algunos estudios clínicos han llevado a descubrimientos básicos y viceversa. Entender estos procesos puede ser complicado, pero es un ejercicio que debe realizarse en los casos de patologías hipofisarias que no siguen los cánones habituales.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Rizzoti K. Genetic regulation of murine pituitary development. *J Mol Endocrinol*. 2015;54(2):R55-R73.
- Romero CJ, Pine-Twaddell E, Radovick S. Novel mutations associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Mol Endocrinol*. 2011; 46(3):R93-R102.
- Brar KS, Garg MK, Suryanarayana KM. Adult hypopituitarism: Are we missing or is it clinical lethargy? *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(3):170-4.
- Ragnarsson O, Höybye C, Jönsson PJ, Feldt-Rasmussen U, Johannsson G, Biller BM, et al. Comorbidity and cardiovascular risk factors in adult GH deficiency following treatment for Cushing's disease or non-functioning pituitary adenomas during childhood. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(4): 593-600.
- Barkhoudarian G, Kelly DF. The pituitary gland: Anatomy, physiology, and its function as the master gland. En: Laws ER, editor. *Cushing's disease*. Academic Press; 2017. pp. 1-41.
- Russell JA. Fifty years of advances in neuroendocrinology. *Brain Neurosci Adv*. 2018;2:2398212818812014.
- Hartenstein V. The neuroendocrine system of invertebrates: a developmental and evolutionary perspective. *J Endocrinol*. 2006;190(3):555-70.
- Garland Jr, Zhao M, Saltzman W. Hormones and the evolution of complex traits: Insights from artificial selection on behavior. *Integr Comp Biol*. 2016;56(2):207-24.
- Le Tissier PR, Hodson DJ, Lafont C, Fontanaud P, Schaeffer M, Mollard P. Anterior pituitary cell networks. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33(3): 252-66.
- Lechan RM, Arkun K, Toni R. Pituitary anatomy and development. En: Tritos NA, Klibanski A, editores. *Prolactin disorders: From basic science to clinical management*. Springer International Publishing; 2019. pp. 11-53.
- Bancalari RE, Gregory LC, McCabe MJ, Dattani MT. Pituitary gland development: an update. *Endocr Dev*. 2012;23:1-15.
- Musumeci G, Castorina S, Castrogiovanni P, Loreto C, Leonardi R, Aiello FC, et al. A journey through the pituitary gland: Development, structure and function, with emphasis on embryo-foetal and later development. *Acta Histochem*. 2015;117(4-5):355-66.
- Truong HQ, Najera E, Zañabrita-Ortiz R, Celtikci E, Sun X, Borghei-Razavi H, et al. Surgical anatomy of the superior hypophyseal artery and its relevance for endoscopic endonasal surgery. 2018;131(1):154.
- Ikeda, H. Diagnosis of Cushing's Disease. *Adv Med Biol*. 2011; 23: 185-204.
- Larkin S, Ansorge O. Development and microscopic anatomy of the pituitary gland. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2000.
- Chowdhury S. Growth and maturation of the human fetal endocrine system up to twenty four weeks of gestation. En: Bhattacharya N, Stubblefield PG, editores. *Human fetal growth and development: First and second trimesters*. Springer International Publishing; 2016. pp. 291-302.
- Bazina M, Stefanović V, Božanić D, Saraga-Babić M. Ultrastructural and immunohistochemical characteristics of developing human pituitary gland. *Acta Histochem*. 2007;109(5):366-76.
- Kota SK, Gayatri K, Jammula S, Meher LK, Kota SK, Krishna SV, et al. Fetal endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):568-79.
- Huilgol D, Venkataramani P, Nandi S, Bhattacharjee S. Transcription factors that govern development and disease: An achilles heel in cancer. *Genes (Basel)*. 2019;10(10).
- Wang RN, Green J, Wang Z, Deng Y, Qiao M, Peabody M, et al. Bone Morphogenetic Protein (BMP) signaling in development and human diseases. *Genes Dis*. 2014;1(1):87-105.
- de Caestecker M. The transforming growth factor- β superfamily of receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(1):1-11.
- Grafe I, Alexander S, Peterson JR, Snider TN, Levi B, Lee B, et al. TGF- β family signaling in mesenchymal differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(5).
- Rohrbasser LJ, Alsaffar H, Blair J. The hypothalamus-pituitary axis. En: Belfiore A, LeRoith D, editores. *Principles of endocrinology and hormone action*. Springer International Publishing; 2018. pp. 287-321.
- Ornitz DM, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2015;4(3):215-66.
- Lu CW, Yabuuchi A, Chen L, Viswanathan S, Kim K, Daley GQ. Ras-MAPK signaling promotes trophectoderm formation from embryonic stem cells and mouse embryos. *Nat Genet*. 2008;40(7):921-6.
