



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

A.S. de la Rosa-Herencia^{1,2,3}, M.E. G-García^{1,2,3}, I. Gil-Duque¹, J. H-Hernández¹, Á. Flores-Martínez^{1,2,3}, M. Ortega-Bellido^{1,2,3}, A. Soto-Moreno⁴, M.A. Gálvez-Moreno^{1,3,5}, M.D. Gahete^{1,2,3} y R.M. Luque^{1,2,3}

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

Resumen

Los tumores intracraneales (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.