



## 2 - EL FACTOR DE *SPLICING* SF3B1 ESTÁ ASOCIADO CON LA TUMORIGÉNESIS HEPÁTICA Y SU INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA PODRÍA REPRESENTAR UNA NUEVA DIANA TERAPÉUTICA

J.L. López-Cánovas<sup>a,b</sup>, M. del Río-Moreno<sup>a,b</sup>, J.M. Jiménez-Vacas<sup>a,b</sup>, F. López-López<sup>a,b</sup>, M.E. Sánchez-Frías<sup>a</sup>, M. de la Mata<sup>a,c,d</sup>, M. Rodríguez-Perálvarez<sup>a,c,d</sup>, J.P. Castaño<sup>a,b</sup>, R.M. Luque<sup>a,b</sup> y M.D. Gahete<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>IMIBIC. Córdoba. <sup>b</sup>Universidad de Córdoba. <sup>c</sup>Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>d</sup>CIBERehd.

### Resumen

**Introducción:** Las patologías hepáticas [esteatosis, esteatohepatitis, cirrosis, hepatocarcinoma (HCC)] están asociadas con una fuerte desregulación de la expresión génica, incluida la aparición aberrante de variantes de *splicing* (VS). Sin embargo, se desconoce si estos procesos están asociados con la alteración de la maquinaria reguladora del propio *splicing* [componentes del spliceosoma (CS) y factores de *splicing* (FS)].

**Objetivos:** Identificar CS y FS alterados en HCC y analizar su posible implicación terapéutica.

**Métodos:** Se analizó la expresión (mRNA/IHQ) de más de 70 CS y FS en dos cohortes de muestras de HCC (n = 84 y n = 189) y los resultados se validaron en 4 cohortes *in silico* (n = 678 muestras). Posteriormente, se caracterizaron las consecuencias funcionales y mecánicas del tratamiento con pladienolide-B (inhibidor farmacológico del FS SF3B1) en líneas celulares de hígado sano (THLE-2) y HCC (HepG2, Hep3B, SNU387) y en tumores xenógrafos (Hep3B).

**Resultados:** Existe una fuerte desregulación de CS y FS en HCC (> 50% alterados). SF3B1 se encuentra sobreexpresado (mRNA/IHQ) en las cohortes analizadas, correlacionándose con la expresión de VS oncogénicas (KLF6v2, BRBM1, CCDC50-2). El bloqueo de SF3B1 *in vitro* con pladienolide-B inhibe la tumorigénesis (proliferación, migración, formación de clones y tumorosferas) en células de HCC, mientras que en THLE-2 muestra una toxicidad reducida. Su efecto se potencia en combinación con Sorafenib. *In vivo*, una dosis intratumoral de pladienolide-B bloqueó el crecimiento de tumores xenógrafos, un efecto comparable al del Sorafenib (oral, 3 días). Estos efectos los ejerce a través de la modulación de la expresión de la propia maquinaria del *splicing*, VS oncogénicas y oncogenes/supresores tumorales clave.

**Conclusiones:** SF3B1 está sobreexpresado en HCC y su inhibición farmacológica con pladienolide-B podría representar una nueva estrategia terapéutica en HCC.

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