



8 - DESREGULACIÓN DE LOS COMPONENTES DE LA MAQUINARIA DE SPLICING EN TUMORES NEUROENDOCRINOS HIPOFISARIOS Y CRANEOFARINGIOMAS

M.D. Gahete^{1,2,3}, A.C. Fuentes-Fayos^{1,2,3}, M.C. Vázquez-Borrego^{1,2,3}, D.A. Cano⁵, J. Solivera^{1,2,6}, E. Venegas-Moreno⁵, A. Soto-Moreno⁵, J.P. Castaño^{1,2,3} y R.M. Luque^{1,2,3}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba. ²Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ³Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. ⁴CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). ⁵Unidad de metabolismo y nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Sevilla. ⁶Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Resumen

Introducción: Los tumores neuroendocrinos hipofisarios (TNEHs) y los craneofaringiomas (CRNFGs) son tumores normalmente benignos aunque frecuentemente asociados a comorbilidades graves. El tratamiento inicial suele ser la cirugía, pero la resección no es siempre completa, provocando altas tasas de recidivas. Por ello es necesario identificar nuevos biomarcadores para su manejo. En los últimos años se ha demostrado una clara relación entre la desregulación del splicing y diversas patologías tumorales.

Objetivos: Determinar el patrón de expresión de los componentes de la maquinaria de splicing en TNEHs y CRNFGs e identificar componentes con potencial como biomarcadores diagnósticos, pronósticos o terapéuticos.

Métodos: El patrón de expresión de componentes del spliceosoma (n = 17) y factores de splicing (SFs; n = 28) se analizó mediante un array de PCR microfluidica en una cohorte de 261 TNEHs (somatotropinomas, TNEHs no funcionantes, corticotropinomas y prolactinomas) y 36 muestras de CRNFGs (primarios y recidivas) en comparación con hipófisis normales (HNs; n = 11).

Resultados: Existe una fuerte desregulación de la maquinaria de splicing en todos los TNEHs y CRNFGs en comparación con las HNs y se puede determinar una huella molecular única de componentes de maquinaria de splicing que discrimina entre tejido normal y tumoral. La expresión de ciertos componentes se asoció con parámetros clínicos clave y algunos de ellos fueron comúnmente desregulados en TNEHs y CRNFGs. Finalmente, la modulación de SF3B1 o tratamiento con pladienolide-B redujo la proliferación, viabilidad y/o secreción hormonal en cultivos primarios y/o líneas celulares de TNEHs y/o CRNFGs.

Conclusiones: El análisis de componentes de la maquinaria de splicing y SFs podría proporcionar herramientas diagnósticas y/o pronósticas relevantes y ofrecer nuevas dianas con potencial terapéutico en TNEHs y CRNFGs.

Financiación: Beca FSEEN, ISCIII (PI16-00264), MINECO (BFU2016-80360-R), JdA (BIO-0139), CIBERobn.