

COMUNICACIONES ORALES

47.º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

Sesión General 2

Moderadores:

Edilmar Alvarado (Barcelona)

Álvaro Santos (Santander)

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

ESTUDIO ALEATORIZADO MULTICÉNTRICO EN FASE 2 PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA TERAPÉUTICA DEL DISPOSITIVO DIALIVE EN PACIENTES CON ACLF FRENTE AL TRATAMIENTO ESTÁNDAR

R. Bañares¹, B. Agarwal², F. Saliba³, D. Rodica Tomescu⁴, D. Martin⁵, V. Stadlbauer⁶, G. Wright⁷, M. Sheikh⁸, C. Morgan⁹, F. Andreola⁸, K. Oettl¹⁰, K. Waterstradt¹¹, S.M. Bode-Böger¹², R. Kumar¹³, S.C. Sacleux¹⁴, G. Schilcher⁶, S. Koball¹⁵, A. Tudor⁴, L. Ibañez¹⁶, J. Minten¹⁷, G. Domenech¹⁸, J.J. Aragonés¹⁸, A. Gander², M. Sánchez¹⁹, R.P. Mookerjee⁸, A. Davenport⁸, D. Green⁹, M. Pavesi²⁰, J. Stange¹⁵, N. Davies⁸, V. Arroyo²⁰, J. Fernández²¹, S. Mitzner¹⁵ y R. Jalan⁸

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, CIBEREHD, Madrid, España. ²Royal Free Hospital, London, Reino Unido. ³AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépatobiliaire, INSERM unit N° 1193, Université Paris-Saclay, Villejuif, Francia. ⁴Carol Davila University of Medicine and Pharmacy Bucharest Romania, Fundeni Clinical Institute Bucharest, Rumania. ⁵Peninsula Medical School, University of Plymouth, John Bull Building, Plymouth Science Park, Plymouth, Devon, EE.UU.. ⁶Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Graz, Austria. ⁷Basildon & T. University Hospital, Mid & South Essex NHS Foundation Trust, Basildon, Essex, Hon. Royal Free Hospital King College London University College London, Reino Unido. ⁸ILDH-UCL, Reino Unido. ⁹Yaqrit Ltd, Reino Unido. ¹⁰Division of Physiological Chemistry, Otto Loewi Research Center, Medical University of Graz, Austria. ¹¹MedInnovation GmbH, Austria. ¹²Institut für Klinische Pharmakologie Universitätsklinikum Otto-von-Guericke-Universität Leipziger, Magdeburg, Alemania. ¹³Changi General Hospital, Singapur. ¹⁴AP-HP Hôpital Paul Brousse,

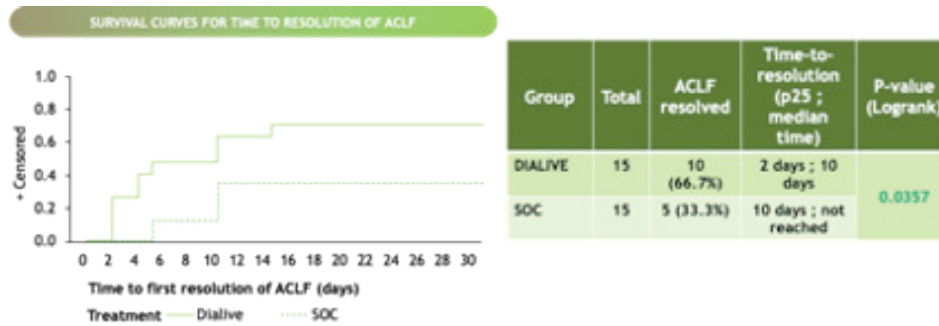
Centre Hépatobiliaire, INSERM unit N° 1193, Université Paris-Saclay, Villejuif, Francia. ¹⁵University Hospital Rostock Fraunhofer IZI, Alemania. ¹⁶Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBEREHD, Madrid, España. ¹⁷FAKKEL. ¹⁸Medical Statistics Core Facility IDIBAPS-Hospital Clinic Barcelona, España. ¹⁹IBM Ireland, Irlanda. ²⁰European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif), Barcelona, España. ²¹Liver ICU, Liver Unit, Hospital Clinic Barcelona. EF-Clif, España.

