



4 - DESREGULACIÓN DEL COMPLEJO NMD (*NON-SENSE MEDIATED DECAY*) 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}, J.L. López-Cánovas^{1,2,3}, M. Tena⁴, M. Rodríguez-Perálvarez^{1,5,6}, R.M. Luque^{1,2,3} y M.D. Gahete^{1,2,3}

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

Resumen

Introducción: El complejo *non-sense mediated decay* (NMD) participa en el control de la expresión génica eliminando ARNm con errores comunes y/o con *splicing* aberrante, así como una parte de los transcritos canónicos. Desregulaciones de esta maquinaria se han observado en ciertas patologías, pero aún no se conocen las posibles alteraciones del NMD en la enfermedad hepática crónica (EHC), incluida la enfermedad del hígado graso (EHMet), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o el hepatocarcinoma (CHC).

Objetivos: Analizar posibles alteraciones del NMD en la EHC como potenciales biomarcadores y/o dianas terapéuticas.

Métodos: La expresión de 22 componentes de NMD y su correlación con factores y variantes de *splicing* se analizaron en una cohorte retrospectiva [n = 89 CHC y tejidos adyacentes no tumorales (NTAT)] mediante un *array* de qPCR y se validó en cohortes *in silico* con muestras sanas, NASH, cirróticas, CHC y/o NTAT. Se examinó su capacidad pronóstica en Human Protein Atlas y las puntuaciones VIP en MetaboAnalyst.

Resultados: La expresión de más del 45% de los componentes del NMD estaba alterada y asociada con un pronóstico desfavorable en CHC. Destacaron SMG7 y SMG8 por su consistente sobreexpresión en las cohortes analizadas (entre los 10 primeros en todas las puntuaciones VIP). RBM8, SMG7 y SMG8 también mostraron una mayor expresión en EHMet, NASH y/o CHC-NASH. La expresión de varios elementos del NMD, como SMG7 y SMG8, correlacionó con la de factores del *splicing* y/o variantes clave (RBM39, HNRPL, SNRPF o CD44V6).

Conclusiones: Las alteraciones del complejo NMD podrían servir como biomarcadores de diagnóstico, pronóstico o tratamiento de los pacientes con EHC. En particular, SMG7, SMG8 y RBM8 están elevados en las primeras fases de la EHC y podrían ser útiles en el diagnóstico temprano, mientras que SMG7 y SMG8 podrían ser nuevas dianas en CHC.

Financiación: ISCIII (PI20-01301/FI21-00141), MICINN (FPU20/03957), JdA (PEMP-0036-2020/BIO-0139), FSEEN y CIBERobn/ehd.