



3 - ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN Y FUNCIONALIDAD DEL SISTEMA SOMATOSTATINA EN ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA Y CARCINOMA HEPATOCELULAR

A. García-Estrada¹, B. Ojeda-Pérez¹, M.I. Pozo-Relaño¹, A. Lupp², M. Rodríguez-Perálvarez³, S. Schulz⁴, R.M. Luque⁵, J.L. López-Cánovas¹ y M.D. Gahete⁵

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología de la Universidad de Córdoba. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²Instituto de Farmacología y Toxicología, Hospital Universitario de Jena, Universidad Friedrich Schiller (FSU) de Jena, Jena, Alemania. ³Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba. Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Córdoba. ⁴Instituto de Farmacología y Toxicología, Hospital Universitario de Jena, Universidad Friedrich Schiller (FSU) de Jena, Jena, Alemania. 7TM Antibodies GmbH, Jena, Alemania. ⁵Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología de la Universidad de Córdoba. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Córdoba.

Resumen

La prevalencia de la esteatosis hepática metabólica (EHMet) está creciendo rápidamente y, con ella, la del carcinoma hepatocelular (CHC). Aunque el papel central del hígado en la homeostasis endocrina es conocido, apenas se ha explorado en EHMet-CHC la desregulación y el papel de sistemas clásicos de regulación neuroendocrina [p. ej., el perfil de expresión y respuesta a ligandos del sistema de la somatostatina (SST)]. El objetivo de este trabajo fue obtener una descripción molecular y funcional del sistema SST en EHMet-CHC. Se evaluó la expresión del sistema SST en 2 cohortes retrospectivas internas (R1, n = 93; R2, n = 102), 7 cohortes *in silico* de EHMet [n = (45-109)/cohort], 6 de CHC [n = (65-369)/cohort] y 4 líneas celulares hepáticas humanas. En R1, se realizaron inmunohistoquímicas (IHC) (n = 25). Se realizaron ensayos funcionales (proliferación, formación de colonias y hepatosferas) en líneas celulares hepáticas. La expresión de los receptores de SST (SSTRs) fue menor en EHMet que en tejido control. Este perfil se reprodujo en CHC, donde se asoció a patrones complejos de agresividad tumoral y se complementó con localización histológica y subcelular (IHC). La mayor expresión de SSTRs en líneas celulares se encontró en HepG2 (agresividad tumoral baja) y Hep3B (intermedia), donde se observaron efectos antitumorales para la cortistatina, análogos clásicos (octreotide, lanreotide y pasireotide) y novedosos de la SST (BIM-23926 y BIM-23120, IPSEN). Los efectos diferenciales entre líneas podrían explicarse por mecanismos de señalización específica (marcadores neuroendocrinos y efectores *downstream* de los SSTRs). En conclusión, estos resultados muestran que el sistema SST es una fuente compleja, aunque explotable, de biomarcadores informativos y posibles dianas terapéuticas personalizadas en EHMet-CHC.

Financiación: ISCIII (FI21/00141, DTS22/00057, PI23/00652, cofinanciado por la Unión Europea), MINCIU (FPU21/04833), Junta de Andalucía (PI-0046-2024), FSEEN y CIBERObn.