



6 - PAPEL SUPRESOR TUMORAL DEL FACTOR DE *SPLICING* RBM22 EN CÁNCER DE PRÓSTATA A TRAVÉS DE LA REGULACIÓN DEL *SPLICING* ALTERNATIVO Y DE GENES ONCOGÉNICOS CLAVE

A.J. Montero Hidalgo^{1,2,3}, J.M. Jiménez Vacas^{1,2,3}, E. Gómez Gómez^{1,3,5}, P. Sáez Martínez^{1,2,3}, T. González Serrano^{1,3,6}, R. Sánchez Sánchez^{1,3,6}, A. Sarmiento Cabral^{1,2,3}, J.P. Castaño Fuentes^{1,2,3}, M.D. Gahete Ortiz^{1,2,3} y R.M. Luque Huertas^{1,2,3}

¹GC-27. Instituto Maimónides de Investigaciones Biomédicas de Córdoba (IMIBIC). Córdoba. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. ³Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁴CB06/03/0020. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Córdoba. ⁵Servicio de Urología. HURS/IMIBIC. Córdoba. ⁶Servicio de Anatomía Patológica. HURS/IMIBIC. Córdoba.

Resumen

Introducción: El cáncer de próstata (CaP) es una de las principales causas de muerte en hombres, debido a las limitadas oportunidades terapéuticas actuales. Por ello, se requieren nuevas dianas moleculares para mejorar su tratamiento. Nuestro grupo ha publicado recientemente que elementos de la maquinaria que controla el proceso de *splicing* podrían representar una potencial y novedosa estrategia para el tratamiento del CaP; sin embargo, la presencia/papel de RBM22, un componente clave del spliceosoma, son desconocidos en esta patología.

Objetivos: Caracterizar la presencia y papel fisiopatológico de RBM22 en CaP.

Métodos: Se evaluaron los niveles de RBM22 (ARNm/proteína) en cuatro cohortes humanas independientes y dos modelos preclínicos de ratón (TRAMP/Hi-Myc). La respuesta funcional (proliferación, migración, formación de tumoresferas/colonias) y molecular (RNAseq, nCounter) a la modulación de RBM22 fue estudiada *in vitro* (células LNCaP, 22Rv1, PC-3) e *in vivo* (modelo preclínico xenógrafo) en CaP.

Resultados: Demostramos que los niveles de RBM22 eran significativamente menores en muestras de CaP y se asociaban inversamente con parámetros clínicos de agresividad. Consistentemente, se observó una pérdida gradual de RBM22 durante la progresión del CaP en los modelos preclínicos analizados. La sobreexpresión de RBM22 redujo la agresividad celular *in vitro* y el crecimiento tumoral *in vivo*, y dicha respuesta se asoció con la desregulación del proceso de *splicing* de multitud de genes, la actividad de rutas de señalización oncogénicas (ej. ciclo celular) y la disminución de la expresión de reguladores maestros del ciclo celular (*CDK1*, *CCND1*, *EPAS1*).

Conclusiones: RBM22 juega un papel crítico en la fisiopatología del CaP y, por lo tanto, el bloqueo de reguladores negativos de la expresión/actividad de RBM22 podría representar una novedosa estrategia terapéutica para esta patología.

Financiación: MICINN (PID2019-105564RB-I00/FPU18-02485/FPU17-00263), JdA (BIO-0139); CIBERObn.