



12 - ESTUDIO BIOCOMPUTACIONAL Y FUNCIONAL DE LA ALTERACIÓN DE LA MAQUINARIA DE *SPLICING* EN CARCINOIDES PULMONARES

V. García Vioque^{1,2,3}, R. Blázquez Encinas^{1,2,3}, M.T. Caro^{2,5}, A.D. Herrera Martínez^{2,6}, Á. Salvatierra^{2,7}, M. Foll⁸, R.M. Luque^{1,2,3}, L. Fernández Cuesta⁸, A. Ibáñez Costa^{1,2,3} y J.P. Castaño^{1,2,3}

¹Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. ²Grupo GC08 Hormonas y Cáncer. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ³Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁴Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER). ⁵Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁶Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁷Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁸Genetic Cancer Susceptibility Group. International Agency for Research on Cancer. Lyon. Francia.

Resumen

Introducción: La desregulación de la maquinaria y de los patrones de *splicing* ha aparecido como un nuevo *hallmark* del cáncer. En este estudio evaluaremos su estado y función en carcinoides pulmonares.

Métodos: Se analizó la expresión de 45 componentes de la maquinaria de *splicing* en muestras de tejido tumoral y adyacente no tumoral en una cohorte de 33 pacientes con carcinoides pulmonares mediante un *array* de qPCR. Los resultados se validaron con una cohorte externa de 51 pacientes (GSE108055). Se establecieron asociaciones potenciales entre los niveles de expresión génica y parámetros clínicos relevantes. Se analizó el proceso de *splicing* alternativo en de una cohorte de 20 pacientes usando la herramienta bioinformática SUPPA2. Finalmente, se llevaron a cabo ensayos *in vitro* para determinar el papel funcional de componentes de la maquinaria de *splicing* seleccionados en las líneas celulares UMC-11 y H727.

Resultados: Un tercio de los componentes de la maquinaria de *splicing* está alterado en carcinoides pulmonares. Un grupo de componentes cruciales para su funcionamiento mostraron asociaciones con parámetros clínicos relevantes, como el estadio tumoral o la invasión de nódulos linfáticos. Los análisis bioinformáticos revelaron que la expresión de estos componentes clave se correlacionó con patrones alterados de *splicing* alternativo. Los ensayos *in vitro* tras la modulación de estos mostraron efectos en la proliferación celular y la formación de colonias.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que la maquinaria de *splicing* se encuentra desregulada en carcinoides pulmonares, existiendo asociaciones entre algunos de los componentes y características de malignidad. Así, estos resultados permiten plantear el desarrollo de nuevas aproximaciones de estudio y la identificación de nuevas dianas terapéuticas en esta compleja patología.

Financiación: MICINN (PID2019-105201RB-I00), Beca GETNE 2019, Fundación Eugenio Rodríguez Pascual, ISCIII (CD19/00255).