



## 2 - PAPEL DEL SISTEMA SHELTERINA-TELOMERASA EN TUMORES INTRACRANEALES ENDOCRINOS: ENFOQUE CLÍNICO, TRANSCRIPTÓMICO Y FUNCIONAL

A.S. de la Rosa-Herencia<sup>1,2,3</sup>, M.E. G-García<sup>1,2,3</sup>, I. Gil-Duque<sup>1</sup>, J. H-Hernández<sup>1</sup>, Á. Flores-Martínez<sup>1,2,3</sup>, M. Ortega-Bellido<sup>1,2,3</sup>, A. Soto-Moreno<sup>4</sup>, M.A. Gálvez-Moreno<sup>1,3,5</sup>, M.D. Gahete<sup>1,2,3</sup> y R.M. Luque<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba, Córdoba. <sup>2</sup>Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>3</sup>Servicio de Neurocirugía, Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid. <sup>4</sup>Unidad de Metabolismo y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla. <sup>5</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

### Resumen

Los tumores intracraniales (TI) son patologías endocrino-metabólicas altamente heterogéneas que se asocian con trastornos neurológicos y comorbilidades graves [tumores hipofisarios (TH), craneofaringiomas (CP) y glioblastomas (GBM)], lo que dificulta la búsqueda de estrategias diagnósticas, pronósticas y/o terapéuticas comunes y efectivas. En este contexto, se ha demostrado que algunos componentes del sistema shelterina-telomerasa (SHEL-TEL), encargado del mantenimiento de los telómeros, parecen tener un papel clave en diferentes patologías endocrino-tumorales. Sin embargo, la relevancia clínica/funcional de este sistema ha sido poco explorada en TI. Nuestro objetivo fue analizar la expresión de 17 componentes de la maquinaria SHEL-TEL en TI [10 hipófisis sanas vs. 83 TH-no funcionantes (THNF), 50 GHomas, 19 ACTHomas y 6 PRLomas; 7 cerebros sanos vs. 69 GBM y 60 CP] mediante un *array* de qPCR basado en microfluídica y analizar el efecto antitumoral de la modulación farmacológica de esta maquinaria en TI usando etopósido/BIBR1532 (modulador de la actividad de la telomerasa y longitud telomérica) en modelos celulares de TI. Nuestros resultados demuestran una drástica alteración de la expresión de esta maquinaria en TIs. Concretamente, TERF2, TREF2IP, y TINF2 presentan alteraciones comunes entre los THs, pudiendo diferenciar 2 subtipos de THNF y GHomas basados en el perfil molecular del sistema SHEL-TEL. En GBM, la disminución de la expresión de TREF2IP y 4 variantes de *splicing* de *TERT* mostraron potencial diagnóstico y pronóstico. En CP destacó el potencial de TERF2IP como biomarcador. Además, observamos un efecto antiproliferativo del modulador dependiente del tipo tumoral. Por tanto, nuestros resultados revelan que el sistema SHEL-TEL está desregulado en TI y que algunos de sus componentes podrían tener relevancia clínica/funcional en el manejo de los TI.

Financiación: Junta de Andalucía (PEER-0048-2020; P20\_00442); FPU20/03954; FPU21/00857; RPS 24665, AECC.