



10 - EL ESTUDIO DE LA MAQUINARIA MOLECULAR QUE CONTROLA LA INFLAMACIÓN (INFLAMASOMA) REVELA NUEVOS BIOMARCADORES DE DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y DIANAS TERAPÉUTICAS EN TUMORES CEREBRALES

N. Leiva Hidalgo¹, I. Gil Duque¹, M.E. García García¹, M. Ortega Bellido¹, M.A. Núñez Santos¹, A. Flores Martínez¹, M.D. Gahete Ortiz², A.C. Fuentes Fayos¹ y R.M. Luque Huertas²

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Córdoba.

Resumen

Los tumores cerebrales, especialmente el glioblastoma (GBM), son patologías clínicamente devastadoras y en muchos casos letales debido a su diagnóstico tardío, en etapas avanzadas, y a su resistencia a la terapia estándar, lo que conlleva una baja tasa de supervivencia tras el diagnóstico y un mal pronóstico para los pacientes con graves alteraciones endocrinometabólicas. En consecuencia, la identificación de nuevos biomarcadores de diagnóstico/pronóstico y de dianas terapéuticas es fundamental para mejorar el manejo clínico de estas patologías. En este estudio, nos centramos en el análisis del inflamasoma, una maquinaria molecular activada por el estrés y el daño celular, que desencadena la maduración y liberación de citoquinas proinflamatorias, estando estrechamente relacionada con la modulación de la respuesta inmunitaria, la muerte celular y el microambiente tumoral. Caracterizamos los niveles de expresión de los componentes del inflamasoma [muestras de GBM ($n = 63$) y controles (cerebro no tumoral; $n = 19$), así como en diferentes cohortes de validación], lo que reveló una clara desregulación de su patrón de expresión. Un componente clave del inflamasoma, *MYD88*, se asoció con diversos parámetros clínicos de agresividad/mal pronóstico (tasa de supervivencia, recurrencia, amplificación de EGFR y estado de metilación de MGMT), así como con diversas vías de señalización clave (transición epitelio-mesénquima, hipoxia, angiogénesis o señalización de NFkB). La modulación de la expresión de *MYD88* (mediante silenciamiento o inhibición farmacológica) redujo significativamente varios parámetros funcionales en modelos celulares de GBM *in vitro*, incluyendo la proliferación, la migración y la formación de tumoresferas/colonias. En conjunto, demostramos un papel crítico del inflamasoma en GBM, destacando *MYD88* como un posible impulsor de su agresividad y de sus comorbilidades endocrino-metabólicas y, por tanto, como un nuevo biomarcador diagnóstico/pronóstico y diana terapéutica.