



P-68 - DESCIFRANDO NUEVOS MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL MEDIANTE UN ENFOQUE MULTIÓMICO

Irene Soletó¹, Montse Baldan-Martin¹, Mikel Azkargorta², Ana M. Aransay³, Rubén Gil-Redondo⁴, Isabel Moreno-Indias⁵, Ibon Iloro⁶, Macarena Orejudo¹, Cristina Ramirez¹, Cristina Sánchez-Sánchez¹, Fabio Suárez-Trujillo¹, Alfredo J. Lucendo⁷, Jesús Barrio⁸, Eduardo Martín Arranz⁹, Iria Bastón Rey¹⁰, María J García¹¹, Héctor Pallarés¹², Sabino Riestra¹³, Fernando Bermejo¹⁴, Manuel Van Domselaar¹⁵, Luis Fernández Salazar¹⁶, Ana Gutiérrez¹⁷, Yolanda Ber¹⁸, Eduardo Leo Carnerero¹⁹, Luis Bujanda²⁰, Cristina Rodríguez Gutiérrez²¹, Leyanira Torrealba²², Iago Rodríguez-Lago²³, Xavier Calvet²⁴, Eva Iglesias-Flores²⁵, María José Casanova¹, Fernando Casals¹, Jorge Mendoza¹, José Andrés Moreno Monteagudo¹, Oscar Millet⁴, Félix Elorza⁶, José M Mato⁴, Francisco J Tinahones⁵, María Chaparro²⁶ y Javier P. Gisbert²⁶

¹Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid. ²Plataforma de Proteómica, CIC bioGUNE, BRTA (Basque Research & Technology Alliance), CIBERehd, Derio. ³Plataforma de Análisis Genómicos, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), CIBERehd, Derio. ⁴Laboratorio de Medicina de Precisión y Metabolismo, CIC bioGUNE, Derio. ⁵Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁶Plataforma de Proteómica, CIC bioGUNE, BRTA (Basque Research & Technology Alliance), CIBERehd, Derio. ⁷Hospital General de Tomelloso, Instituto de Investigación Sanitaria de Castilla-La Mancha (IDISCAM), CIBERehd, Ciudad Real. ⁸Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ⁹Hospital Universitario La Paz e Instituto de Investigación Sanitaria La Paz (IdiPaz), Madrid. ¹⁰Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ¹¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL y Universidad de Cantabria, Santander. ¹²Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. ¹³Hospital Universitario Central de Asturias e Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo. ¹⁴Hospital Universitario de Fuenlabrada. ¹⁵Hospital Universitario de Torrejón. ¹⁶Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ¹⁷Hospital General Universitario de Alicante, CIBERehd e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante. ¹⁸Hospital San Jorge, Huesca. ¹⁹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ²⁰Hospital Universitario Donostia, Instituto Biodonostia y Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Donostia. ²¹Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. ²²Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona. ²³Hospital Universitario de Galdakao, Biocruces Bizkaia HRI, Vizcaya. ²⁴Consorci Corporació Santitària Parc Taulí, CIBERehd, Sabadell. ²⁵Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²⁶Hospital Universitario La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid.

Resumen

Introducción: Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que comprenden la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), se caracterizan por una inflamación crónica y recurrente del tracto gastrointestinal. A pesar de los estudios realizados hasta la fecha para comprender los mecanismos moleculares que subyacen estas enfermedades, su etiopatogenia sigue sin conocerse de manera exacta. Este estudio tiene como objetivo esclarecer la patogénesis de la EII utilizando una aproximación multiómica en muestras de suero, orina, tejido intestinal y heces.

Métodos: Se realizó un análisis multiómico (transcriptómica, proteómica, metabolómica y metagenómica) en una fase de descubrimiento de 53 pacientes con EC activa, 50 pacientes con CU activa y 33 controles sanos (CS). El análisis transcriptómico y proteómico en tejido intestinal se realizó mediante RNA-seq y cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, respectivamente. Los metabolitos presentes en suero y orina se analizaron mediante resonancia magnética nuclear, y el análisis metagenómico de las muestras de heces se realizó mediante secuenciación del gen 16S rRNA.

Resultados: Los resultados transcriptómicos mostraron los principales cambios en la expresión génica del tejido intestinal de pacientes con EC y CU. Además, se identificaron un total de 4.105 proteínas en las biopsias de mucosa intestinal, de las cuales 2.128 estaban diferencialmente expresadas entre EC y CS, 2.715 proteínas diferencialmente expresadas en CU en comparación con CS, y 1.653 proteínas diferencialmente expresadas entre EC y CU. Los análisis metabolómicos revelaron metabolitos y vías relacionadas con el metabolismo de cetonas, aminoazúcares e histidina metilada, el efecto Warburg y la circulación de amoníaco en pacientes con EII. Por último, los resultados metagenómicos indicaron que los pacientes con EC y CU presentaban diferencias en la microbiota intestinal a nivel taxonómico de género y especie según la diversidad bacteriana. En comparación con CS, la diversidad alfa de la población microbiana en EC fue significativamente menor.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio sugieren que algunas proteínas y metabolitos implicados en la respuesta del sistema inmune y síntesis de carnitina podrían desempeñar funciones esenciales en la patogénesis de la EC y la CU. A su vez, se han revelado nuevos mecanismos clave que podrían ayudar a comprender en profundidad la información de las distintas capas ómicas subyacentes a la patogénesis de la EII.