



## 11 - RELEVANCIA FUNCIONAL Y MOLECULAR DE LAS MAQUINARIAS DE CONTROL DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN TUMORES HIPOFISARIOS PRODUCTORES DE ACTH

I. Gil Duque<sup>1</sup>, M.E. García García<sup>1</sup>, P. Moreno Moreno<sup>2</sup>, E. Venegas Moreno<sup>3</sup>, D. Cano<sup>3</sup>, A. Soto Moreno<sup>3</sup>, M.A. Gálvez Moreno<sup>2</sup>, A.C. Fuentes Fayos<sup>4</sup>, A. Flores Martínez<sup>4</sup> y R.M. Luque<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Córdoba. <sup>2</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>3</sup>Unidad de Metabolismo y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla. <sup>4</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Córdoba. <sup>5</sup>Instituto 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 (CIBERobn), Córdoba.

### Resumen

Los tumores hipofisarios (TH) son la patología intracranal tumoral de mayor prevalencia en adultos, principalmente debido a la alteración de la secreción hormonal y a la localización de dichos tumores. Entre estas enfermedades neuroendocrinas, los TH productores de ACTH (ACTHomas) destacan por las numerosas comorbilidades endocrinas asociadas y que constituyen la enfermedad de Cushing, empeorando la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, las dificultades para su correcta clasificación, la ausencia de estrategias terapéuticas eficaces o la adquisición de resistencia evidencian la urgente necesidad de identificar nuevas vías moleculares de interés que mejoren el manejo clínico de estos pacientes. En este sentido, considerando la relevancia demostrada de las maquinarias de control de la expresión génica [*Nonsense-mediated Decay* (NMD) y el complejo RNA-Exosoma (REC)] en la fisiopatología de diferentes patologías endocrinas y tumorales, hemos llevamos a cabo la caracterización del perfil de expresión de los componentes del NMD y REC en una amplia cohorte de pacientes con ACTHomas clínicamente bien caracterizada [73 ACTHomas vs. 15 hipófisis normales (HNT; controles)]. Revelamos la existencia de una drástica desregulación del NMD y REC, destacando la alteración de diversos componentes moleculares debido a su elevada capacidad de discriminación entre ACTHomas y HNT, así como su asociación con parámetros clínicos clave (p. ej., niveles hormonales, progresión metabólica y tumoral). Adicionalmente, la inhibición farmacológica de ambas maquinarias fue capaz de disminuir las características funcionales en modelos celulares de ACTHomas (línea celular AtT-20 y cultivos primarios derivados de pacientes), demostrando la relevancia fisiopatológica del NMD y REC como fuente de nuevas herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas para el manejo clínico de esta devastadora patología hipofisaria.