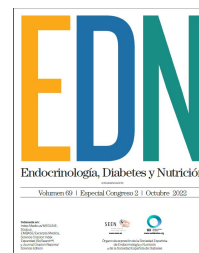




Endocrinología, Diabetes y Nutrición



31 - COMPONENTES DE LA MAQUINARIA CELULAR DEL *SPLICING* COMO NUEVA FUENTE DE FACTORES DIAGNÓSTICOS, PRONÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN CRANEOFARINGIOMAS

M.E. G-García^{1,2,3}, A.C. Fuentes-Fayos^{1,2,3}, D.A. Cano⁵, A.J. Martínez-Fuentes⁵, E. Venegas-Moreno⁵, J.P. Martínez-Barbera⁶, A. Soto-Moreno⁵, J.P. Castaño^{1,2,3}, M.A. Gálvez-Moreno^{1,3,7} y R.M. Luque^{1,2,3}

¹OncObesidad y Metabolismo GC27. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba. ²Universidad de Córdoba. Departamento de Biología celular, Fisiología e Inmunología. ³Neurocirugía. Hospital Universitario Reina Sofía (HURS). Córdoba. ⁴OncObesidad y Metabolismo GC27. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). ⁵Unidad de Metabolismo y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Sevilla. ⁶Institute of Child Health. Developmental Biology and Cancer Programme Birth Defects Research Centre. Universidad College London. Londres. ⁷Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Resumen

Introducción: Los craneofaringiomas (CP) son tumores epiteliales localizados en la región supraselar, clasificados en adamantinomatosis (ACP) y papilares (PCP), y cuyo diagnóstico suele llevarse a cabo con el tumor ya desarrollado y con múltiples comorbilidades. La primera línea de terapia es la cirugía, pero debido al bajo porcentaje de resección completa, la tasa de recurrencia es elevada. Por ello, es necesaria la identificación de dianas diagnósticas/pronósticas y terapéuticas en CP. Nuestro grupo ha demostrado que la alteración del proceso de *splicing* [componentes del spliceosoma (SCs), factores de *splicing* (SFs) y variantes de *splicing* (SVs)] está asociada al desarrollo/progresión/agresividad tumoral.

Objetivos: Explorar los niveles de expresión y el papel funcional de los componentes de la maquinaria del *splicing* en CP.

Métodos: Se analizaron niveles de expresión en muestras de ACP (n = 36), PCP (n = 4) y muestras controles (hipófisis normales; n = 11). Se realizaron ensayos funcionales en cultivos primarios de CP. Se usaron diferentes aproximaciones bioinformáticas y validaciones (RNAseq).

Resultados: Se observó una desregulación drástica de un gran número de SCs/SFs en CP vs. NP, y en CP primarios vs. recurrentes. RAVR1, RBM22, FBP11 y PRPF8 se identificaron como los factores que mejor discriminaban en ambas comparativas (RAVR1 y PRPF8 validados por RNAseq), y sus niveles se asociaban a parámetros clínicos clave, sugiriendo un papel crítico en CP. La sobreexpresión de RAVR1 y PRPF8 en células primarias de CP reveló un papel crucial de estos factores. Se identificaron varias SVs asociadas al desarrollo/progresión de los CP (ej. GNAS), relacionadas con la desregulación de la maquinaria de *splicing*.

Conclusiones: El spliceosoma se encuentra drásticamente alterado en CP, donde RAVR1 y PRPF8

podrían representar nuevas dianas diagnósticas, pronósticas y/o terapéuticas útiles en CP.

Financiación: JdA (P20_00442, PEER-0048-2020), MICINN (PID2019-105564RB-I00).