



## 6 - CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LOS MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN SUBYACENTES A LA RESPUESTA A KISSPEPTINA EN CÉLULAS NEUROENDOCRINAS PANCREÁTICAS (PÓSTER SELECCIONADO)

A.J. Martínez Fuentes<sup>1,2,3</sup>, A.C. Fuentes Fayos<sup>1,2,3</sup>, E. Alors Pérez<sup>1,2,3</sup>, S. Pedraza Arévalo<sup>1,2,3</sup>, A.D. Herrera Martínez<sup>1,2,4</sup>, J.A. Díaz Pérez<sup>5</sup>, T. Caro<sup>1,6</sup>, M.A. Gálvez Moreno<sup>1,4</sup>, J.P. Castaño<sup>1,2,3</sup> y R.M. Luque<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Grupo GC-27 y GC-08. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba y Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>2</sup>Sección de Biología Celular. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. <sup>3</sup>CIBER en Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>5</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>6</sup>Servicio de Patología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

### Resumen

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (panNETs) son un conjunto de neoplasias cuyo difícil diagnóstico y tratamiento se debe fundamentalmente a su heterogeneidad que además obstaculiza la identificación de características clínicas o moleculares específicas que puedan predecir la pronóstico tumoral o el abordaje terapéutico de los panNETs. En este sentido, el sistema regulador KiSS/KiSS-R ha sido descrito en diferentes tumores endocrinos en los que ejerce acciones antitumorales. En pacientes pan-NETs (n = 20), hemos observado una alta expresión de KiSS y una baja expresión de KISS-R, asociadas diferencialmente con la presencia de metástasis. En células BON-1, el tratamiento con kisspeptina-10 (kp-10) moduló significativamente los procesos de proliferación y migración celular. Experimentos *in vitro* (BON-1) e *in vivo* (ratones con xenógrafos BON-1) revelan que las acciones antitumorales del sistema KiSS/KiSS-R implican la modulación de diferentes mecanismos moleculares y de señalización. Así, el tratamiento con kp-10 provoca una disminución en el nivel de fosforilación de diferentes componentes de las rutas MAPK y AKT siendo ésta aún mayor en condiciones de sobreexpresión de KISS-R. Además, el tratamiento con kp-10 también promovió la desregulación de diferentes genes claves para la fisiopatología de panNETs. De hecho, un análisis de enriquecimiento desveló asociaciones significativas entre rutas relevantes implicadas en el cáncer de páncreas, la resistencia endocrina y el ciclo celular entre otras. En conjunto, nuestros resultados aportan evidencias originales de la importancia del sistema KiSS/KiSS-R en panNETs, sugiriendo su importancia en el desarrollo y/o progresión de esta patología y permitiéndonos proponer a los componentes de este sistema como fuente de biomarcadores y/o diana terapéuticas en panNETs.

Financiación: JJAA (PI-077-2016, BIO-0139), MICIU (PID2019-105564RB-I00) y CIBERObn.