



6 - RELEVANCIA FISIOPATOLÓGICA DE LA ALTERACIÓN DEL COMPLEJO MOLECULAR DE LA TELOMERASA/SHELTERINA EN TUMORES HIPOFISARIOS

R.M. Luque Huertas¹, M.E. G-García², A.S. de la Rosa Herencia², A. Flores Martínez², I. Gil Duque², E. Venegas Moreno³, A.D. Herrera Martínez⁴, M.A. Gálvez Moreno⁴, A. Soto Moreno³ y A.C. Fuentes Fayos²

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Córdoba.² Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Córdoba.³Unidad de Metabolismo y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla.⁴Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Resumen

Los tumores hipofisarios (PIT) representan un gran desafío clínico ya que son patologías heterogéneas que requieren un gran seguimiento, así como un tratamiento complejo. El desconocimiento molecular de los PIT representa otro importante desafío que afecta tanto al diagnóstico temprano como al pronóstico y tratamiento. En este contexto es bien conocida la importancia de la longitud de los telómeros para la supervivencia de las células cancerosas, que junto con el complejo telomerasa-shelterina (TEL-SHEL) influye en la fisiopatología de patologías tumorales/endocrinas. Pero la alteración y el papel del complejo TEL-SHEL en PIT están poco explorados. Por tanto, nos propusimos: 1) caracterizar la expresión de los componentes del complejo TEL-SHEL usando muestras de una cohorte interna de PIT [GHomas (n = 50) y ACTHomas (n = 19) vs. hipófisis normales (n = 10)], y validar la expresión en cohortes externas; 2) revelar los efectos funcionales/moleculares de la inhibición de la actividad de la telomerasa (usando el inhibidor BIBR1532) en modelos celulares de PIT. Se observó en GHomas y ACTHomas una desregulación de la expresión de múltiples componentes del complejo TEL-SHEL (ej. TERF2IP/TERF1/POT1/TNKS, o TERF2/ ACD, respectivamente), con alta capacidad diagnóstica y asociados a parámetros endocrinos relevantes. El tratamiento con BIBR1532 en células de GHomas/ACTHomas mostró un efecto antitumoral sobre la proliferación y capacidad de formación de células madre, así como una alteración en la síntesis de GH/ACTH, la interrupción del ciclo celular y la vía de reparación del daño del ADN. Finalmente, el tratamiento combinado de BIBR1532 con análogos de somatostatina (SSAs) ejerció un efecto antiproliferativo sinérgico. Por tanto, el complejo de TEL-SHEL está alterado en GHomas/ACTHomas, algunos de sus componentes podrían representar biomarcadores de diagnóstico/pronóstico, y su inhibición farmacológica podría servir como una opción terapéutica (sola o combinada con SSAs) en PIT.