



## 15 - LA DESREGULACIÓN EN LA MAQUINARIA QUE CONTROLA EL PROCESO DE *SPLICING* ESTÁ ASOCIADA CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PROGRESIÓN TUMORAL EN CÁNCER DE TIROIDES

A.J. Martínez Fuentes<sup>1,2,3</sup>, I. di Caro<sup>1,2,3</sup>, F. Porcel-Pastrana<sup>1,2,3</sup>, A. Martínez-Vara<sup>1,2</sup>, A.M. Moyano-Sánchez<sup>3,7</sup>, A. Romero-Lluch<sup>5</sup>, P. Santisteban<sup>6</sup>, E. Navarro-González<sup>5</sup>, M.A. Gálvez-Moreno<sup>1,3,7</sup> y R.M. Luque<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Investigación, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. <sup>2</sup>Investigación, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. <sup>3</sup>Investigación, Hospital Reina Sofía, Córdoba. <sup>4</sup>Investigación, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>6</sup>Investigación, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Córdoba. <sup>7</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

### Resumen

Diferentes evidencias indican que la maquinaria celular que controla el proceso de *splicing*, llamada spliceosoma, se encuentra alterada en diversos tipos de tumores, originando variantes de *splicing* oncogénicas asociadas a características de progresión tumoral y agresividad. Sin embargo, hasta la fecha no se ha estudiado en detalle las alteraciones e implicaciones del spliceosoma en cáncer de tiroides (CT). Por ello, el objetivo fundamental del presente trabajo fue explorar la desregulación de la expresión de los componentes del spliceosoma y factores de *splicing* en muestras de CT bien caracterizadas clínicamente en comparación con tejido no tumoral, para a continuación, analizar si estas posibles alteraciones podrían asociarse con parámetros clínicos de relevancia. Nuestros resultados mostraron una clara desregulación de diferentes componentes de la maquinaria de *splicing* en CT, y una asociación con parámetros clínicos relevantes. Es más, el uso de pladienolide-B (inhibidor de la actividad de SF3B1: un componente clave del spliceosoma) en líneas celulares de CT (TPC1 y CAL62) alteró significativamente diferentes parámetros funcionales (reducción de la proliferación, migración, número de colonias y tumorosferas) y moleculares. Asimismo, se realizaron las mismas aproximaciones en respuesta al silenciamiento de SF3B1, obteniendo resultados similares a los obtenidos con la administración de pladienolide-B. En conjunto, nuestros datos demuestran un drástica y significativa desregulación de los componentes de la maquinaria de *splicing* en muestras de CT que podrían estar asociados con la progresión tumoral y podrían ser usados como una fuente de biomarcadores de diagnóstico/pronóstico, así como posibles dianas terapéuticas en CT.

Financiación: Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE G211), Junta de Andalucía (PEER-0048-2020), PRE2020-094225.