



4 - CARACTERIZACIÓN DE LAS MAQUINARIAS ENCARGADAS DEL METABOLISMO DEL ARN (*NONSENSE-MEDIATED DECAY* Y ARN-EXOSOMA) EN TUMORES HIPOFISARIOS

M.E. García García¹, Á. Flores-Martínez², A.S. de la Rosa-Herencia², M. Ortega-Bellido², I. Gil-Duque², J. Hernández-Hernández², A. Soto-Moreno³, M.Á. Gálvez-Moreno⁴, A.C. Fuentes-Fayos² y R. Luque²

¹Universidad de Córdoba/IMIBIC, Córdoba. ²Universidad de Córdoba/Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC, Córdoba. ³Hospital Virgen del Rocío/IBIS, Sevilla. ⁴Hospital Universitario Reina Sofía /IMIBIC, Córdoba.

Resumen

Los tumores hipofisarios (TH) constituyen más del 15% de los tumores intracraneales y están asociados a un gran número de comorbilidades endocrinas. Actualmente, la mayoría de TH no cuentan con biomarcadores efectivos debido a la gran heterogeneidad molecular que confiere resistencia terapéutica (ej. a análogos de somatostatina-SSAs). En este sentido, la desregulación de las maquinarias encargadas de la regulación del ARNm ha demostrado ser una de las causas de la heterogeneidad de muchos tipos de tumores. Por ello, nuestro objetivo ha sido caracterizar clínica, molecular, y funcionalmente las maquinarias del *Nonsense-Mediated Decay* (NMD) y ARN-Exosoma en TH. Para ello: i) se cuantificó la expresión de los componentes del NMD y del ARN-Exosoma en tumores secretores de GH (n = 73), no funcionantes (n = 50) vs. 10 hipófisis control, y; ii) se realizaron aproximaciones bioinformáticas y ensayos funcionales *in vitro* con modelos celulares hipofisarios. Nuestros resultados mostraron que los factores NCBP1 (NMD) y EXOSC5 (ARN-Exosoma) se encontraban sobreexpresados en TH con gran discriminación con tejido normal. Además, análisis de enriquecimiento revelaron que las muestras con mayor expresión de estos factores se enriquecían en genes asociados a procesos oncogénicos (ciclo celular, actividad de MYC, etc.). Además, el silenciamiento de estos factores en modelos celulares de TH redujo diversos parámetros de agresividad (proliferación, formación de tumorosferas, etc.). Finalmente, la inhibición del NMD redujo también las características tumorales y produjo una sensibilización a SSAs. Por tanto, las maquinarias moleculares NMD y ARN-Exosoma son útiles como fuente de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas para mejorar el manejo clínico de los TH.

Financiación: FSEEN, Junta de Andalucía (P20_00442, RPS 24665), MICIIN (FPU21/00857, FPU20/03954).