



22 - EL FACTOR DE *SPLICING* SRSF6 COMO NUEVA DIANA TERAPÉUTICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

J.M. Jiménez-Vacas^{1,2,3}, A.J. Montero-Hidalgo^{1,2,3}, E. Gómez-Gómez^{1,5}, P. Sáez-Martínez^{1,2,3}, A.C. Fuentes-Fayos^{1,2,3}, R. Blázquez-Encinas^{1,2,3}, R. Sánchez-Sánchez^{1,6}, J.P. Castaño^{1,2,3}, M.D. Gahete^{1,2,3} y R.M. Luque^{1,2,3}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba. ²Departamento de Biología celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. ³Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁴CIBER en Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Córdoba. ⁵Servicio de Urología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁶Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Resumen

Introducción: El cáncer de próstata (CaP) es la patología tumoral más diagnosticada en hombres, en países desarrollados. Lamentablemente, un 20% de los pacientes desarrollan resistencia al principal abordaje farmacológico (deprivación androgénica), progresando al letal CaP resistente a la castración (CPRC). Por ello, son necesarias nuevas dianas terapéuticas que mejoren el tratamiento del CaP. En este sentido, la alteración del proceso de *splicing* ha emergido como una nueva huella molecular del cáncer.

Objetivos: Caracterizar el papel fisiopatológico del factor de *splicing* SRSF6 en CaP.

Métodos: Se analizaron los niveles de SRSF6 en dos cohortes [biopsias de CaP (n = 42) vs. control (n = 9); y región tumoral vs. región adyacente no tumoral, derivadas de prostatectomías radicales (n = 84)]. Además, se realizaron ensayos funcionales y mecanísticos en respuesta al silenciamiento de *SRSF6 in vitro* en modelos celulares no tumorales, CaP hormono-sensible y CPRC y en un modelo preclínico *in vivo* (xenógrafo).

Resultados: SRSF6 está sobreexpresado (ARNm y proteína) en muestras de CaP y se asocia con parámetros clínicos y moleculares de agresividad tumoral. Estos resultados se validaron *in silico* usando cinco cohortes adicionales. El silenciamiento de la expresión de SRSF6 disminuyó significativamente la agresividad células derivadas de CaP y de CPRC (proliferación/migración/tumorosferas/colonias). Asimismo, el silenciamiento de *SRSF6 in vivo* redujo el crecimiento de tumores derivados de CPRC. Desde un punto de vista molecular, el silenciamiento de *SRSF6* alteró el mecanismo de la variante de *splicing* oncogénica AR-V7 (asociado a la resistencia a fármacos) y la actividad de rutas de señalización involucradas en la progresión del CaP (p.ej. E2F y reparación del ADN).

Conclusiones: SRSF6 podría representar una diana terapéutica efectiva para el tratamiento del CaP.

Financiación: MICINN (PID2019-105564RB-I00/FPU18-02485/FPU16-06190/FPU16-05059); JdA

(BIO-0139); CIBERobn.