



## 4 - MEDICINA DE PRECISIÓN EN ACROMEGALIA: EL METILOMA COMO FUENTE DE MARCADORES DE RESPUESTA A LOS LIGANDOS DEL RECEPTOR DE LA SOMATOSTATINA

P. de Pedro-Campos<sup>1</sup>, J. Gil<sup>2</sup>, H. Rodríguez-Lloveras<sup>1</sup>, J. Marcos-Ruiz<sup>1</sup>, M. Marques-Pamies<sup>3</sup>, B. Biagetti<sup>4</sup>, A. Aulinas<sup>5</sup>, E. Valassi<sup>6</sup>, M. Jordà<sup>1</sup> y M. Puig-Domingo<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología y Nutrición, Institut Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>2</sup>Endocrinología y Nutrición, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras CIBER-ER U747, Badalona. <sup>3</sup>Endocrinología y Nutrición, Hospital Municipal de Badalona. <sup>4</sup>Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras CIBER-ER U747, Barcelona. <sup>5</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Department of Endocrinology, IIB-Sant Pau, CIBER de Enfermedades Raras (CIBER-ER), University of Vic-Central University of Catalonia, Barcelona. <sup>6</sup>Endocrinología y Nutrición, Hospital Germans Trias i Pujol, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras CIBER-ER U747, Badalona.

### Resumen

**Introducción:** Alrededor del 50% de los pacientes con acromegalia no se controlan mediante tratamiento con ligandos del receptor de la somatostatina (LRS) de primera generación como terapia de primera línea, lo que conlleva un retraso del control hormonal y un aumento de comorbilidades asociadas. Por lo tanto, existe la necesidad de personalizar los algoritmos de decisión terapéutica para conseguir un control más rápido de la enfermedad. La mayoría de los estudios de biomarcadores en acromegalia se basan en alteraciones genéticas y de expresión, por lo que nuestro objetivo es caracterizar el metiloma de los somatotropinomas para identificar predictores de respuesta a los LRS.

**Métodos:** Análisis de la metilación del ADN de 38 somatotropinomas y 8 muestras de tejido hipofisario sano mediante el array EPICmethylation (Illumina), QALu y LINE-1 MS-QPCR. Algoritmos de selección de variables basados en *random forest*. Validación de los biomarcadores mediante pirosecuenciación con bisulfito.

**Resultados:** Los somatotropinomas presentaron diferentes niveles de metilación global que correlacionaron con la expresión de genes implicados en la metilación del ADN. Los tumores con niveles de metilación global extremadamente bajos se asociaron a mutación en GNAS y a una menor invasión. Por otro lado, el análisis diferencial de la metilación del ADN entre pacientes respondedores y no respondedores a LRS resultó en una firma de 678 regiones. Esta firma fue reducida a 2 biomarcadores y se generó un modelo de predicción para determinar la probabilidad de responder a LRS con una precisión del 100%. Además, se estableció un ensayo basado en pirosecuenciación con bisulfito para analizar la metilación de estos 2 biomarcadores, fácilmente implementable en la práctica clínica.

**Conclusiones:** La validación de estos modelos predictores de respuesta ayudará a agilizar el control

hormonal en pacientes con acromegalia al facilitar la identificación de resistentes a terapia con LRS.