



10 - ALTERACIÓN EN LOS COMPONENTES DE MAQUINARIAS DE REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL ARN EN CÁNCER DE TIROIDES Y SU ASOCIACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TUMOR

A. Martínez Vara¹, I. di Caro², F. Porcel-Pastrana³, A. Sarmento-Cabral³, R. Sánchez-Sánchez⁴, A. Romero-Lluch⁵, P. Santisteban⁶, M.A. Gálvez-Moreno⁷, R.M. Luque³ y A.J. Martínez-Fuentes³

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Hospital Reina Sofía de Córdoba. ³Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Hospital Reina Sofía, Córdoba. ⁴CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Hospital Reina Sofía, Córdoba. ⁵Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ⁶Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad Autónoma de Madrid (CSIC-UAM), y Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁷Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Reina Sofía, Córdoba.

Resumen

Las maquinarias celulares que regulan el metabolismo del ARN están alteradas en diferentes cánceres endocrinos, originando eventos oncocénicos asociados con la progresión tumoral y/o la agresividad. En el cáncer de tiroides (CaT) se desconoce si este fenómeno también ocurre y por ello, hemos investigado: 1) La posible alteración en la expresión de los componentes de las maquinarias que controlan el metabolismo del ARN [*splicing*, complejo ARN exosoma, Non-sense Mediated Decay (NMD)] en muestras de cáncer papilar (CPT) y medular (CMT) de tiroides; y 2) La relación de su desregulación con parámetros clínicos relevantes. Nuestros resultados muestran una clara desregulación de diferentes componentes de estas maquinarias en muestras CPT y CMT, lo que se correlacionó con parámetros clínicos relevantes. Por ello, realizamos ensayos *in vitro* funcionales (proliferación, migración, número de tumorosferas y colonias) así como mecanísticos sobre líneas celulares de CaT (TPC1 y CAL62) y pudimos comprobar que la modulación de la expresión y/o actividad de algunos componentes del *splicing*, ARN exosoma y NMD disminuyeron significativamente las características de agresividad celular. Como ejemplo, el bloqueo farmacológico del factor de *splicing* SF3B1 con pladienolide B, así como a su silenciamiento génico mediante un siRNA específico, disminuyeron significativamente los parámetros de agresividad tumoral en las líneas celulares. En conjunto, estos datos evidencian una drástica desregulación de los componentes de las maquinarias que regulan la expresión génica y metabolismo de ARN en CPT y CMT. Además, demuestran el papel crítico de SF3B1 y consecuentemente de la maquinaria de *splicing* en el CT. Más aún, la inhibición farmacológica y/o genética del factor SF3B1 podría representar una novedosa estrategia terapéutica de interés para explorar en ensayos controlados y aleatorizados que mejorarían la progresión clínica de los pacientes con CT más agresivos.

Financiación: GETNE G211.