Introducción: El tratamiento del ACLF es una necesidad no cubierta. DIALIVE es un sistema de soporte hepático artificial que reemplaza la albúmina disfuncional y elimina PAMP y DAMP. El objetivo fue analizar la seguridad, la capacidad funcional del dispositivo y su eficacia

Métodos: Se aleatorizaron pacientes con ACLF grado 1-3A a recibir tratamiento con DIALIVE o tratamiento estándar (TE). Se definieron dos poblaciones: De seguridad (PS), (pacientes que habían recibido al menos una sesión de DIALIVE) y de seguridad modificada (PSM) (3 o más sesiones). Para analizar las diferencias se utilizó un modelo mixto de medidas repetidas.

Resultados: Se aleatorizaron 32 pacientes a DIALIVE [N = 17; 13 hombres; Edad: 49 (12,4); CLIF-Ofs: 10,3 (1,6); CLIF-C ACLFs: 48,6 (7,3)] o tratamiento estándar [n = 15; 13 hombres; edad: 49,1 (10,2); CLIF-Ofs: 9,9 (1,2); CLIF-C ACLFs: 47 (6,5)]. 30 pacientes formaron la PSM. DIALIVE se administró una mediana de 3 sesiones (rango: 1-5) con una duración mediana de 8 horas (rango 7-12). Seguridad: murieron 5 y 4 pacientes en DIALIVE y en TE respectivamente (NS). Aparecieron efectos adversos graves en el 64,7% y 53,3%, respectivamente (NS). Eficacia: CLIF-OF score. Los pacientes DIALIVE mejoraron significativamente en los sub-scores hepático (p = 0,045) y cerebral (p < 0,001). El score pulmonar empeoró en el grupo de TE (p = 0,002) en el día 10. Los pacientes DIALIVE presentaron una mejora del CLIF-Ofs (p = 0,043). La proporción de pacientes que lograron ACLF grado 0 fue superior en DIALIVE (66,7% vs. 33,3%; log-rank p = 0,0357) con un acortamiento del tiempo hasta la recuperación (Wald test p = 0,059). La puntuación CLIF-C ACLF disminuyó en los pacientes DIALIVE [diferencia de medias -5,4 (2,9); p = 0,064]. La puntuación MELD disminuyó significativamente en los pacientes tratados con DIALIVE al día 5 (p = 0,049) y 10 (p = 0,028) con respecto al TE.

Conclusiones: El dispositivo DIALIVE es seguro, incrementa la proporción de resolución de ACLF y acorta el tiempo hasta la misma.



Complicaciones de la cirrosis “Básica”

LA PRESIÓN SINUSOIDAL MODULA EL FENOTIPO ENDOTELIAL HEPÁTICO A TRAVÉS DE VÍAS DE SEÑALIZACIÓN MECANOSENSORAS, DESVELANDO BIOMARCADORES DE HIPERTENSIÓN PORTAL

M. Ortega-Ribera¹, A. Gibert-Ramos¹, L. Abad-Jordà¹, M. Magaz², L. Muñoz³, B. de Souza Basso⁴, P. Olivas², L. Orts², J.J. Lozano⁵, R. Villa⁶, J. Bosch¹, A. Albillos^{3,7}, J.C. García-Pagán² y J. Gracia-Sancho¹

¹Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS & CIBEREHD, Barcelona, España. ²Hepatic Hemodynamic Unit, Hospital Clínic de Barcelona & CIBEREHD, Barcelona, España. ³Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá & CIBEREHD, Madrid, España. ⁴PUCRS, Porto Alegre, Brasil. ⁵CIBEREHD. ⁶CNM-CSIC & CIBERBBN, Bellaterra, España. ⁷Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción y objetivos: La hipertensión portal (HP) es el síndrome clínico más frecuente y grave asociado a la enfermedad hepática crónica (EHC), con importantes complicaciones como son el sangrado por varices gastroesofágicas o la ascitis. Actualmente, el método más fiable para diagnosticar la HP es la estimación del gradiente de presión venosa hepática (HVPG), siendo éste un procedimiento invasivo no disponible en todos los centros del sistema nacional de salud. Teniendo en cuenta que las células endoteliales son sensibles a la presión hidrostática y a la tensión de corte, también llamada “shear stress”, planteamos la hipótesis que la HP podría no ser solo una consecuencia de la EHC, sino también un factor que influiría per se el fenotipo de las células endoteliales del sinusoide hepático (CESH) durante la progresión de la enfermedad, induciendo la secreción de factores endoteliales que serían representativos de la presión portal del paciente. El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de la presión hidrodinámica patológica en las CESH e identificar biomarcadores endoteliales de HP.

