



14 - RELEVANCIA FUNCIONAL DE LA MAQUINARIA DEL ARN-EXOSOMA Y SU DESREGULACIÓN EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

S. Lozano-de la Haba^{1,2,3}, N. Hermán-Sánchez^{1,2,3}, B. Ojeda-Pérez^{1,2,3}, P. Sáez-Martínez^{1,2,3}, A. García-Estrada^{1,2,3}, J.L. López-Cánovas^{1,2,3}, M. Rodríguez-Perálvarez^{1,3,5}, R.M. Luque^{1,2,3} y M.D. Gahete^{1,2,3}

¹Grupo GC27. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba. ²Departamento de Biología Celular. Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. Córdoba. ³Grupo GC27. Hospital Universitario Reina Sofía (HURS). Córdoba. ⁴Grupo M. Tena. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn). ⁵Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁶Grupo M. de la Mata. CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Córdoba.

Resumen

Introducción: La incidencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) está en creciente aumento, lo que supone un grave problema ya que representa un estadio previo al desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC), el tipo de cáncer de hígado más común y uno de los más agresivos. Estudios previos indican que existe una profunda desregulación de las maquinarias moleculares relacionadas con el metabolismo del ARN en la progresión de EHGNA y en el desarrollo de CHC; Sin embargo, el papel de una de las maquinarias clave en este proceso, el ARN-exosoma, ha sido poco explorada en EHGNA/CHC.

Objetivos: Caracterizar la desregulación y la implicación funcional de la maquinaria del ARN-exosoma en CHC, para así identificar biomarcadores tempranos y nuevas dianas terapéuticas.

Métodos: Se analizaron los niveles de expresión de los componentes del ARN-exosoma en muestras de CHC y controles no tumorales de 2 cohortes retrospectivas y 5 *in silico*. Se realizaron ensayos funcionales en la línea celular de CHC SNU-387 en respuesta al silenciamiento (mediante siRNA) de componentes seleccionados.

Resultados: Existe una profunda desregulación de los componentes de la maquinaria del ARN-exosoma en CHC. EXOSC4, PABPN1 y ZFC3H1 se sobreexpresan consistente (ARNm/proteína) en la mayoría de las cohortes. La expresión de estos componentes se asoció con parámetros clínicos (ej. supervivencia global) y moleculares (ej. expresión de MKi67/CDK1/c-MYC) de mayor agresividad. El silenciamiento de PABPN1 (a nivel de ARNm/proteína) redujo parámetros tumorales clave como la proliferación celular, o la capacidad de formar colonias y tumorosferas en células de CHC.

Conclusiones: La maquinaria del ARN-exosoma está fuertemente desregulada en CHC. EXOSC4, PABPN1 y ZFC3H1 podrían representar nuevas herramientas diagnósticas/terapéuticas para CHC.

Financiación: ISCIII (PI20-01301/FI21-00141), MICINN (FPU20/03957), JdA (PEMP-0036-2020/BIO-0139), FSEEN y CIBERobn/ehd.