



# Gastroenterología y Hepatología



Valores M. Especial Congreso 2. Marzo 2018

XXI Reunión Nacional de la Asociación  
Española de Gastroenterología

Madrid. 16-18 de marzo de 2018



<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. Lapitz<sup>1</sup>, A. Arbelaitz<sup>1</sup>, M. Azkargorta<sup>2,3</sup>, M. Krawczyk<sup>4,5</sup>, Á. Santos-Laso<sup>1</sup>, M.J. Perugorria<sup>1,3</sup>, R. Jiménez-Agüero<sup>1</sup>, A. Lacasta<sup>1</sup>, C. Ibarra<sup>6</sup>, A. Sánchez-Campos<sup>6</sup>, E. González<sup>7</sup>, F. Lammerf<sup>4</sup>, P. Milkiewicz<sup>8</sup>, M. Marzioni<sup>9</sup>, J.J. G. Marín<sup>3,10</sup>, T.H. Karlsen<sup>11,12</sup>, M. Chaparro<sup>3,13</sup>, J.P. Gisbert<sup>3,13</sup>, J.M. Falcón-Pérez<sup>3,7,14</sup>, F. Elortza<sup>2,3</sup>, L. Bujanda<sup>1,3</sup> y J.M. Banales<sup>1,3,14</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, San Sebastián. <sup>2</sup>Plataforma de Proteómica, CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCIII Parque Tecnológico y Científico de Bizkaia, Derio. <sup>3</sup>Instituto Nacional de para el Estudio del Hígado y Enfermedades Gastrointestinales, CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>4</sup>Departamento de Medicina II, Saarland University Medical Center, Saarland University, Homburg, Alemania. <sup>5</sup>Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Hepáticas, Departamento de Cirugía General, Hepática y de Trasplante, "Medical University of Warsaw", Varsovia, Polonia. <sup>6</sup>Hospital de Cruces, Bilbao. <sup>7</sup>Laboratorio de Exosomas, CIC bioGUNE, CIBERehd, Derio. <sup>8</sup>Grupo de Medicina Traslacional, "Pomeranian Medical University in Szczecin", Szczecin, Polonia. <sup>9</sup>Departamento de Gastroenterología, "Università Politecnica delle Marche", Ancona, Italia. <sup>10</sup>Grupo de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos, HEVEFARM, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca. <sup>11</sup>Centro de Investigación para la PSC, División de medicina del cáncer, cirugía y trasplante, Hospital Universitario de Oslo, Rikshospitalet, Oslo, Noruega. <sup>12</sup>Instituto de Investigación de Medicina Interna, Hospital Universitario de Oslo, Rikshospitalet, Oslo, Noruega. <sup>13</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. <sup>14</sup>IKERBASQUE, 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 immunoblot. 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 exosomas 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.