Métodos: Se cultivaron CESH bajo condiciones de presión normal (1 mmHg) o patológica (12 mmHg) en un dispositivo “liver-on-a-chip” con microfluídica. Se usó RNAseq para identificar cambios en el transcriptoma debidos a presión patológica, que fueron validados en biopsias de hígado de dos cohortes independientes de pacientes con HP (n = 13, n = 30) y pacientes sin HP (n = 12, n = 11). El estudio de biomarcadores endoteliales se realizó en plasma de una tercera cohorte independiente de 64 pacientes (18 sin HP y 46 con HP).

Resultados: El análisis transcriptómico mostró como la presión patológica ejerce un efecto perjudicial sobre las CESH alterando vías moleculares claves en el mantenimiento del fenotipo endotelial como la síntesis de óxido nítrico o vías de fibrosis hepática, e identificó chromobox 7 (CBX7) como factor de transcripción marcadamente alterado en este proceso. La desregulación de CBX7 fue confirmada en pacientes con HP y correlacionó inversa y significa-

tivamente con el HVPG. El microRNA 181a-5p fue identificado como regulador upstream de CBX7, inducido por cambios en la presión y la capilarización de las CESH, aumentando los niveles de CBX7 al ser inhibido in vitro. Dos de las dianas transcripcionales de CBX7, ECAD y SPINK1, se encontraron aumentadas en el plasma de pacientes con HP, y su combinación mostró una alta capacidad predictiva de HP y HP clínicamente significativa, con una sensibilidad del 91,3% y 91,4% respectivamente.

Conclusiones: Describimos por primera vez los efectos perjudiciales del aumento de la presión hidrodinámica en el endotelio sinusoidal, identificamos CBX7 como factor de transcripción sensible a presión y su vía de regulación a través de miR181a, y proponemos la combinación de dos de sus dianas transcripcionales, ECAD y SPINK1, como posibles biomarcadores plasmáticos de HP.

Cáncer de hígado “Clínica”

IMPACTO DE UNA MODERADA EXPANSIÓN DE LOS CRITERIOS DE MILÁN EN LA LISTA DE ESPERA ACTIVA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

A. Aparicio Serrano^{1,2}, J. Zamora Olaya^{1,2}, V. Amado Torres^{1,2}, A. Poyato González^{1,2,3}, J.L. Montero Álvarez^{1,2,3}, P. Barrera Baena^{1,2,3}, M. Sánchez Frías^{2,4}, R. Ciria Bru^{2,5}, J. Briceño Delgado^{2,5}, M. de la Mata García^{1,2,3} y M. Rodríguez Perálvarez^{1,2,3}

¹Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd). ⁴Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁵Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Objetivos: Evaluar el impacto en las listas de espera de la expansión de los criterios de Milán hasta los llamados criterios ‘up-to-seven’ para trasplante hepático (TH) por hepatocarcinoma (CHC) en nuestro medio tras la adopción del documento de consenso (PMID: 32345868).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluye a los pacientes presentados en la comisión de TH de un solo centro. Se comparó a los pacientes incluidos para trasplante entre enero-2016 y diciembre-2018 (periodo preexpansión) con los pacientes incluidos entre enero-2019 hasta agosto- 2021 (periodo posexpansión).

Resultados: Un total de 284 pacientes fueron incluidos para TH en el periodo del estudio, de los cuales 167 pertenecían a la cohorte preexpansión y 117 a la cohorte posexpansión, con un porcentaje similar de CHC en ambos grupos (42,5 vs. 39,3%; p = 0,59). La etiología más frecuente fue la infección crónica por el virus de la hepatitis C (59,4%) seguida de la hepatopatía alcohólica (51,6%). En

