



## 5 - DESREGULACIÓN DE LA MAQUINARIA DE *SPLICING* EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA: PAPEL DE EIF4A3 EN LA HEPATOCARCINOGENÉISIS

N. Herman-Sánchez<sup>1,2,3</sup>, J.L. López-Cánovas<sup>1,2,3</sup>, V. Amado<sup>1,5,6</sup>, M. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,5,6</sup>, R.M. Luque<sup>1,2,3</sup> y M.D. Gahete<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>GC27. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba. <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. <sup>3</sup>Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>4</sup>CIBERobn. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. <sup>5</sup>Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>6</sup>CIBERehd. CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas.

### Resumen

**Introducción:** La maquinaria responsable del proceso de *splicing* del ARNm podría ser una fuente de dianas moleculares para la enfermedad hepática metabólica (EHMET) y su estadio más avanzado, el carcinoma hepatocelular (CHC).

**Objetivos:** Analizar la desregulación y el potencial clínico de los componentes de la maquinaria de *splicing* en EHMET/CHC.

**Métodos:** La expresión (ARNm/proteína) de componentes de la maquinaria de *splicing* (n = 72) se analizó en 2 cohortes retrospectivas (n = 154 y n = 172) y 8 cohortes *in silico* de EHMET y CHC. EIF4A3 se manipuló (silenciamiento/sobreexpresión/bloqueo farmacológico) en células hepáticas (HepG2/Hep3B/SNU-387) y en tumores xenógrafos. Se analizó un RNAseq de HepG2 silenciadas para EIF4A3 y se realizaron experimentos de rescate (sobreexpresando FGFR4).

**Resultados:** Numerosos componentes de la maquinaria de *splicing* se encontraron desregulados (ARNm/proteína) en EHMET y CHC. Entre ellos, EIF4A3 estaba sobreexpresado en todas las cohortes y asociado al desarrollo de EHMET/CHC. El silenciamiento y/o bloqueo farmacológico de EIF4A3 redujo la proliferación, migración y formación de colonias/tumorosferas *in vitro* y el crecimiento tumoral *in vivo*, mientras que su sobreexpresión tuvo el efecto contrario *in vitro*. Análisis de RNAseq y ensayos *in vitro* mostraron que EIF4A3 controla la expresión y el *splicing* de FGFR4. De hecho, la sobreexpresión de FGFR4 rescató parcialmente la disminución de la proliferación y la formación de colonias/tumorosferas producida por el silenciamiento de EIF4A3. Además, EIF4A3 parece ser clave para mantener la señalización prooncogénica inducida por FGF19 y mediada por FGFR4.

**Conclusiones:** La maquinaria de *splicing* se encuentra desregulada en EHMET/CHC. EIF4A3 está sobreexpresado y asociado con la agresividad tumoral en CHC, un efecto que ejerce a través de la regulación de la expresión y *splicing* de FGFR4.

Financiación: ISCIII (PI20/01301), MINECO (FPU20/03957), JdA (PEMP-0036-2020/BIO-0139),

FSEEN y CIBERobn/ehd.