



17 - FACTORES DE *SPlicing* COMO REGULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS Y POSIBLES DIANAS TERAPÉUTICAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

A. Sarmento-Cabral^{1,4,5}, A.J. Montero-Hidalgo^{1,4,5}, E. Gómez- Gómez^{2,4,7}, P. Sáez-Martínez^{1,4,5}, T. González-Serrano^{2,4,8}, A.J. Martínez-Fuentes^{1,4,5}, M.D. Gahete^{1,4,5}, J.M. Jiménez-Vacas^{2,6} y R.M. Luque^{1,4,5}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba; Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ³Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ⁴Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Madrid. ⁶Institute of Cancer Research, London, Reino Unido. ⁷Servicio de Urología, HURS/IMIBIC, Córdoba. ⁸Servicio de Anatomía Patológica, HURS/IMIBIC, Córdoba.

Resumen

El cáncer de próstata (CaP) es la quinta causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Por tanto, se necesita encontrar urgentemente nuevas estrategias terapéuticas para abordar esta patología, especialmente el CaP resistente a la castración (CPRC). Aunque la desregulación del proceso de *splicing* ha surgido como una característica distintiva del CaP avanzado, aún se desconoce el papel potencial que pueden desempeñar algunos factores de *splicing* en el CaP avanzado. El objetivo del presente estudio fue explorar los niveles, el papel fisiopatológico y el perfil molecular asociado al factor de *splicing* SRSF6 en CaP, puesto que dicho factor se ha relacionado previamente con otras patologías endocrino-tumorales. Se analizó los niveles de SRSF6 (ARNm/proteínas/alteraciones genómicas) en varias cohortes de pacientes con CaP y en el modelo transgénico Hi-MYC. Se determinaron los efectos de la sobreexpresión y el silenciamiento de SRSF6 sobre parámetros de agresividad tumoral en diferentes modelos celulares y modelos preclínicos de CaP y se analizaron las consecuencias moleculares del silenciamiento de SRSF6 (mediante RNASeq) en células de CaP. Nuestros resultados mostraron que los niveles de SRSF6 están elevados (ARNm/proteína) en CaP vs. tejido prostático no tumoral, y están asociados a parámetros clínicos de agresividad tumoral y de mal pronóstico en pacientes con CaP. Además, la sobreexpresión de SRSF6 aumentó, mientras que su silenciamiento disminuyó, parámetros claves de agresividad *in vitro* y el crecimiento tumoral *in vivo*. Molecularmente, la modulación de SRSF6 desreguló vías oncogénicas claves, especialmente la actividad del receptor de andrógenos (AR), a través de la regulación transcripcional de los correguladores APPBP2 y TOP2B. Por tanto, SRSF6 podría representar una nueva diana terapéutica para inhibir la señalización persistente de AR en CaP avanzado.

Financiación: MICINN (PID2019-105564RB-I00, FPU18-02485), ISCIII (DTS20/00050), JdA (PI-0152-2019; BIO-0139).