



16 - DESREGULACIÓN DE LA MAQUINARIA ARN-EXOSOMA Y EL COMPONENTE ZFC3H1 EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

M.I. Pozo-Relaño¹, V.J. Fernández-Ramírez¹, S. Lozano-De la Haba¹, A. García-Estrada¹, R.J. Nieto-Santiago¹, M. Rodríguez-Perálvarez², R.M. Luque¹, J.L. López-Cánovas¹ y M.D. Gahete¹

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

Resumen

Introducción: La enfermedad hepática esteatósica asociada al metabolismo (MASLD) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y puede progresar a carcinoma hepatocelular (CHC). Comprender los mecanismos moleculares implicados en la progresión es esencial para desarrollar nuevas terapias. Estudios previos han sugerido que las maquinarias de procesamiento del ARN, incluido el complejo ARN-exosoma, podrían desempeñar un papel fundamental en la progresión. Sin embargo, la implicación del complejo ARN-exosoma se desconoce aún.

Objetivos: Caracterizar la desregulación y el posible papel de la maquinaria ARN-exosoma, específicamente el componente ZFC3H1, en la progresión MASLD-CHC.

Métodos: Se caracterizó *in silico* la desregulación de la maquinaria ARN-exosoma y de ZFC3H1 en muestras de MASLD, CHC y control en 10 cohortes (2 retrospectivas y 8 *in silico*) y se analizó su relación con parámetros clínicos relevantes. Además, se realizaron análisis de enriquecimiento para identificar procesos celulares y moleculares asociados. El papel de ZFC3H1 se caracterizó *in vitro* (ensayos de proliferación, migración...) mediante la modulación de su expresión en dos líneas de CHC.

Resultados: Los análisis en muestras de pacientes revelaron que la maquinaria del ARN-exosoma está fuertemente desregulada en MASLD-CHC. ZFC3H1 se encontró sobreexpresado consistentemente en la mayoría de cohortes analizadas, donde se asoció con una peor supervivencia y una mayor capacidad de invasión y recidiva, y con el enriquecimiento de determinadas rutas oncogénicas. De hecho, los ensayos *in vitro* demostraron que el silenciamiento de ZFC3H1 puede reducir la agresividad tumoral en líneas celulares de CHC.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que ZFC3H1 podría servir como un potencial biomarcador y/o diana terapéutica en la progresión MASLD-CHC.

Financiación: ISCIII (PI23/00652; co-funded by the European Union), JdA (PI-0046-2024, BIO-139), MINCIU (FPU21/04833), FSEEN y CIBERObn.