



## 5 - UNA NUEVA SUBCLASIFICACIÓN MOLECULAR PUEDE PREDECIR LA RESPUESTA DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA EN CORTICOTROPINOMAS

A. Ibáñez-Costa<sup>1,2,3</sup>, M.C. Vázquez-Borrego<sup>1,2,3</sup>, P. Moreno-Moreno<sup>1,5</sup>, R. Blázquez-Encinas<sup>1,2,3</sup>, V. García-Vioque<sup>1,2,3</sup>, A.C. Fuentes-Fayos<sup>1,2,3</sup>, A. Soto-Moreno<sup>6</sup>, M.Á. Gálvez-Moreno<sup>1,5</sup>, R.M. Luque<sup>1,2,3</sup> y J.P. Castaño<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Hormones and Cancer. Maimonides Institute for Biomedical Research of Cordoba. <sup>2</sup>Department of Cell Biology, Physiology and Immunology. University of Córdoba. <sup>3</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn). <sup>4</sup>Reina Sofía University Hospital. Córdoba. <sup>5</sup>Endocrinology and Nutrition Service. Reina Sofía University Hospital. Córdoba. <sup>6</sup>Metabolism and Nutrition Unit. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla.

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Cushing es el resultado de la exposición excesiva y prolongada a cortisol causada por un tumor hipofisario, corticotropinoma, que secreta ACTH. El tratamiento con análogos de la somatostatina puede reducir la secreción hormonal y el crecimiento tumoral en los tumores secretores de GH, pero suele ser ineficaz en los corticotropinomas. Estudios anteriores indicaron que la presencia de la variante del receptor SST<sub>5</sub>TMD4 truncado se asocia con una falta de respuesta a análogos en GH-omas; pero desconocemos su papel en ACTH-omas.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es profundizar sobre el papel molecular y funcional de los receptores de somatostatina (SSTs) en corticotropinomas.

**Métodos:** Se ha analizado la expresión en 30 ACTH-omas y 8 hipófisis normales. Se han realizado ensayos funcionales y sobreexpresión de SST<sub>5</sub>TMD4 en cultivos primarios.

**Resultados:** Se observa una expresión diferencial de SSTs en ACTH-omas en comparación con tejido normal. Un análisis más profundo reveló la existencia de dos subpoblaciones de corticotropinomas que diferían en la expresión de los receptores. La población denominada "alta" expresa todas los SSTs, destacando SST<sub>5</sub>TMD4, mientras que la subpoblación "baja", muestra menor SST<sub>1</sub>/SST<sub>2</sub>/SST<sub>3</sub>. Los estudios funcionales revelaron que ambas subpoblaciones responden diferencialmente *in vitro* a octreótida y pasireótida. Finalmente, la sobreexpresión de SST<sub>5</sub>TMD4 aumentó la viabilidad celular.

**Conclusiones:** Nuestros datos indican que podría haber dos subpoblaciones de corticotropinomas, que podrían conferir una respuesta diferencial a los análogos de somatostatina. Además, la presencia de SST<sub>5</sub>TMD4 podría estar asociada con una mayor tasa de proliferación celular. En consecuencia, un perfil de expresión detallado de todas las SST en los corticotropinomas, especialmente las variantes de SST<sub>5</sub>, podría ayudar a predecir la respuesta farmacológica.

Financiación: MICINN (PID2019-105201RB-I00), ISCIII (CD19/00255).