



## 17 - LA MAQUINARIA MOLECULAR DE CONTROL DEL *SPLICING* (SPLICEOSOMA) ESTÁ DRÁSTICAMENTE ALTERADA EN los CRANEOFARINGIOMAS: PRPF8 Y RAVR1 COMO NUEVOS BIOMARCADORES DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

H. Huertas Cabrera<sup>1</sup>, M.E. García García<sup>2</sup>, A. Flores Martínez<sup>3</sup>, A.S. de la Rosa Herencia<sup>2</sup>, E. Venegas Moreno<sup>4</sup>, A. Herrera Martínez<sup>5</sup>, A. Soto Moreno<sup>4</sup>, M.A. Gálvez Moreno<sup>5</sup>, A.C. Fuentes Fayos<sup>2</sup> y R.M. Luque Huertas<sup>6</sup>

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

### Resumen

Los craneofaringiomas (CP) son tumores raros que surgen de restos ectodérmicos como la bolsa de Rathke, causando graves comorbilidades. Se clasifican en adamantinomatoso (ACP) o papilar (PCP) en función de su histología. Actualmente, los métodos de diagnóstico, seguimiento terapéutico y tratamientos disponibles son limitados, lo que conlleva altas tasas de recurrencia. Por ello, es fundamental identificar nuevos biomarcadores diagnósticos/pronósticos y estrategias terapéuticas. Nuestro grupo ha descrito alteraciones en una de las maquinarias de control de la expresión génica (spliceosoma) en varias patologías endocrinas y tumorales. Sin embargo, su alteración y papel funcional en CPs no se ha explorado. Por tanto, evaluamos el impacto clínico y funcional de la desregulación del spliceosoma en CP a través de análisis: i) de expresión de sus componentes [31 muestras de CP vs. 11 muestras control (hipófisis normales: NPs)]; ii) bioinformáticos para identificar biomarcadores y dianas terapéuticas, y iii) funcionales a través de la modulación/inhibición del spliceosoma y factores clave usando cultivos primarios derivados de pacientes con CP. Identificamos una desregulación significativa del spliceosoma, destacando PRPF8 y RAVR1 como biomarcadores con valor diagnóstico y pronóstico, validados en diferentes cohortes de CP. Además, su baja expresión se asoció con el enriquecimiento de procesos oncogénicos (invasión, ruta JAK/STAT, hipoxia), resultando su sobreexpresión *in vitro* en una reducción de la proliferación y alteración de vías oncogénicas (JAK/STAT) y de marcadores moleculares (MYC/VIM/CDH1, etc.). Por último, la inhibición farmacológica del spliceosoma con Pladienolide B redujo significativamente la tasa de proliferación de células de CP. En conclusión, el spliceosoma se encuentra drásticamente alterado en CP, siendo PRPF8 y RAVR1 candidatos prometedores como biomarcadores de diagnóstico/pronóstico y dianas terapéuticas en el manejo del CP.