



## 29 - DESREGULACIÓN EN LA EXPRESIÓN DE LA MAQUINARIA DE *SPLICING* EN TUMORES NEUROENDOCRINOS Y SU ASOCIACIÓN CON MALIGNIDAD Y AGRESIVIDAD

S. Pedraza<sup>a</sup>, E. Alors<sup>a</sup>, A.D. Herrera<sup>b</sup>, R. Sánchez<sup>c</sup>, R. Ortega<sup>c</sup>, R. Serrano<sup>d</sup>, M.Á. Gálvez<sup>b</sup>, M.D. Gahete<sup>a</sup>, R.M. Luque<sup>a</sup> y J.P. Castaño<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba; Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (Ciberobn). Córdoba. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica; <sup>d</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

### Resumen

**Introducción:** La desregulación de la maquinaria de *splicing* (spliceosoma y factores de *splicing*) está emergiendo como una característica relevante en cáncer, y podría explicar la generación de variantes aberrantes de *splicing* con potencial patológico. Nuestro grupo ha demostrado que la sobreexpresión de variantes de *splicing* del receptor 5 de somatostatina (sst5TMD4) y la ghrelina (In1-ghrelina) se asocia directamente con malignidad en tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp). El objetivo de este estudio fue caracterizar el patrón de expresión de la maquinaria de *splicing* en muestras de TNEp y determinar posible desregulación y su relación con la agresividad de esos tumores.

**Métodos:** Los niveles de expresión de un conjunto representativo de componentes de la maquinaria de *splicing* se determinaron en 20 muestras de TNEp y en tejido adyacente no tumoral, utilizando un *array* basado en PCR cuantitativa (Fluidigm). Además, evaluamos las consecuencias funcionales de la sobreexpresión y el silenciamiento de los factores más alterados, utilizando dos líneas celulares representativas de TNE (BON-I y QGP-I).

**Resultados:** La expresión del 50% de los componentes de la maquinaria de *splicing* estudiados estaba desregulada en TNEp respecto al tejido adyacente no tumoral. Además, la expresión de varios factores se correlacionó con parámetros clínicos relevantes, como la metástasis. Finalmente, la sobreexpresión en líneas celulares de factores drásticamente alterados (Celf4 y Nova1) provocó un aumento de la proliferación celular y su silenciamiento una disminución de la misma.

**Conclusiones:** La maquinaria de *splicing* está profundamente desregulada en TNEp, lo que podría estar asociado con el desarrollo de la enfermedad y, por tanto, proporcionar una fuente de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas en esta patología.

**Financiación:** MINECO (BFU2013-43282-R, BFU2016-80360-R), Junta de Andalucía (BIO-0139, CTS-1406), MECD (FPU14/04290), Beca GETNE y CIBERobn.