



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).