



## 9 - IMPLICACIÓN DE LOS SISTEMAS REGULADORES CABLES1/EGFR Y HASF1/AP1 EN TUMORES CORTICOTROPOS SILENTES

A. García-Martínez<sup>1</sup>, M.E. G-García<sup>1</sup>, J. Sottile<sup>6</sup>, T. Argiuello<sup>2</sup>, A.C. Fuentes-Fayos<sup>1</sup>, L. Martínez<sup>3</sup>, J. Abarca<sup>4</sup>, I. Aranda<sup>3</sup>, R.M. Luque<sup>1</sup> y A. Picó<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Biología celular, Fisiología e Inmunología. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba; Departamento de Biología Celular. Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba; Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba; CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. <sup>2</sup>Endocrinología y Nutrición. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. Hospital General Universitario de Alicante. <sup>3</sup>Anatomía Patológica. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. Hospital General Universitario de Alicante. <sup>4</sup>Neurocirugía. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. Hospital General Universitario de Alicante. <sup>5</sup>Endocrinología y Nutrición. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. Hospital General Universitario de Alicante. CIBERER. Universidad Miguel Hernández. Elche. <sup>6</sup>Laboratorio de Apoyo a la Investigación. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. Hospital General Universitario de Alicante.

### Resumen

**Introducción:** CABLES1 es un modulador del ciclo celular dependiente de glucocorticoides (GC). Su expresión se pierde en el 55% de tumores corticotropos funcionantes (CTF) y está, involucrado en la regulación de la proliferación y función de células corticotropas a través del sistema USP8-EGFR. Una de las características de la enfermedad de Cushing es la resistencia al *feedback* negativo de los GC de la cual no se conoce completamente la causa. En este contexto, HSF1, un sensor clave de estrés que mantiene la homeostasis metabólica interacciona con el receptor de GC que inhibe, a su vez, la expresión de HSF1. El complejo formado por HSF1 y otras proteínas activan AP1, involucrado en la transcripción de POMC.

**Objetivos:** Cuantificar si los corticotropos silentes (CTS) expresan niveles más altos de CABLES1, y estudiar si la vía HSF1/AP1 juega un papel crítico en la regulación de la transcripción de POMC entre CTF y CTS.

**Métodos:** La expresión de CABLES1, EGFR, HSF1 y AP-1 fue cuantificada por qPCR (y estamos en fase de validación a nivel proteico) en 10 CTF, 14 CTS y 55 gonadotropos (GT).

**Resultados:** Los CTF expresan más CABLES1 que los CTS ( $p = 0,004$ ) y que los GT ( $p = 0,002$ ), mientras que los CTS expresan más HSF1 ( $p = 0,027$ ) y más AP1 que los CTF ( $p = 0,001$ ) y que los GT ( $p = 0,002$ ). Los CTF y los CTS expresan más EGFR que los GT ( $p = 0,009$  y  $p = 0,028$ , respectivamente), pero no hay diferencias entre ambas variantes. Existe una correlación positiva entre la expresión de HSF1 y AP1 en CTF ( $r = 0,737$ ,  $p = 0,023$ ), y con CTS ( $r = 0,806$ ,  $p = 0,005$ ) y GT ( $r = 0,596$ ,  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** La mayor expresión de CABLES1 en CTF vs. CTS y una expresión similar de EGFR indica que la vía CABLES1/EGFR no parece participar en los mecanismos de silenciamiento de los CT, sugiriendo un *feedback* positivo entre hipercortisolismo y CABLES1. Una mayor expresión de HSF1 y AP1 en los CTS vs. CTF sugiere que esta vía podría participar en el silenciamiento de los CT, reforzando resultados previos de nuestro grupo.