- Haston S, Pozzi S, Carreno G, Manshaei S, Panousopoulos L, Gonzalez-Meljem JM, et al. MAPK pathway control of stem cell proliferation and differentiation in the embryonic pituitary provides insights into the pathogenesis of papillary craniopharyngioma. *Development*. 2017;144(12):2141-52.
- Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. The PI3K pathway in human disease. *Cell*. 2017;170(4):605-35.
- Li J, Li W, Calhoun HC, Xia F, Gao FB, Li WX. Patterns and functions of STAT activation during *Drosophila* embryogenesis. *Mech Dev*. 2003; 120(12):1455-68.
- Bejsovec A. Wingless signaling: A genetic journey from morphogenesis to metastasis. *Genetics*. 2018;208(4):1311-36.
- Osmundsen AM, Keisler JL, Taketo MM, Davis SW. Canonical WNT signaling regulates the pituitary organizer and pituitary gland formation. *Endocrinology*. 2017;158(10):3339-53.
- Chambers TJ, Giles A, Brabant G, Davis JR. Wnt signalling in pituitary development and tumorigenesis. 2013;20(3):R101.
- Holland PW, Booth HA, Bruford EA. Classification and nomenclature of all human homeobox genes. *BMC Biol*. 2007;5:47.
- Goodyer CG, Tremblay JJ, Paradis FW, Marcil A, Lanctôt C, Gauthier Y, et al. Pitx1 in vivo promoter activity and mechanisms of positive autoregulation. *Neuroendocrinology*. 2003;78(3):129-37.
- Carbonell Medina BA. Rol de la vía de señalización Notch durante el desarrollo de estructuras craneofaciales. *Rev. Fac. Odontol. Univ. Antioq*. 2014;26:164-79.
- Perrone S, Zubeldia-Brenner L, Gazza E, Demarchi G, Baccarini L, Baricalla A, et al. Notch system is differentially expressed and activated in pituitary adenomas of distinct histotype, tumor cell lines and normal pituitaries. *Oncotarget*. 2017;8(34):57072-88.
- Xie H, Hoffmann HM, Meadows JD, Mayo SL, Trang C, Leming SS, et al. Homeodomain proteins SIX3 and SIX6 regulate gonadotrope-specific genes during pituitary development. *Mol Endocrinol*. 2015;29(6):842-55.
- Hou L, Srivastava Y, Jauch R. Molecular basis for the genome engagement by Sox proteins. *Semin Cell Dev Biol*. 2017;63:2-12.
- Proszkowiec-Weglarz M, Higgins SE, Porter TE. Changes in gene expression during pituitary morphogenesis and organogenesis in the chick embryo. *Endocrinology*. 2011;152(3):989-1000.
- Trowe MO, Zhao L, Weiss AC, Christoffels V, Epstein DJ, Kispert A. Inhibition of Sox2-dependent activation of Shh in the ventral diencephalon by Tbx3 is required for formation of the neurohypophysis. *Development*. 2013;140(11):2299-309.
- Prince KL, Walvoord EC, Rhodes SJ. The role of homeodomain transcription factors in heritable pituitary disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7(12):727-37.
- Cox B, Roose H, Vennekens A, Vankelecom H. Pituitary stem cell regulation: who is pulling the strings? *J Endocrinol*. 2017;234(3):R135-R158.
- Edwards W, Raetzman LT. Complex integration of intrinsic and peripheral signaling is required for pituitary gland development. *Biol Reprod*. 2018;99(3):504-13.
- Thackray VG. Fox tales: regulation of gonadotropin gene expression by forkhead transcription factors. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;385(1-2):62-70.
- Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell*. 2001;104(6):849-59.
- Pearson CA, Placzek M. Development of the medial hypothalamus: forming a functional hypothalamic-neurohypophyseal interface. *Curr Top Dev Biol*. 2013;106:49-88.
- Gaston-Massuet C, McCabe MJ, Scagliotti V, Young RM, Carreno G, Gregory LC, et al. Transcription factor 7-like 1 is involved in hypothalamo-pituitary axis development in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(5):E548-57.
- Larson A, Nokoff NJ, Meeks NJ. Genetic causes of pituitary hormone deficiencies. *Discov Med*. 2015;19(104):175-83.
- Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, Bralier A, Brue T. Genetic causes of combined pituitary hormone deficiencies in humans. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(2):53-5.
- Jaffrain-Rea ML, Rotondi S, Alesse E. New insights in the pathogenesis of pituitary tumours. En: Fedele M. *Hot topics in endocrine and endocrine-related diseases*. IntechOpen; 2013 [Internet]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/hot-topics-in-endocrine-and-endocrine-related-diseases/new-insights-in-the-pathogenesis-of-pituitary-tumours>