la cohorte preexpansión, el 90,1% de los pacientes con CHC recibió un TH, frente al 84,8% en la cohorte postexpansión. La aplicación de un tratamiento locoregional previo al TH fue comparable en ambos grupos (89,7 vs. 82,2%; $p = 0,25$). La prevalencia de superación de los criterios de Milán mediante técnicas de imagen en el momento de la inclusión en lista fue similar en ambos grupos (14,3 vs. 15,6%; $p = 0,85$), al igual que las cifras basales de alfa-fetoproteína (mediana 4,9 vs. 5,4 $\mu\text{g/ml}$; $p = 0,99$). No se identificaron diferencias relevantes en la mediana de tiempo en lista activa de los pacientes incluidos por insuficiencia hepática o indicaciones especiales tras la ampliación de criterios (84 vs. 99 días; $p = 0,50$). El tiempo en lista de espera para pacientes con CHC fue significativamente inferior en la cohorte post-expansión en comparación con la cohorte pre-expansión (181 vs. 121 días; $p = 0,03$). La tasa de exclusión de lista por progresión tumoral fue comparable en ambos periodos (9,9 vs. 15,2%; $p = 0,383$). En el hígado explantado, no se evidenciaron signos de CHC más avanzado en la cohorte post-expansión: no existieron diferencias en las tasas de microinvasión vascular (37,8 vs. 38,7%; $p = 0,93$), número de nódulos ($1,54 \pm 0,75$ vs. $1,48 \pm 0,81$; $p = 0,70$), ni diámetro del nódulo mayor ($28,2 \pm 12,7$ vs. $28,3 \pm 11,2$ mm; $p = 0,97$). Sin embargo, sí se observó un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje tumores que sobrepasaban los criterios de Milán en la pieza de explante (20% vs. 43%; $p = 0,023$).

Conclusiones: La ampliación de los criterios de CHC para TH desde Milán a 'up-to-seven' no ha tenido un impacto significativo en la composición de la lista de espera de trasplante en nuestro medio, por lo que una expansión más liberal podría beneficiar a una proporción significativa de pacientes con esta enfermedad.

Enfermedades Vasculares Hepáticas, Genéticas, Inmunología y DILI "Básica"

RNF41 DICTAMINA EL ROL QUE LOS MACRÓFAGOS DESEMPEÑAN EN LA RESOLUCIÓN DE LA FIBROSIS Y EN LA REGENERACIÓN HEPÁTICA

A. Moreno-Lanceta^{1,2}, M. Medrano-Bosch¹, Y. Fundora^{2,3}, M. Perramón^{2,4}, J. Aspas³, M. Parra-Robert⁴, S. Baena³, C. Fondevila^{2,3}, E.R. Edelman^{5,6}, W. Jiménez^{1,2,4} y P. Melgar-Lesmes^{1,2,5}

¹Departamento de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, España. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. ³Unidad de trasplante hepático. Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, España. ⁴Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España. ⁵Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, EE.UU. ⁶Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, EE.UU.

Introducción: Los macrófagos ejercen un papel esencial durante la progresión de la enfermedad hepática crónica. Participan activamente en la respuesta al daño hepático y en la regulación del balance entre fibrogénesis y regresión. De hecho, su activación es un parámetro predictivo de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática. RNF41 es una E3 ubiquitina ligasa que ha sido relacionada con la regulación negativa de varias citocinas y receptores proinflamatorios; sin embargo, se desconoce si RNF41 está involucrado en la regulación del comportamiento de los macrófagos en la fibrosis hepática.

Métodos: Se aislaron macrófagos CD11b+ del hígado de pacientes cirróticos y de sujetos sanos, así como del hígado de ratones

con fibrosis hepática inducida por inyecciones i.p. con CCL4, para cuantificar la expresión de RNF41 mediante PCR en tiempo real. Se sintetizaron nanopartículas de dendrímero-grafito (NDG) para terapia génica selectiva a macrófagos en modelos animales de fibrosis hepática, hepatectomía parcial del 70% (HP70), y del 40% (HP40) en ratones fibróticos. Estos ratones fueron tratados con NDG unidas a plásmidos que restauraban (pRNF41) o inhibían (pshRNF41) la expresión de RNF41 en los macrófagos hepáticos. Se analizó la biodistribución de las NDG, los efectos de la restauración o inhibición de RNF41 sobre la inflamación, fibrosis, función hepática y regeneración mediante técnicas de histología y PCR en tiempo real. Se llevaron a cabo estudios *in vitro* en macrófagos para analizar el mecanismo de acción de RNF41 sobre la fibrosis y la regeneración.

