



1 - LA DESREGULACIÓN DEL PROCESO DE *SPLICING* REVELA PRPF8 Y RAVR1 COMO NUEVOS BIOMARCADORES Y DIANAS TERAPÉUTICAS EN CRANEOFARINGIOMAS

J. Hernández Hernández¹, M.E. García García¹, Á. Flores Martínez¹, A.S. Rosa Herencia¹, D.A. Cano², M.D. Gahete³, A. Soto Moreno⁴, M.Á. Gálvez Moreno⁵, A.C. Fuentes Fayos¹ y R.M. Luque⁶

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla. ³Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). ⁴Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla. ⁵Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Departamento de Endocrinología y Nutrición, Córdoba. ⁶Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn).

Resumen

Los craneofaringiomas (CP) son tumores originados en la región selar cuyo diagnóstico suele ser tardío conllevando a múltiples comorbilidades endocrinas graves. La resección quirúrgica incompleta provoca altas tasas de recurrencia, por lo que es crucial identificar nuevas herramientas de diagnóstico, pronóstico y terapéuticas. Recientemente, se han reportado alteraciones en la maquinaria de *splicing* (spliceosoma) asociadas a varias patologías endocrinas y tumorales. Así, para determinar el papel del spliceosoma en CPs, se llevó a cabo: i) un análisis de la expresión de un conjunto de componentes de *splicing* (SCs) y factores de *splicing* (SFs), en 31 CPs vs. muestras control de hipófisis no tumorales (NP, n = 11) mediante microfluídica basada en tecnología qPCR; se realizaron varios análisis bioinformáticos; ii) una aproximación *in vitro* en cultivos primarios CPs. Demostramos que la maquinaria de *splicing* se encontraba desregulada en CPs vs. NPs. En concreto, encontramos 2 SFs (PRPF8 y RAVR1) como potenciales factores diagnósticos/pronósticos con alta capacidad de discriminación y asociados a recurrencia. Además, el análisis de enriquecimiento reveló que las muestras con baja expresión de PRPF8 y RAVR1 se asociaban con procesos oncogénicos claves (transición epitelio-mesénquima, la ruta JAK/STAT, hipoxia, etc.). Además, la sobreexpresión *in vitro* de ambos factores redujo la proliferación y la actividad de vías oncogénicas (JAK/STAT), y moduló la expresión de marcadores moleculares (C-MYC/VIM/CDH1, etc.). Finalmente, la inhibición del spliceosoma con pladienolide B redujo significativamente la proliferación en cultivos de células de CPs. En conclusión, la maquinaria del *splicing* está drásticamente desregulada en CPs y podría ser clínicamente relevante, destacando RAVR1 y PRPF8 como potenciales biomarcadores de diagnóstico/pronóstico y dianas terapéuticas en CPs.

Financiación: FSEEN, Junta de Andalucía (PEER-0048-2020, RPS 24665), MICIIN (FPU21/00857, FPU20/03954).