



15 - POTENCIAL CLÍNICO E IMPLICACIÓN FUNCIONAL DE LA ASPARTIL-TRNA SINTETASA (DARS1) EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA Y CARCINOMA HEPATOCELULAR

N. Hermán-Sánchez¹, M. Serrano-Jiménez¹, M.G. Fernández-Barrena², I. Uriarte³, M.A. Ávila², M. Rodríguez-Perálvarez⁴, R.M. Luque¹, J.L. López-Cánovas¹ y M.D. Gahete¹

¹Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid. ²Laboratorio de Hepatología, Programa de Tumores Sólidos, CIMA, CCUN, Universidad de Navarra, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra IdiSNA, Pamplona, CIBEREHD (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ³Laboratorio de Hepatología, Programa de Tumores Sólidos, CIMA, CCUN, Universidad de Navarra, Pamplona, CIBEREHD (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁴Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Resumen

Introducción: Estudios recientes asocian la alteración de la biogénesis de ARN transferentes (tRNA) con patologías endocrinas y tumorales. Aquí exploramos el potencial clínico y el papel funcional de la aspartil-tRNA sintetasa (DARS1) en la enfermedad hepática metabólica (EHMet) y el carcinoma hepatocelular (CHC).

Métodos: Se analizaron los niveles de DARS1 en muestras de tejidos y plasma de pacientes con EHMet y CHC (Cohorte 1: 21 controles, 15 EHMet, 14 cirrosis, 32 CHC; Cohorte 2: 8 controles, 8 HCC). El efecto de la modulación de DARS1 (silenciamiento, sobreexpresión, inhibición farmacológica) se evaluó *in vitro* en líneas celulares hepáticas e *in vivo* en modelos xenógrafos y ortotópicos. Se identificaron interactores de DARS1 por inmunoprecipitación y proteómica en fracciones citosólicas/nucleares de Hep3B.

Resultados: La abundancia de DARS1 disminuye en tejido y plasma de pacientes con EHMet pero aumenta en CHC, especialmente en los tumores más agresivos [área bajo la curva (AUC) en plasma: CHC vs. control: 0,83; CHC vs. EHMet: 0,90; CHC vs. cirrosis: 0,81]. Además, el silenciamiento o inhibición farmacológica de DARS1 redujo, mientras que la sobreexpresión de DARS1 aumentó, los parámetros de agresividad *in vitro*. Además, la sobreexpresión de DARS1 favoreció la formación de tumores xenógrafos y ortotópicos *in vivo*. A nivel molecular, se identificaron por inmunoprecipitación 132 interactores nucleares de DARS1, entre ellos tres miembros del complejo SAGA, que regula la estabilidad de MYC. Además, confirmamos que DARS1 regula los niveles y activación de MYC, la expresión de sus dianas y la entrada en senescencia inducida por fármacos.

Conclusiones: DARS1 es un potencial biomarcador no invasivo de CHC frente a EHMet. El efecto protumoral de DARS1 en CHC podría estar mediado por su interacción con el complejo SAGA y la modulación de MYC.

Financiación: ISCIII (PI23/00652; cofinanciado por la Unión Europea), MINECO (FPU20/03957), JdA (PI-0046-2024, BIO-0139) y CIBERobn.