Resultados: La expresión de RNF41 fue significativamente menor en macrófagos aislados de hígado de pacientes cirróticos, independientemente de la etiología de la cirrosis, y en macrófagos hepáticos de ratones fibróticos. La inducción de la expresión de RNF41 en macrófagos de ratones fibróticos mediante NDG-pRNF41 produjo una regresión histológica completa de la fibrosis ($11,1 \pm 0,6$ vs. $1,5 \pm 0,3\%$ de área de fibrosis, $p < 0,01$), una mejoría notable en la función hepática y una menor expresión de genes proinflamatorios y profibróticos. Asimismo, las NDG-pRNF41 también indujeron una estimulación significativa de la regeneración hepática en ratones con HP70 y en ratones fibróticos con HP40, mostrando éstos últimos una mejor función hepática. Mecánicamente, el efecto terapéutico de la inducción de RNF41 en macrófagos fue en parte mediado por el factor de crecimiento insulínico tipo 1 y la estimulación del receptor nuclear PPAR γ . El bloqueo de la expresión de RNF41 mediante NDG-pshRNF41 en macrófagos de hígados fibróticos de ratón produjo una tormenta de citocinas inflamatorias acompañada de una mayor fibrosis, daño hepático y un 60% de supervivencia. **Conclusiones:** RNF41 ejerce un control fundamental en la regulación de los macrófagos en la inflamación, fibrosis y regeneración hepática. Los resultados derivados de este estudio proporcionan una nueva diana terapéutica para el tratamiento de la cirrosis.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Clínica"

EL PATRÓN ANALÍTICO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA DETERMINA LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS TEST NO INVASIVOS Y EL PRONÓSTICO

J. Ampuero^{1,2}, R. Aller³, R. Gallego², J. Crespo⁴, J.L. Calleja⁵, C. García-Monzón⁶, J. Gómez-Camarero⁷, I. Graupera⁸, O. Lo Iacono⁹, R. Bañares¹⁰, J. García-Samaniego¹¹, R. Martín Mateos¹², R. Francés¹³, C. Fernández-Rodríguez¹⁴, M. Diago¹⁵, G. Soriano¹⁶, R. Andrade¹⁷, R. Latorre¹⁸, F. Jorquera¹⁹, R.M. Morillas²⁰, D. Escudero²¹, P. Estévez²², M. Hernández-Guerra²³, S. Augustin²⁴, J. Bañales²⁵, P. Aspichueta²⁶, S. Benlloch²⁷, J.M. Rosales²⁸, J. Turnes²⁹ y M. Romero-Gomez^{1,2}

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. ³Hospital Clínic de Valladolid, España. ⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁵Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España. ⁶Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España. ⁷Complejo Hospitalario de Burgos, España. ⁸Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁹Hospital del Tajo, Aranjuez, España. ¹⁰Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ¹¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ¹²Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ¹³Hospital General Universitario de Alicante, España. ¹⁴Universidad Miguel Hernández, Elche, España. ¹⁵Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, España. ¹⁶Hospital General Universitario de Valencia,

España. ¹⁶Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ¹⁷Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ¹⁸Hospital Universitari Son Llàtzer, Mallorca, España. ¹⁹Hospital Universitario de León, España. ²⁰ Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ²¹Hospital Clínico de Valencia, España. ²²Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España. ²³Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España. ²⁴Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²⁵Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), Ikerbasque, San Sebastián, España. ²⁶Biocruces Research Institute, Barakaldo, Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, España. ²⁷Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. ²⁸Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España. ²⁹Complejo Hospitalario de Pontevedra, España.

Objetivos: Determinar el impacto del patrón analítico en la histología, en la capacidad diagnóstica de los métodos no invasivos y en el pronóstico de pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet) biopsiados.

Métodos: Estudio multicéntrico nacional con 2.158 pacientes biopsiados con EHmet. El patrón analítico se definió según ALT y fosfatasa alcalina (FA) ((ALT/ALT LSN)/(FA/FA LSN)): a) hepatocelular (H), > 5; b) mixto (M), 2-5; c) colestasis (C), < 2. Se evaluó la capacidad diagnóstica de FIB-4, HFS, NFS, y elastografía transitoria (ET) para fibrosis avanzada. El tiempo de seguimiento fue 4,8 ± 3,9 años.

