



## 8 - RELEVANCIA DE MUTACIONES EN EL GEN *USP8* EN TUMORES HIPOFISARIOS SILENTES DE LA LÍNEA CORTICOTROPA

C. Guillén<sup>1,5</sup>, A. García<sup>2</sup>, J. Sottile<sup>5</sup>, L.M. Valor<sup>5</sup>, L. Martínez<sup>5,7</sup>, M.E. García<sup>2</sup>, M.E. Torregrosa<sup>5,6</sup>, J. Abarca<sup>4,5</sup>, R. Luque<sup>2</sup> y A. Pico<sup>1,3,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante. <sup>2</sup>Cell Biology, Physiology and Immunology Department, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. <sup>3</sup>Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche. <sup>4</sup>Neurocirugía, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante. <sup>5</sup>Neuroendocrinología y Patología tumoral hipofisaria, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. <sup>6</sup>Análisis clínicos, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante. <sup>7</sup>Anatomía patológica, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante.

### Resumen

**Introducción:** Las mutaciones del gen *USP8* son los cambios impulsores más comunes en los tumores hipofisarios corticotropos funcionantes (TCF). Tienen un efecto directo sobre el proteoma de las células a través de la alteración del proceso de ubiquitinación y la expresión génica. Su importancia en los TC silentes (TCS) es menos conocido. El objetivo del estudio es cuantificar la frecuencia de mutaciones somáticas de *USP8* en una serie de CTS y de CTF y los efectos de las mutaciones en SCT.

**Métodos:** Seleccionamos 23 tumores de la línea corticotropa, de los cuales 11 eran TCS, de nuestra colección de PitNET. Recogimos los datos clínicos, radiológicos, inmunohistoquímicos y moleculares anonimizados de la base de datos del Registro Molecular Español de PitNET (REMAH). Las mutaciones del gen *USP8* se identificaron mediante secuenciación Sanger. La extracción de ADN y ARN y la síntesis de ADNc se realizó en el laboratorio Apoyo a la Investigación de ISABIAL. Realizamos RT-qPCR para los siguientes ensayos: MSH6, CASP8, SSTR2, SSTR5, EGFR, CABLES1, HSF1, AP-1, PD-L1, GH1, FSHB, LHB, TSHB, PRL, POMC, AVPR1B, CRHR1, TBX19, NEUROD1, POU1F1, GATA2, ESR1, SF1.

**Resultados:** Se han identificado diez mutaciones somáticas diferentes en 11 pacientes, resultando en una frecuencia del 47,83% en nuestra cohorte. Todas las mutaciones fueron heterocigóticas y todas se ubicaron en el exón 14 del gen *USP8*. Los CTS *USP8*-mutados eran más jóvenes que los CTS *USP8*-no mutados ( $p = 0,006$ ). No hubo diferencias significativas entre otras variables clínicas y radiológicas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los CTS *USP8* mutados y los *USP8*-no mutados en la expresión de los genes CRHR1 ( $p = 0,010$ ), TBX19 ( $p = 0,031$ ), CASP8 ( $p = 0,010$ ), SSTR2 ( $p = 0,011$ ) y SSTR2/Coeficiente SSTR5 ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** Las variantes de SCT con mutación *USP8* muestran un perfil más diferenciado que podría evolucionar a enfermedad de Cushing durante el período de seguimiento.