



2 - LA CARACTERIZACIÓN DE LOS SISTEMAS SOMATOSTATINA Y GHRELINA REVELA SU POTENCIAL TERAPÉUTICO EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

N. Hermán-Sánchez^{1,2,3}, J.L. López-Cánovas^{1,2,3}, A. García-Estrada^{1,2,3}, M. del Río-Moreno^{1,2,3}, P. Sáez-Martínez^{1,2,3}, M.E. Sánchez-Frías^{1,3}, J. Córdoba-Chacón⁵, A. Sarmiento-Cabral^{1,2,3}, R.M. Luque^{1,2,3} y M.D. Gahete^{1,2,3}

¹GC27 "OncObesidad y Metabolismo". Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. ³Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁴CIBERobn. CIBER Patofisiología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn). ⁵Departamento de Medicina. División de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Universidad de Illinois. Chicago. EE.UU.

Resumen

Introducción: Los sistemas hormonales definen la relación del carcinoma hepatocelular (CHC) con la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA). Sin embargo, el papel del sistema somatostatina (SST), costistatina (CORT), neuronostatina (NST) y ghrelina en EHGNA y CHC se desconoce. En este trabajo se planteó la caracterización y evaluación del potencial clínico de este sistema en la enfermedad hepática crónica.

Métodos: La expresión de los componentes del sistema SST/CORT/NST/ghrelina se analizó en cohortes retrospectivas propias (n = 93, CHC vs. adyacente) (n = 58, CHC vs. adyacente; n = 39, cirrosis; n = 5, sano), en líneas celulares (HepG2, Hep3b y SNU-387), en modelos de ratón de EHGNA y en cohortes *in silico* de CHC. La proliferación en respuesta a ligandos (naturales y sintéticos) se evaluó en líneas celulares y cultivos primarios.

Resultados: La enfermedad hepática crónica se caracteriza por la sobreexpresión de SST y GPR107, la disminución de SST1R, y la expresión dependiente del estadio de enfermedad hepática de SST2R, GOAT, GHSR1b y CORT. En los modelos animales de EHGNA se apreció un aumento de la expresión de SST3R y una disminución de SSTR1, SSTR2, SST5C y GHRL1. La sobreexpresión de GPR107 se validó en las cohortes *in silico* de CHC y se relacionó con parámetros de agresividad (supervivencia, diámetro tumoral y expresión de marcadores de proliferación). Finalmente, los ensayos *in vitro* en líneas celulares y cultivos primarios indicaron una disminución de la proliferación dependiente del patrón de expresión de los receptores en respuesta a análogos de SST, CORT, NST y GHRL1.

Conclusiones: Este estudio supone la primera caracterización del sistema SST/CORT/NST/ghrelina en modelos celulares, animales y muestras humanas de enfermedad hepática crónica, y plantea el potencial pronóstico y terapéutico de los análogos de SST y GPR107 en estas patologías.

Financiación: ISCIII (ERDF/ESF, "Investing in your future") (PI20/01301), JdA (BIO-0139) y CIBERobn.