



13 - EL SISTEMA NMD (*NON-SENSE MEDIATED DECAY*) COMO FUENTE DE BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

B. Ojeda-Pérez^{1,2,3}, N. Hermán-Sánchez^{1,2,3}, S. Lozano de la Haba^{1,2,3}, A. García-Estrada^{1,2,3}, M. Rodríguez-Perálvarez^{1,5,6}, J.L. López-Cánovas^{1,2,3}, R.M. Luque^{1,2,3} y M.D. Gahete-Ortiz^{1,2,3}

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

Resumen

Introducción: El sistema *non-sense mediated decay* (NMD) participa en el control de la expresión génica mediante la eliminación de ARNm y productos del *splicing* aberrantes. Uno de los procesos biológicos más alterados durante la progresión de la enfermedad hepática crónica (EHC) no alcohólica o metabólica (EHmet) es el procesamiento del ARN y su *splicing* alternativo, pero aún se desconoce la implicación del NMD en esta enfermedad y su progresión hacia carcinoma hepatocelular (CHC).

Objetivos: Definir la implicación del NMD y el papel de los factores alterados más relevantes como biomarcadores y/o dianas terapéuticas en la EHmet y el CHC.

Métodos: La expresión de 22 componentes del NMD se analizó mediante un *array* de qPCR [n = 89 CHC y tejidos adyacentes no tumorales (NTAT)] y se validó en 6 cohortes *in silico* (muestras sanas, NASH, CHC y/o NTAT). Se inhibió el NMD a través del tratamiento con NMDI14 y se sobreexpresó el componente SMG7 en dos líneas celulares de CHC para analizar el efecto funcional mediante ensayos *in vitro*.

Resultados: Existen cambios en la expresión de más del 45% de los componentes del NMD en la EHC, destacando SMG7, SMG8 y RMB8 que se sobreexpresaron consistentemente. De ellos, SMG7 y RBM8 estaban elevados en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y muestras de CHC-NASH. De hecho, la sobreexpresión de SMG7 *in vitro* aumentó parámetros de agresividad (proliferación o formación de colonias) en dos líneas celulares de CHC, mientras que la inhibición del proceso de NMD a través del uso de NMDI14 redujo la agresividad de estas células.

Conclusiones: Las alteraciones encontradas en la maquinaria del NMD podría servir para mejorar el diagnóstico, pronóstico o tratamiento de la EHC. En particular, SMG7 puede estar implicado en la agresividad tumoral y su bloqueo, inhibiendo el NMD, disminuye dicha agresividad.

Financiación: ISCIII (PI20/01301, FI21/00141), MINECO (FPU20/03957, FPU21-04833), JdA

(PEMP-0036-2020, BIO-0139), FSEEN, CIBERobn y CIBERehd.