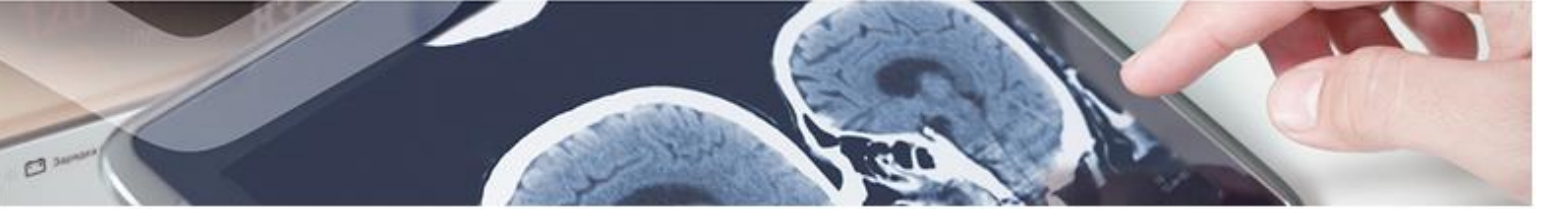




Biotech – Farma (Terapia)

## Utilidad del factor de splicing SF3B1 como diana terapéutica en cáncer de hígado

Oficina de  
**TRANSFERENCIA  
DE TECNOLOGÍA**  
Sistema Sanitario Público de Andalucía



### Descripción

Nuestro estudio demostró que el nivel de expresión de SF3B1 estaba significativamente elevado en muestras de HCC con respecto a tejido de hígado sano. Además, estos datos se validaron in silico en 5 cohortes amplias de pacientes con HCC, en las cuales, se disponía tanto de tejido no tumoral o sano, y tejido tumoral.

Este estudio confirmó la sobreexpresión de SF3B1 en muestras de HCC de todas las cohortes analizadas. Además, estudios in vitro demostraron que el silenciamiento de SF3B1 reducía las características de agresividad (proliferación, migración) en tres líneas celulares de HCC. Además, su bloqueo farmacológico con Pladienolide-B (un inhibidor selectivo) es capaz de reducir la agresividad de líneas celulares de HCC in vitro en las 3 líneas celulares de HCC, mientras que su acción sobre la viabilidad de hepatocitos no tumorales es prácticamente nula. Además, in vivo, el Pladienolide-B también reduce la progresión tumoral en un modelo pre-clínico inducido por crecimiento xenógrafo de células tumorales, donde una inyección intratumoral de este compuesto reduce el crecimiento tumoral. El efecto del Pladienolide-B es comparable al del sorafenib pero con mucha menor citotoxicidad sobre células normales que el sorafenib. Estos efectos parecen ser debidos a la reducción de la expresión de ciertas variantes de splicing oncogénicas.

Estos estudios, por lo tanto, pueden ayudar al tratamiento de los pacientes con HCC, ya que SF3B1, como diana terapéutica, posee una gran eficacia sobre las células tumorales, reduciendo sus características del desarrollo y progresión tumoral. Pudiendo así potenciar la eficacia del tratamiento sobre los pacientes con HCC, y en especial en aquellos en los cuales los tratamientos actuales no tienen efecto.



### Ventajas

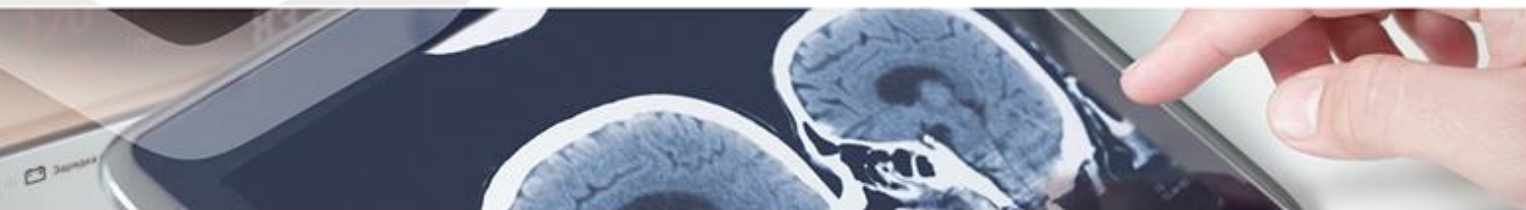
Hemos demostrado que la expresión de SF3B1, una proteína estructural del spliceosoma, se encuentra alterada (sobreexpresada) en muestras de HCC, donde se relaciona con las características clínicas del tumor y, por lo tanto, podría servir como diana terapéutica en HCC. De hecho, hemos encontrado que el silenciamiento de la expresión del gen (mediante el uso de small-interfering RNA) reduce significativamente parámetros funcionales relacionados con la progresión del tumor como puede ser la proliferación migración o formación de tumorosferas. Además, su bloqueo farmacológico con Pladienolide-B (un inhibidor selectivo) es capaz de reducir la agresividad de líneas celulares de HCC in vitro, mientras que su acción sobre la viabilidad de hepatocitos no tumorales es prácticamente nula.

Además, in vivo, el Pladienolide-B también reduce la progresión tumoral en un modelo pre-clínico inducido por crecimiento xenógrafo de células tumorales. El efecto del Pladienolide-B es comparable al del sorafenib pero con mucha menor citotoxicidad sobre células normales que el sorafenib. Así, SF3B1 podría ser utilizado como una nueva diana terapéutica en HCC, a través de la reducción de las características de agresividad descritas anteriormente.



### Propiedad Intelectual

Esta herramienta está protegida a través de una patente.



## Objetivos

El cáncer de hígado (CH) y en concreto el hepatocarcinoma (HCC) (75-85% de los casos del CH) es el sexto tipo de cáncer más prevalente y la segunda causa de muerte asociada a cáncer debido a su elevada tasa de progresión tumoral y metástasis. El tratamiento, según el estadio de la enfermedad, desde estadios más tempranos a avanzados, son: resección quirúrgica o el trasplante de hígado, quimioembolización o radioembolización, y tratamientos inhibidores angiogénicos como el sorafenib, regorafenib, sunitinib. La eficacia de estos tratamientos, sobretodo en estadios más avanzados es pobre, lo cual, unido a un aumento de su incidencia, aparición de resistencia al fármaco, y a la falta de marcadores de diagnóstico, hace necesario la búsqueda de nuevos elementos moleculares para el tratamiento de este tipo de cáncer, la cual constituye el objetivo que se persigue con este proyecto.



## Clasificación

Actividad / Tipo: Biotecnología y Diagnóstico Molecular  
Patología: Oncología y Hematología, Sistema Digestivo, Sistema Digestivo.  
Palabras clave: Hepatocarcinoma, SF3B1, Pladienolide-B, Diana terapéutica.