



# Gastroenterología y Hepatología



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

## PERFIL PROTEÓMICO EN SUERO Y ORINA DE PACIENTES RECIÉN DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: NUEVA APROXIMACIÓN PARA EL DESCUBRIMIENTO DE BIOMARCADORES

M. Baldán Martín<sup>1</sup>, M. Azkargorta<sup>2</sup>, I. Iloro<sup>2</sup>, L. Ortega Moreno<sup>1</sup>, L. Aldars García<sup>1</sup>, I. Soleto Fernández<sup>1</sup>, C. Ramírez<sup>1</sup>, S. Riestra<sup>3</sup>, M. Rivero<sup>4</sup>, A. Gutiérrez<sup>5</sup>, I. Rodríguez-Lago<sup>6</sup>, L. Fernández-Salazar<sup>7</sup>, D. Ceballos<sup>8</sup>, J.M. Benítez<sup>9</sup>, M. Aguas<sup>10</sup>, I. Bastón-Rey<sup>11</sup>, F. Bermejo<sup>12</sup>, M.J. Casanova<sup>1</sup>, R. Lorente<sup>13</sup>, Y. Ber<sup>14</sup>, V. Royo<sup>15</sup>, M. Esteve<sup>16</sup>, F. Elortza<sup>2</sup>, J.P. Gisbert<sup>1</sup> y M. Chaparro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid. <sup>2</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, BRTA (Basque Research & Technology Alliance), CIBERehd, ProteoRed-ISCIII, Derio. <sup>3</sup>Hospital Universitario Central de Asturias e Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo. <sup>4</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e IDIVAL, Santander. <sup>5</sup>Hospital General Universitario de Alicante, ISABIAL y CIBERehd, Alicante. <sup>6</sup>Hospital Galdakao-Usansolo, Vizcaya. <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>8</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. <sup>9</sup>Hospital Universitario Reina Sofía e IMIBIC, Córdoba. <sup>10</sup>Hospital Universitari i Politènic La Fe y CIBERehd, Valencia. <sup>11</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. <sup>12</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada e IDIPAZ, Madrid. <sup>13</sup>Hospital General Universitario de Ciudad Real. <sup>14</sup>Hospital San Jorge, Huesca. <sup>15</sup>Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>16</sup>Hospital Universitari Mutua Terrassa y CIBERehd.

## Resumen

**Introducción:** Actualmente, la endoscopia es el estándar de oro para la evaluación de la actividad de la enfermedad y la inflamación en la práctica clínica. Sin embargo, es un procedimiento invasivo para el paciente, costoso y requiere mucho tiempo. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de identificar potenciales biomarcadores no invasivos con utilidad clínica para diagnosticar a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), mejorar la calidad de vida del paciente y aumentar la eficiencia de los sistemas de salud.

**Métodos:** Se utilizó una metodología proteómica cuantitativa libre de marcaje para identificar perfiles proteómicos en orina y suero de 100 pacientes con EII recién diagnosticada antes de iniciar cualquier tratamiento [50 pacientes con enfermedad de Crohn (EC), 50 pacientes con colitis ulcerosa (CU)] y 50 controles sanos (CS). Los péptidos resultantes se separaron mediante nLC (EVOSEP ONE) y se acoplaron en línea por electrospray al sistema de movilidad iónica atrapada (TIMS) TOF Pro para el análisis por espectrometría de masas en tándem. Los datos obtenidos se procesaron y analizaron con los programas MaxQuant y Perseus. Las proteínas con un p-valor 1,5 se consideraron significativamente desreguladas. Seguidamente se realizó el análisis bioinformático de las proteínas diferencialmente expresadas con el objetivo de caracterizar los distintos procesos biológicos, las funciones moleculares, las localizaciones celulares y las vías de señalización.

**Resultados:** Se identificaron un total de 2.500 proteínas en orina y 468 proteínas en suero con al menos dos péptidos diferentes y FDR 1%. Respecto a las muestras de orina se expresaron 110 proteínas diferencialmente en la comparativa CU frente a CS, 50 proteínas diferenciales entre EC y CS, y un total de 31 proteínas fueron significativas en EC frente a CU. En las muestras de suero se identificaron un total de 45 proteínas expresadas diferencialmente en la comparación entre los grupos CU y CS, 32 proteínas

diferencialmente expresadas en EC frente CS, y 12 proteínas diferenciales en EC en comparación con CU. Por último, se realizó el análisis bioinformático de estas proteínas diferenciales, donde se observó que las funciones moleculares, los procesos biológicos y las vías de señalización estaban principalmente relacionadas con la degranulación de los neutrófilos, la cascada del complemento y la coagulación, y la respuesta del sistema inmunitario.

**Conclusiones:** Los análisis proteómicos han permitido identificar distintos perfiles moleculares en pacientes recién diagnosticados de EC o CU. Tanto el suero como la orina parecen ser matrices biológicas adecuadas para esta aproximación. Los siguientes pasos de nuestra investigación irán encaminados a comprender mejor la función de estas proteínas, así como validar aquellas con potencial uso como biomarcador en una cohorte independiente de pacientes.