



6 - EL FACTOR DE SPLICING CELF4 COMO POTENCIAL MARCADOR MOLECULAR Y DIANA TERAPÉUTICA EN TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS (PanNETs)

E. Alors-Pérez^{1,2,3}, S. Pedraza-Arévalo^{1,2,3}, R. Blázquez-Encinas^{1,2,3}, A.D. Herrera-Martínez^{1,2,4}, R. Serrano-Blanch^{1,2,5}, M.Á. Gálvez-Moreno^{1,2,4}, A. Ibáñez-Costa^{1,2,3}, M.D. Gahete^{1,2,3}, R.M. Luque^{1,2,3} y J. P Castaño^{1,2,3}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba/Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. ³CIBER Fisiopatología de la obesidad y la nutrición. Córdoba. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición; ⁵Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Resumen

Introducción: La alteración del splicing alternativo, tanto de su maquinaria subyacente como de las variantes de splicing, ha emergido como un nuevo *hallmark* del cáncer. Nuestro grupo ha descubierto que ciertas moléculas de dicha maquinaria se alteran en tumores neuroendocrinos pancreáticos (PanNETs).

Objetivos: estudiar el papel de uno de estos genes, *CELF4*, evaluando sus características, regulación y función en PanNETs.

Métodos: Analizamos los niveles de expresión de *CELF4* en 20 muestras de PanNETs, comparando tejido tumoral y adyacente no tumoral. Empleamos líneas celulares modelo de PanNETs, BON-1 y QGP-1, para explorar el papel funcional de *CELF4* en proliferación celular, expresión génica, señalización celular, alteración de variantes de splicing y respuesta a tratamientos de PanNETs.

Resultados: Los niveles de expresión de *CELF4* son más elevados en tejido tumoral de PanNETs que en tejido adyacente no tumoral, mostrando dichos niveles una asociación inversa con características clínicas relevantes (metástasis, dolor). Modulando la expresión de *CELF4* en las líneas celulares observamos que la sobreexpresión aumenta la proliferación mientras que el silenciamiento la inhibe. De hecho, este silenciamiento alteró los niveles y/o fosforilación de moléculas clave en señalización y oncogénesis en PanNETs: *ATRX*, *DAXX*, *CCND1*, *PTEN*, *PDK1*, y *ERK*. Más aún, el silenciamiento de *CELF4* potenció el efecto inhibitor de everolimus sobre la proliferación celular, sugiriendo un posible papel de este factor en la respuesta a fármacos.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que el factor de splicing *CELF4* está desregulado en PanNETs, donde podría estar relacionado con el desarrollo y la agresividad tumoral. Estos hallazgos invitan a seguir estudiando el potencial de *CELF4* como nuevo biomarcador diagnóstico y/o diana terapéutica en PanNETs.

Financiación: BFU2016-80360-R. Becas GETNE2014 y GETNE2019. Proyecto FERP2019. BIO-0139.

CIBERobn.