Resultados: Las características basales según patrón (H 22,9% (232/2158), M 45,4% (979/2158), C 31,7% (685/2158)) se muestran en la tabla. En histología, los pacientes con patrón H tenían más balonización (H 68,8% vs. M 61,4% vs. C 51,8%; p < 0,0001), inflamación lobulillar (H 77,7% vs. M 67,4% vs. C 62%; p < 0,0001) y esteatohepatitis (H 56,4% vs. M 41,9% vs. C 31,9%; p < 0,0001),

mientras que los pacientes con patrón C tenían mayor tasa de cirrosis (H 5,8% vs. M 5,6% vs. C 10,9%; p < 0,0001). Tanto FIB-4 (H 0,74 (IC95% 0,69-0,79) vs. no H 0,83 (IC95% 0,80-0,85)), HFS (H 0,77 (IC95% 0,69-0,85) vs. no H 0,84 (IC95% 0,80-0,87)), como NFS (H 0,73 (IC95% 0,67-0,79) vs. no H 0,77 (IC95% 0,74-0,80)) tuvieron significativamente (p < 0,05) menor precisión diagnóstica en presencia de patrón H, mientras que la ET (H 0,78 (IC95% 0,72-0,85) vs. no H 0,79 (IC95% 0,75-0,83)) fue similar. De forma independiente, el patrón C se asoció a mayor riesgo de mortalidad [HR 2,70 (IC95% 1,06-6,87); p = 0,037] junto con edad [HR 1,05 (IC95% 1,02-1,08); p = 0,001], diabetes mellitus [HR 2,70 (IC95% 1,42-5,13); p = 0,002] y fibrosis avanzada [HR 1,95 (IC95% 1,05-3,60); p = 0,034].

Conclusiones: La determinación del patrón analítico predominante en la esteatosis hepática metabólica debe formar parte del abordaje habitual, ya que impacta en la precisión diagnóstica de los test no invasivos y en el pronóstico.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

THE INHIBITION OF THE EPIGENETIC EFFECTORS DNMT1 AND G9A AS A POTENTIAL THERAPEUTIC STRATEGY AGAINST THE NONALCOHOLIC FATTY LIVER DEVELOPMENT

J.M. Herranz¹, Á. Clavería-Cabello², L. Colyn², M.U. Latasa², M. Pérez-Araluce², B. Sangro^{3,4,5}, J. Oyarzabal⁶, A. Pineda-Lucena⁶, M. Arechederra^{2,5}, C. Berasain^{1,2,5}, M.A. Ávila^{1,2,5} and M.G. Fernandez-Barrena^{1,2,5}

¹CiberEHD, ISC-III, Madrid, Spain. ²Hepatology Program, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain. ³Hepatology Unit, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain. ⁴CIBEREHD, Madrid, Spain. ⁵Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra IdiSNA, Pamplona, Spain. ⁶Molecular Therapies Program, CIMA-Universidad de Navarra, Pamplona, Spain.

Introduction and objectives: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses a spectrum of histological changes ranging from simple steatosis to inflammation and ballooning, which define nonalcoholic steatohepatitis (NASH). NASH can lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Currently, no drugs have proven efficacy for NAFLD treatment. An in-depth understanding the mechanisms leading to NAFLD progression is essential for the identification of effective therapies. Epigenetic mechanisms are fundamental for gene expression regulation and functional homeostasis, and their impairment is increasingly recognized to participate in disease. Here we have performed a systematic transcriptomic analysis of epigenetic genes in human liver tissues from patients with different stages of NAFLD. We identified marked alterations in a significant number of epigenetic effectors, including DNA methyltransferase 1 (DNMT1) and its epigenetic cofactor UHRF1. DNMT1 and UHRF1 work in concert with the histone methyltransferase G9a in DNA methylation and gene expression regulation. We evaluated the potential relevance of the DNMT1/G9a/UHRF1 complex in *in vitro* and *in vivo* models of NAFLD.

