



7 - PAPEL ONCOGÉNICO DEL COMPONENTE DEL SPLICEOSOMA PRPF8 EN HEPATOCARCINOMA

J.L. López-Cánovas^{1,2,3}, A. Lara-López^{1,2,3}, H. García-Fernández^{1,2,3}, M.T. Moreno-Montilla^{1,2,3}, M.E. Sánchez-Friás¹, M. de la Mata^{1,4,5}, M. Rodríguez-Peralvarez^{1,4,5}, J.P. Castaño^{1,2,3}, R.M. Luque^{1,2,3} y M.D. Gahete^{1,2,3}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba.³CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn).⁴Unidad de Hepatología y Trasplantes de Hígado. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.⁵CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Resumen

Introducción: La obesidad juega un papel clave en el desarrollo de numerosas patologías, incluido el cáncer de hígado. La alteración del proceso de splicing y aparición de variantes aberrantes de splicing son características comunes de estas patologías y condicionan el desarrollo/progresión tumoral. Ciertos componentes de la maquinaria (spliceosoma) que controla el splicing están desregulados en cáncer de hígado, pero el papel de PRPF8, un componente esencial del spliceosoma, no ha sido descrita en esta patología.

Objetivos: Analizar la expresión de PRPF8 en diferentes cohortes de cáncer de hígado y caracterizar su papel en el desarrollo/progresión tumoral.

Métodos: Se determinó la expresión de PRPF8 en una cohorte de pacientes con hepatocarcinoma (n = 172: HCC vs control) y se validó *in silico* en dos cohortes: TCGA y Proteómica-Zhou. Se caracterizaron las consecuencias funcionales y mecanísticas de su silenciamiento en líneas celulares de cáncer de hígado (HepG2/Hep3B/SNU387) y en tumores xenógrafos (Hep3B). Se analizaron datos de RNAseq y Clipseq.

Resultados: PRPF8 se encuentra sobreexpresado en cáncer de hígado y se asocia con mayor agresividad tumoral (tamaño tumoral, supervivencia). El silenciamiento de PRPF8 redujo parámetros de agresividad tumoral (proliferación, migración, formación de tumorosferas, colonias), aumentó la apoptosis *in vitro*, y redujo el crecimiento tumoral en el modelo preclínico. Datos del RNAseq y Clipseq en HepG2 demostraron que PRPF8 modula la expresión de genes clave en rutas celulares como el ciclo celular o la apoptosis. Estudios *in vitro* demostraron que PRPF8 modula la expresión y/o el splicing de genes de control del ciclo celular, así como oncogenes y supresores tumorales.

Conclusiones: PRPF8 podría jugar un papel clave en el desarrollo y/o progresión del cáncer de hígado a través de la modulación de la expresión y el splicing de genes clave en esta patología.

Financiación: ISCIII (PI17-02287/PI16-00264), JdA (BIO-0139) y CIBERobn.