



18 - LOS FACTORES DEL NMD (*NONSENSE-MEDIATED MRNA DECAY*) COMO POTENCIALES BIOMARCADORES O DIANAS TERAPÉUTICAS EN LA PROGRESIÓN DE MASLD A CHC

B. Ojeda-Pérez¹, M. Rosa-Hernández¹, V.J. Fernández-Ramírez¹, B. Gracia-Herencia¹, 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 Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Córdoba. ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba.

Resumen

Introducción: La maquinaria celular del NMD (*Nonsense-Mediated mRNA Decay*) juega un papel clave en la regulación de la expresión génica y se ha visto implicada en cáncer. Sin embargo, su papel en la enfermedad esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), la esteatohepatitis (MASH) y el carcinoma hepatocelular (CHC) es desconocido. Este estudio buscó caracterizar su función en la progresión MASLD-CHC y explorar los componentes con potencial diagnóstico y/o terapéutico.

Métodos: Se analizó la expresión de 64 genes del NMD en 7 cohortes externas de CHC, identificando a SMGX como un factor clave. Su expresión se evaluó en dos cohortes retrospectivas mediante qPCR (Cohorte-1: 89 CHC y tejidos no tumorales adyacentes pareados [TNTA]; Cohorte-2: 31 CHC, 31 TNTA y 5 tejidos sanos) y en 10 cohortes externas con muestras de esteatosis, MASLD, MASH y CHC asociado a MASH. Además, se moduló la expresión de SMGX en células SNU-387 (CHC) para analizar los efectos funcionales *in vitro*.

Resultados: Los 64 genes del NMD mostraron una desregulación generalizada en múltiples cohortes de MASLD, MASH y CHC, con un 84% de factores que aumentaron en CHC. Entre ellos, SMGX se sobreexpresó en 6 de 7 cohortes externas y también en las muestras de CHC de la Cohorte-1. Su expresión se asoció con menor supervivencia en la Cohorte-2 y en la cohorte TCGA. También se observó una elevada expresión en muestras de CHC asociado a MASH y se sobreexpresó en MASLD y MASH en 6 de 10 cohortes, correlacionando con mayores puntuaciones NAS y de fibrosis. Su sobreexpresión en líneas celulares incrementó el tamaño de las tumorosferas y las colonias, sin afectar a la proliferación ni la migración de las células SNU-387.

Conclusiones: La maquinaria NMD podría estar implicada en la progresión de MASLD hacia CHC, donde SMGX representa un potencial biomarcador y posible diana terapéutica.

Financiación: ISCIII (PI23/00652, FI21/00141; cofinanciado por la Unión Europea), JdA (PI-0046-2024, BIO- 0139), CIBERObn.