



11 - LA MAQUINARIA MOLECULAR DEL ARN-EXOSOMA ESTÁ DRÁSTICAMENTE ALTERADA EN CÁNCER DE PRÓSTATA Y DIRECTAMENTE ASOCIADA A CARACTERÍSTICAS DE AGRESIVIDAD: PAPEL ONCOGÉNICO DEL COMPONENTE PABPN1

R.M. Luque^{1,2,3}, F. Porcel-Pastrana^{1,2,3}, A.J. Montero-Hidalgo^{1,2,3}, S. Lozano de la Haba^{1,2,3}, E. Gómez-Gómez^{1,3,5}, R. Sánchez-Sánchez^{1,3,6}, T. González-Serrano^{1,3,6}, D. Tollervey⁷, M.D. Gahete^{1,2,3} y P. Sáez-Martínez^{1,2,3}

¹Oncobesidad y Metabolismo, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ³Oncobesidad y Metabolismo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁴Oncobesidad y Metabolismo, Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid. ⁵Servicio de Urología, HURS/IMIBIC, Córdoba. ⁶Servicio de Anatomía Patológica, HURS/IMIBIC, Córdoba. ⁷Wellcome Trust Centre for Cell Biology, University of Edinburgh, Edinburgh, Reino Unido.

Resumen

El cáncer de próstata (CaP), un cáncer de carácter endocrino, es una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo. Por tanto, es urgente identificar nuevas herramientas diagnósticas/pronósticas/terapéuticas para combatirlo. Evidencias indican que los componentes involucrados en la regulación del metabolismo del ARN están alterados frecuentemente en tumores, provocando la aparición de eventos oncogénicos asociados con su progresión/agresividad. Sin embargo, las alteraciones/implicaciones del complejo ARN-exosoma (CAE; maquinaria molecular que controla el procesamiento/degradación en dirección 3' a 5' de la mayoría de los ARNs) aún no se ha estudiado en CaP. En este trabajo hemos identificado una desregulación drástica en la expresión de componentes del CAE en 6 cohortes humanas de CaP, siendo la sobreexpresión de PABPN1 (ARNm/proteína) capaz de discriminar con precisión entre CaP y tejido no tumoral. El silenciamiento de PABPN1 disminuyó diversos parámetros de agresividad en modelos celulares de CaP (proliferación/migración/formación de colonias-tumoresferas) a través de la modulación de ARNms (*CDK2/CDK6/CDKN1A*) y ARNlncs (*PCA3/FALEC/DLEU2*) asociados con cáncer. Además, la sobreexpresión de PABPN1 se asoció con características clínicas (estadio-tumoral/metástasis/recurrencia, etc.) y moleculares (ej. expresión de *CDK2/CDK6/EZH2*) claves, y su silenciamiento *in vivo* disminuyó el crecimiento/progresión del tumor. Finalmente, el tratamiento con Isoginkgetin (inhibidor de la actividad del CAE) disminuyó las características de agresividad *in vitro*. En conjunto, nuestros resultados demuestran una desregulación del CAE en CaP, que podría servir como una fuente de nuevos biomarcadores/dianas terapéuticas. De hecho, PABPN1 está directamente asociado con la progresión/agresividad del CaP, y representa un nuevo biomarcador de diagnóstico/pronóstico, y una diana terapéutica para combatir el CaP.

Financiación: MICINN (PID2019-105564RB-I00/PRE2020-094225/FPU17-00263).