



## 403 - IMPLICACIÓN DEL COMPONENTE DE LA MAQUINARIA DEL ARN EXOSOMA EXOSC4 EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

M.I. Pozo Relaño<sup>1,2,3</sup>, S. Lozano de la Haba<sup>1,2,3</sup>, N. Hermán Sánchez<sup>1,2,3</sup>, B. Ojeda Pérez<sup>1,2,3</sup>, P. Sáez Martínez<sup>1,2,3</sup>, A. García Estrada<sup>1,2,3</sup>, M. Rodríguez Peralvarez<sup>1,5,6</sup>, J.L. López Cánovas<sup>1,2,3</sup>, R. M. Luque<sup>1,2,3</sup> y M.D. Gahete<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>IMIBIC, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba. <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. <sup>3</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>4</sup>CIBER Patofisiología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Córdoba. <sup>5</sup>Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>6</sup>Enfermedades hepáticas y digestivas, CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba.

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) es la afección hepática con mayor incidencia a nivel mundial, pudiendo derivar en complicaciones hepáticas y progresar hacia el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC), el cáncer de hígado primario más común y uno de los más agresivos. Estudios previos evidencian la implicación de determinadas maquinarias celulares relacionadas con el procesamiento, degradación y control de calidad del ARN en EHGNA y CHC, como la del ARN-exosoma. No obstante, el papel de los componentes de esta maquinaria en el desarrollo de esta patología no ha sido explorado.

**Objetivos:** Caracterizar la implicación del componente de la maquinaria del ARN exosoma EXOSC4 en la progresión de EHGNA hacia CHC, determinando su capacidad como biomarcador y/o diana terapéutica.

**Métodos:** Se analizaron los niveles de expresión de los componentes del ARN-exosoma en muestras de CHC y controles no tumorales de dos cohortes retrospectivas ( $n = 94$  y  $n = 62$  respectivamente) y siete cohortes *in silico* (Zhou, Roessler 2, Mas, Wurmbach, Arendt, Pinyol y TGCA) y se analizó su relación con parámetros clínicos claves en la patología. Se realizaron ensayos funcionales en las líneas celulares de CHC Hep3B y SNU-387 en respuesta al silenciamiento de EXOSC4 mediante siRNAs.

**Resultados:** Se observó una consistente sobreexpresión (ARN y proteína) de EXOSC4 en muestras de CHC, donde sus niveles se asociaron con determinados parámetros clínicos claves en el desarrollo de CHC como la supervivencia o la capacidad de invasión. Además, la modulación(silenciamiento) redujo parámetros de agresividad tumoral de las dos líneas celulares como la capacidad proliferativa, de formar colonias o de migrar.

**Conclusiones:** EXOSC4 podría suponer un potencial biomarcador y/o diana terapéutica por su posible implicación en el desarrollo y la evolución hacia CHC.

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