



## 66 - EL ANÁLISIS DEL TEJIDO INTESTINAL DE PACIENTES RECIÉN DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL REVELA PERFILES PROTEÓMICOS ESPECÍFICOS

Montse Baldán-Martín<sup>1</sup>, Ibon Iloro<sup>2</sup>, Mikel Azkargorta<sup>2</sup>, Cristina Ramirez<sup>1</sup>, Irene Soletto<sup>1</sup>, Macarena Orejudo<sup>1</sup>, Jorge Mercado<sup>1</sup>, Carlos H. Gordillo<sup>3</sup>, Sabino Riestra<sup>4</sup>, Montserrat Rivero<sup>5</sup>, Ana Gutiérrez<sup>6</sup>, Iago Rodríguez-Lago<sup>7</sup>, Luis Fernández-Salazar<sup>8</sup>, Daniel Ceballos<sup>9</sup>, José Manuel Benítez<sup>10</sup>, Mariam Aguas<sup>11</sup>, Iria Bastón-Rey<sup>12</sup>, Fernando Bermejo<sup>13</sup>, María José Casanova<sup>1</sup>, Rufo Lorente<sup>14</sup>, Yolanda Ber<sup>15</sup>, Vanesa Royo<sup>16</sup>, María Esteve<sup>17</sup>, Félix Elortza<sup>2</sup>, Javier P. Gisbert<sup>1</sup> y María Chaparro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital 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.<sup>2</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, BRTA (Basque Research & Technology Alliance), CIBERehd, ProteoRed-ISCIII, Derio.<sup>3</sup>Anatomía Patológica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.<sup>4</sup>Hospital Universitario Central de Asturias e Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo.<sup>5</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e IDIVAL, Santander.<sup>6</sup>Hospital General Universitario de Alicante, ISABIAL y CIBERehd, Alicante.<sup>7</sup>Hospital Galdakao-Usansolo, Vizcaya.<sup>8</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid.<sup>9</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.<sup>10</sup>Hospital Universitario Reina Sofía e IMIBIC, Córdoba.<sup>11</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.<sup>12</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.<sup>13</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada e IDIPAZ, Madrid.<sup>14</sup>Hospital General Universitario de Ciudad Real.<sup>15</sup>Hospital San Jorge, Huesca.<sup>16</sup>Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca.<sup>17</sup>Hospital Universitari Mutua Terrassa y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Terrassa.

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad multifactorial compleja caracterizada por la inflamación crónica del tracto gastrointestinal. A pesar del gran esfuerzo realizado para comprender los mecanismos patogénicos de la enfermedad, su fisiopatología no se conoce por completo. El tejido intestinal obtenido a partir de la endoscopia que llevó al diagnóstico de la enfermedad (antes de iniciar cualquier tratamiento) sería la muestra ideal para esclarecer los mecanismos moleculares que están implicados en la patogénesis de la EII.

**Métodos:** Se realizó un análisis proteómico cuantitativo mediante espectrometría de masas de biopsias intestinales procedentes de pacientes recién diagnosticados de EII, con el objetivo de comprender mejor los mecanismos responsables de la inflamación intestinal en la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Para ello, se analizaron 193 biopsias intestinales de íleon y colon izquierdo de 40 pacientes con CU activa, 67 pacientes con EC activa y 46 biopsias de controles sanos (CS). Las proteínas con un valor p 0,05 se consideraron desreguladas significativamente. Además, se utilizó el programa Ingenuity Pathway Analysis (IPA) para analizar las vías y funciones moleculares que podrían estar relacionadas con la patogénesis de la EII.

**Resultados:** Se identificaron un total de 2.903 proteínas, de las cuales 1.010 se expresaron de forma diferencial entre el colon izquierdo de pacientes con EC y CS; 1.242 proteínas se expresaron diferencialmente entre el colon izquierdo de pacientes con CU y CS; y 952 proteínas diferenciales discriminaron entre el colon izquierdo de pacientes con EC y CU. En el estudio comparativo de biopsias de

íleon de pacientes EC vs. CS, se identificaron 956 proteínas diferenciales. El análisis IPA reveló múltiples vías canónicas alteradas, incluyendo la señalización de eIF2 y eIF4, la regulación de P70S6K, la disfunción mitocondrial y la fosforilación oxidativa. En cuanto al estudio proteómico en muestras de colon izquierdo, las principales vías canónicas enriquecidas en la comparación de CU y EC respecto a CS fueron las siguientes: vías de señalización de neutrófilos, oxidación de ácidos grasos, vía de señalización de sitruína, carga de ARNt y disfunción mitocondrial.

**Conclusiones:** El estudio proteómico de biopsias de íleon y colon izquierdo de pacientes con EC y CU recién diagnosticada revela proteínas y vías desreguladas que podrían ayudar a dilucidar los mecanismos clave que contribuyen a la patogénesis de estas enfermedades. Los resultados del presente estudio permiten generar hipótesis para comprender la patogénesis de la EII e identificar posibles dianas terapéuticas.