



53 - CARACTERIZACIÓN DEL COMPONENTE DE LA MAQUINARIA ARN-EXOSOMA EXOSC4 EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA HACIA CARCINOMA HEPATOCELULAR

M.I. Pozo Relaño¹, V.J. Fernández Ramírez¹, S. Lozano de la Haba¹, N. Hermán Sánchez¹, M. Rodríguez Perálvarez², R.M. Luque Huertas¹, J.L. López Cánovas¹ y M.D. Gahete Ortiz¹

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

Resumen

Introducción: La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica. El MASLD puede progresar a esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) y a carcinoma hepatocelular (CHC), por lo que es fundamental conocer los mecanismos implicados en la progresión MASLD-CHC. Estudios previos han destacado el papel de maquinarias relacionadas con el procesamiento del RNA, como el complejo ARN-Exosoma. Sin embargo, el papel de esta maquinaria se desconoce aún.

Objetivos: Caracterizar la desregulación del componente del complejo ARN-Exosoma EXOSC4 en la progresión de MASLD hacia CHC.

Métodos: Se analizaron los niveles de expresión de EXOSC4 en muestras de MASLD, CHC y controles (normal o adyacente) en dos cohortes retrospectivas y once cohortes *in silico*, y se analizó su correlación con parámetros clínicos. El papel de EXOSC4 se caracterizó *in vitro* mediante la modulación de su expresión (silenciamiento y sobreexpresión) en dos líneas de CHC, e *in vivo* a través de un modelo preclínico de tumores xenógrafos.

Resultados: EXOSC4 se sobreexpresa consistentemente en la mayoría de las cohortes analizadas, donde se asocia con una peor supervivencia y una mayor capacidad de invasión y recidiva, y con el enriquecimiento de determinadas rutas oncogénicas relacionadas con el daño al ADN. Los ensayos *in vitro* demostraron que el silenciamiento de EXOSC4 reduce parámetros de agresividad tumoral, mientras que su sobreexpresión los aumenta en las dos líneas celulares. Además, estudios *in vivo* confirmaron su potencial protumorigénico induciendo el crecimiento tumoral en modelos murinos.

Conclusiones: EXOSC4 podría suponer un potencial biomarcador y/o diana terapéutica por su implicación en la progresión de MASLD hacia CHC.

Financiación: ISCIII (PI20/01301, DTS22/00057, PI23/00652; co-funded by the European Union), MINECO (FPU20/03957), JdA (PEMP-0036-2020, BIO-0139), FSEEN y CIBERobn/ehd.