



Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

O-32 - NUEVOS BIOMARCADORES PROTEICOS EN VESÍCULAS EXTRACELULARES DE SUERO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA (PSC) EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA (UC)

A. Lapitz¹, A. Arbelaiz¹, M. Azkargorta^{2,3}, M. Krawczyk^{4,5}, Á. Santos-Laso¹, M.J. Perugorria^{1,3}, R. Jiménez-Agüero¹, A. Lacasta¹, C. Ibarra⁶, A. Sánchez-Campos⁶, E. González⁷, F. Lammert⁴, P. Milkiewicz⁸, M. Marzioni⁹, J.J. G. Marín^{3,10}, T.H. Karlsen^{11,12}, M. Chaparro^{3,13}, J.P. Gisbert^{3,13}, J.M. Falcón-Pérez^{3,7,14}, F. Elortza^{2,3}, L. Bujanda^{1,3} y J.M. Banales^{1,3,14}

¹Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, San Sebastián. ²Plataforma de Proteómica, CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCIII Parque Tecnológico y Científico de Bizkaia, Derio. ³Instituto Nacional de para el Estudio del Hígado y Enfermedades Gastrointestinales, CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

⁴Departamento de Medicina II, Saarland University Medical Center, Saarland University, Homburg, Alemania.

⁵Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Hepáticas, Departamento de Cirugía General, Hepática y de Trasplante, "Medical University of Warsaw", Varsovia, Polonia. ⁶Hospital de Cruces, Bilbao. ⁷Laboratorio de Exosomas, CIC bioGUNE, CIBERehd, Derio. ⁸Grupo de Medicina Traslacional, "Pomeranian Medical University in Szczecin", Szczecin, Polonia. ⁹Departamento de Gastroenterología, "Università Politecnica delle Marche", Ancona, Italia. ¹⁰Grupo de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos, HEVEFARM, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca. ¹¹Centro de Investigación para la PSC, División de medicina del cáncer, cirugía y trasplante, Hospital Universitario de Oslo, Rikshospitalet, Oslo, Noruega. ¹²Instituto de Investigación de Medicina Interna, Hospital Universitario de Oslo, Rikshospitalet, Oslo, Noruega. ¹³Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

¹⁴IKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao.

Resumen

Introducción: La colangitis esclerosante primaria (PSC) es una enfermedad biliar crónica de etiología desconocida que aumenta la predisposición a padecer colangiocarcinoma (CCA) (5-15%). Además, la PSC se asocia en gran medida (80%) con presencia concomitante de enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), principalmente colitis ulcerosa (UC). Así, los pacientes con IBD tienen mayor riesgo de desarrollar PSC (2-8%) y CCA (1%). Actualmente, no existen biomarcadores no invasivos sensibles y específicos para la detección precoz de la PSC en pacientes con UC, los cuales pueden ser especialmente relevantes para la monitorización de la progresión de la enfermedad y para aplicar estrategias terapéuticas adecuadas. Nuestro grupo ha demostrado recientemente que las vesículas extracelulares (EVs) de suero contienen biomarcadores proteicos para el diagnóstico diferencial de la PSC, CCA y carcinoma hepatocelular (HCC).

Objetivos: Investigar la presencia de biomarcadores proteicos sensibles y específicos en EVs de suero para el diagnóstico diferencial de PSC en pacientes con UC.

Métodos: Se aislaron EVs de suero de pacientes con PSC (n = 21), UC (n = 66) e individuos sanos (n = 62), utilizados como controles, mediante un protocolo bien establecido de ultracentrifugaciones

y filtraciones seriadas. La caracterización de las EVs de suero se llevó a cabo a través de microscopía electrónica de transmisión (TEM), nanoparticle tracking analysis (NTA, Nanosight) e inmunoblot. El contenido proteico de estas vesículas fue determinado por medio de un análisis proteómico por espectrometría de masas.

Resultados: Las EVs de suero presentaron una morfología redondeada (TEM), un diámetro en torno a 180 nm (NTA) y marcadores proteicos de EVs tales como CD9, CD63 y CD81 (immunobot) acorde con las características de exomas o microvesículas de pequeño tamaño. Los perfiles proteicos (por espectrometría de masas) de las EVs de suero revelaron 45 proteínas diferencialmente expresadas en UC vs control, 66 en PSC-UC vs control, y 62 en PSC-UC vs UC con valor diagnóstico (sensibilidad y especificidad; $p < 0,05$). En particular, proteínas como la aminopeptidase N (AMPN), polymeric immunoglobulin receptor (PIGR), G-protein coupled receptor family C group 5 member C (GPC5C) and Pantetheinase (VNN1) están exclusivamente enriquecidas en pacientes con PSC-UC en comparación con pacientes con UC y controles sanos. Además, proteínas como complemento factor I (CFAI), Ficolin-2 (FCN2) y Fibronectin (FINC) se encuentran en menor abundancia en pacientes con PSC-UC en comparación con UC y controles sanos.

Conclusiones: Los perfiles proteómicos presentes en las EVs de suero de pacientes con PSC-UC y UC presentan potencial valor como herramientas diagnósticas mínimamente invasivas.