Methods: We analyzed four publicly available liver transcriptome datasets integrating more than 520 patients. *In vitro* studies were performed in HepG2 cells challenged with a NASH cocktail. Cells were treated with the DNMT1/G9a/UHRF1 complex small molecule inhibitor CM272. *In vivo* studies were performed in C57BL6 mice fed with normal chow diet (ND) or high-fat diet (HFD, 45% Kcal from fat) for 4 or 9 months and different regimes of CM272 treatment (one month and one week, respectively). Transcriptomic

Characteristic	Hepatocellular pattern (n=494)	Mixed pattern (n=979)	Cholestatic pattern (n=685)	P value for the trend
Male sex	45.5% (225/494)	50.6% (495/979)	44.8% (307/685)	0.041
Age, years ± SD	49.4 ± 12.6	51.8 ± 12.4	52.5 ± 12.4	0.0001
BMI ± SD (kg/m ²)	33.6 ± 7.7	35.5 ± 8.6	37.6 ± 10.1	0.0001
Arterial Hypertension	47% (232/494)	46.1% (451/979)	47% (322/685)	0.913
Type 2 Diabetes Mellitus	36.8% (182/494)	35.3% (346/979)	33.7% (231/685)	0.536
Glucose ± SD (mg/dL)	120 ± 46	118 ± 43	113 ± 42	0.005
HbA1c (%)	6.4 ± 1.4	6.3 ± 1.4	6.2 ± 1.3	0.318
Total cholesterol ± SD (mg/dL)	195 ± 49	190 ± 42	187 ± 45	0.018
Triglycerides ± SD (mg/dL)	169 ± 139	161 ± 105	150 ± 108	0.019
AST ± SD (IU/L)	72 ± 63	38 ± 23	26 ± 15	0.0001
ALT ± SD (IU/L)	115 ± 87	53 ± 27	27 ± 15	0.0001
ALP ± SD (IU/L)	77 ± 48	89 ± 40	121 ± 77	0.0001
Bilirubin ± SD (mg/dL)	0.72 ± 0.4	0.67 ± 0.4	0.67 ± 0.4	0.069
Albumin ± SD (g/dL)	4.44 ± 0.4	4.40 ± 0.4	4.25 ± 0.5	0.0001
Creatinine ± SD (mg/dL)	0.79 ± 0.2	0.82 ± 0.2	0.83 ± 0.3	0.014
Platelet count ± SD (x 10 ⁹ /L)	230 ± 63	231 ± 72	239 ± 81	0.058
INR ± SD	1.03 ± 0.2	1.03 ± 0.1	1.05 ± 0.2	0.006
FIB-4	1.59 ± 1.05	1.40 ± 1.16	1.49 ± 1.80	0.040
HFS	0.21 ± 0.22	0.14 ± 0.20	0.10 ± 0.14	0.0001
NFS	-1.55 ± 1.60	-1.21 ± 1.67	-0.71 ± 1.74	0.0001
TE (kPa)	12 ± 9.3	12.7 ± 8.6	14.3 ± 12.9	0.056
Ballooning	68.8% (328/477)	61.4% (583/949)	51.8% (334/645)	0.0001
Lobular inflammation	77.7% (369/475)	67.4% (640/949)	62% (402/648)	0.0001
NASH	56.4% (268/475)	41.9% (396/945)	31.9% (205/642)	0.0001
Cirrhosis	5.8% (28/482)	5.6% (54/957)	10.9% (72/660)	0.0001
Death	1.7% (7/419)	2.1% (17/824)	5.2% (28/535)	0.001

profiling, biochemistry and histological analyses were performed.

Results: Inhibition of DNMT1 and G9a with CM272 significantly reduced serum triglyceride and free fatty acids, and hepatic lipids accumulation in the two HFD models. Liver tissues transcriptomic analyses revealed that CM272 modulated metabolic pathways fundamentally involved in fatty acids and cholesterol metabolism and, intriguingly also the expression of genes involved in immune pathways, such as antigen presentation and processing. DNMT1 and G9a inhibition also caused significant changes in the expression of genes involved in energy expenditure and lipid metabolism in brown and white adipose tissue. In vitro studies confirmed most of the in vivo findings, including a robust induction by CM272 of carboxylesterase 1 (CES1), a key enzyme in the liver triglyceride metabolism.

Conclusions: A profound dysregulation in the expression of epigenetic effectors characterizes human NAFLD progression. We show that the pharmacological modulation of the epigenetic complex DNMT1/G9a/UHRF1 markedly affects the course of this disease in its early stages. Our findings suggest that characterization of epigenetic pathways in NAFLD may help to understand the disease and to expose new targets.

