



## 14 - CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y FUNCIONAL DE LAS AMINOACIL-TRNA SINTETASAS EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

M. Serrano Jiménez<sup>1</sup>, N. Hermán-Sánchez<sup>1</sup>, B. Gracia-Herencia<sup>1</sup>, M. Rodríguez-Perálvarez<sup>2</sup>, R.M. Luque<sup>1</sup>, J.L. López-Cánovas<sup>1</sup> y M.D. Gahete<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid. CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba.

<sup>2</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Córdoba. Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía. CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba.

### Resumen

**Introducción:** El estadio final de la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) es el carcinoma hepatocelular (CHC). Dada la alteración de los procesos de síntesis de ARN y proteínas en estas patologías, se analizó la desregulación de la familia de las aminoacil-tRNA sintetetasas (ARS), enzimas esenciales para la síntesis proteica pero con función desconocida en cáncer, en la enfermedad hepática crónica y el CHC.

**Métodos:** Se analizó la desregulación de 27 ARS en cohortes *in silico* de enfermedad hepática crónica y CHC (GSE\_65485, GSE\_76427, GSE\_77314, GSE\_82177, GSE\_94660, GSE\_104310, GSE\_84598, GSE\_89377, GSE\_98383, GSE\_105130, GSE\_114564, GSE\_135631, GSE\_176271, GSE\_121248, GSE\_124535, GSE\_184733). El efecto funcional del silenciamiento de *HARS2* y *PARS2* se evaluó en líneas celulares de CHC (Hep3B y SNU-387).

**Resultados:** El análisis de la expresión de ARS citosólicas y mitocondriales en CHC mediante estudios transcriptómicos de múltiples cohortes mostró una desregulación significativa, destacando las ARS mitocondriales, especialmente *HARS2* y *PARS2*, por su capacidad para discriminar tejido tumoral de tejido adyacente no tumoral. Se generaron modelos de *knockout* (KO) mediante CRISPR/Cas9 en líneas celulares de CHC (SNU387 y Hep3B). En Hep3B se obtuvo un KO para *HARS2* con eficiencia del 95%. Se evaluó el impacto funcional mediante ensayos de proliferación, migración, formación de colonias y tumorosferas. La eliminación de *HARS2* provocó una reducción significativa en todos estos parámetros, indicando un papel clave en la tumorigenidad del CHC.

**Conclusiones:** Existe una fuerte desregulación de las ARS en la enfermedad hepática crónica y el CHC, donde *HARS2* podría ejercer un papel relevante en la progresión de la enfermedad.

Financiación: ISCIII (PI23/00652; co-funded by the European Union), MINECO (FPU20/03957), JdA (PI-0046-2024, BIO-0139), FSEEN y CIBERObn/ehd.