



3 - IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN CRANEOFARINGIOMAS BASADAS EN LAS MAQUINARIAS MOLECULARES DE CONTROL DEL METABOLISMO DEL ARN

R.M. Luque Huertas¹, M.E. G-García¹, J. H-Hernández¹, I. Gil-Duque¹, Á. Flores-Martínez¹, M. Ortega-Bellido¹, D.A. Cano², A. Soto-Moreno², M.Á. Gálvez Moreno³ y A.C. Fuentes Fayos¹

¹Universidad de Córdoba/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío/Instituto de Biomedicina de Sevilla. ³Hospital Universitario Reina Sofía/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.

Resumen

Los craneofaringiomas (CP) son tumores generalmente benignos que pueden asociarse a síntomas neuro-psiquiátricos, visuales y endocrinos graves debido a su localización. Los métodos de diagnóstico, la evaluación de respuesta a terapias y los tratamientos actuales son muy limitados, por lo que es necesaria la identificación de nuevos biomarcadores de diagnóstico/pronóstico y estrategias terapéuticas. En este sentido, la regulación del metabolismo del ARN se ha revelado como un eje clave en la fisiopatología de múltiples patologías endocrinas/tumorales. Así, el objetivo de este estudio fue determinar la relevancia fisiopatológica de 2 de las maquinarias claves que controlan la expresión génica, el *Nonsense-Mediated Decay* (NMD) y el ARN-exosoma, en CP. Para ello, se analizó inicialmente la expresión génica de los componentes de ambas maquinarias por microfluídica (tecnología qPCR) en muestras de CPs (n = 7) y en hipófisis normales (HNs, n = 10), y posteriormente se emplearon diferentes análisis bioinformáticos usando diferentes cohortes humanas y una aproximación *in vitro* en células de CP. Observamos que los niveles de expresión de ambas maquinarias se encuentran desregulados en CP vs. HNs, destacando SEC13 y PABPC1 (NMD) y EXOSC5 (ARN-Exosoma) por su potencial fisiopatológico. Además, ensayos de enriquecimiento funcional revelaron la asociación de estos factores con rutas clásicas de CP como son el ciclo celular o la ruta Wnt/β-catenina. Asimismo, PABPC1 se observó sobreexpresado en los fenotipos más senescentes. Por último, la inhibición farmacológica del NMD (con NMDi), pero no del ARN-exosoma (con isoginkgetina), redujo la proliferación de células primarias de CP. En conclusión, existe una clara desregulación de ambas maquinarias en CP, destacando SEC13, PABPC1 y EXOSC5 como potenciales biomarcadores de diagnóstico/pronóstico y/o como dianas terapéuticas en CP.

Financiación: FSEEN, Junta de Andalucía (PEER-0048-2020, RPS 24665), MICINN (FPU21/00857, FPU20/03954).