Trasplante hepático “Clínica”

IMPACTO DE LAS COMORBILIDADES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO: ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO

T. Serrano^{1,2}, S. Sabroso³, L.M. Esteban⁴, M.Á. Gómez Bravo⁵, P. Ruiz^{6,7}, R. Martín-Mateos^{7,8}, A. Otero⁹, F.J. Bustamante¹⁰, S. Pascual¹¹, C. Almohalla¹², M. Guerrero^{7,13}, I. Bilbao¹⁴, V. Cadahía¹⁵, Á. Rubin^{7,16}, L. Cortés¹, E. Otón¹⁷, A. Arias¹⁸, E. Molina¹⁹, U.E. Gajownik²⁰, J.I. Herrero^{7,21} y M. Salcedo²²

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza, España.

²IIS Aragón, España. ³CNIO, Madrid, España. ⁴Escuela Universitaria

Politécnica de la Almunia, Matemáticas aplicadas, Zaragoza, España.

⁵Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁶Hospital

Clínic, Barcelona, España. ⁷Ciberehd. ⁸Hospital Ramón y Cajal,

Madrid, España. ⁹Hospital Universitario A Coruña, España.

¹⁰Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, España. ¹¹Hospital

General de Alicante, España. ¹²Hospital Río Hortega, Valladolid,

España. ¹³Hospital Reina Sofía, Córdoba, España. ¹⁴Hospital Vall

d'Hebron, Barcelona, España. ¹⁵Hospital Central de Asturias,

Oviedo, España. ¹⁶Hospital La Fe, Valencia, España. ¹⁷Hospital

Ntra. Sra. Candelaria, Gran Canaria, España. ¹⁸Hospital

Universitario Puerta de Hierro, España. ¹⁹Hospital Clínico

Universitario Santiago de Compostela, España. ²⁰Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España. ²¹Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ²²Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción y objetivos: La comorbilidad desempeña un papel importante en la mortalidad de los pacientes tanto en lista de espera como después del trasplante hepático (TH). Para analizar el impacto de las comorbilidades en el TH, se ha puesto en marcha un estudio prospectivo y multicéntrico (HEPA_TIC) cuyos resultados preliminares se presentan aquí.

Métodos: Análisis prospectivo de 996 pacientes consecutivos incluidos en lista de espera de LT, en 18 hospitales españoles, desde octubre de 2019 hasta octubre de 2021. Se excluyeron los retrasplantes, los trasplantes multiviscerales y los pacientes menores de 16 años. Se recogieron las comorbilidades en el momento de la inclusión en lista, y las variables de seguimiento. El análisis de las comorbilidades se desagregó por sexo.

Resultados: Los pacientes fueron predominantemente varones (77,2%) con una mediana de edad de 61 años IQR (56-66); 60 años en las mujeres IQR (54-66) y 61 en los varones (56-66) ($p = ns$). La mediana de seguimiento fue de 7,9 meses IQR (4,9-12,1). La cirrosis descompensada fue la indicación más frecuente, sin diferencias en ambos sexos. El carcinoma hepatocelular fue significativamente más frecuente en los varones (45,9 vs. 24,6%; $p < 0,001$). Las comorbilidades más frecuentes fueron la diabetes y la hipertensión arterial. La diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las enfermedades cardiovasculares fueron significativamente mayores en los hombres ($p < 0,05$), mientras que la enfermedad renal crónica fue mayor en las mujeres ($p < 0,05$). Solo el 11,7% de los pacientes incluidos en lista de espera no tenían comorbilidades. El número de comorbilidades era mayor en los hombres que en las mujeres ($p < 0,001$). El 20,3% de los hombres de la lista y el 15,1% de las mujeres tenían más de tres comorbilidades. Durante el seguimiento, el 4,8% de las mujeres y el 2,5% de los hombres murieron en la lista de espera. La comorbilidad fue la causa del 13,3% de estas muertes. En nuestra cohorte, 735 pacientes fueron trasplantados durante el seguimiento. Entre todas las variables analizadas, solo la hiperuricemia se asoció a una disminución de la supervivencia por intención de tratamiento ($p = 0,02$). Asimismo, la presencia de más de cuatro comorbilidades se relacionó con una menor supervivencia, aunque no alcanzó significación estadística ($p = 0,07$).

Conclusiones: Las comorbilidades tienen una alta prevalencia en los pacientes con enfermedad hepática en lista de espera de LT y son la segunda causa de mortalidad en lista de espera. La hiperuricemia es la única comorbilidad asociada a una menor supervivencia, aunque es necesario un mayor seguimiento para determinar el impacto de otras comorbilidades en la supervivencia.