

COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de junio de 2021

Sesión General 5

Moderadores:

Mercedes Iñarrairaegui (Pamplona)
Pau Sancho (Barcelona)

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

CARVEDILOL ASOCIADO A SIMVASTATINA MODULAN LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN LA CIRROSIS CON HIPERTENSIÓN PORTAL Y NO RESPUESTA A β -BLOQUEANTES: ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE-CIEGO

E. Alvarado-Tapias^{1,2,3}, R. Montañés Lecina³, A. Ardevol^{1,3},
A. Brujats^{1,3}, B. Cuyàs^{1,3}, M. Poca^{1,2}, J. Torras^{1,2}, I. Graupera^{2,4},
O. Pavel^{1,3}, S. Vidal³ y C. Villanueva^{1,2,3}

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Institut de Recerca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁴Hospital Clínic, Barcelona, España.

Introducción: En la cirrosis con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), carvedilol (Cv), un β -bloqueante y α -1-bloqueante, tiene un mayor efecto reductor de la hipertensión portal que propranolol, y tiene propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias. Las estatinas reducen la resistencia vascular intrahepática mediante un efecto pleiotrópico. Aunque algunas citosinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) han sido relacionada con riesgo de progresión de la cirrosis, no está claro el efecto de Cv en la inflamación sistémica y si la asociación de estatinas puede modular este efecto en la cirrosis HPCS.

Métodos: Se incluyeron consecutivamente pacientes con cirrosis e HPCS. Se realizó un estudio hemodinámico basal, se obtuvo gradiente de presión venosa hepática (GPVH) antes y después de i.v. propranolol. Los no respondedores agudos fueron tratados con Cv. Bajo dosis máxima de Cv, los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (Pb) o Sv (40 mg/d) doble ciego. Se realizó un segundo estudio hemodinámico al mes para evaluar la respuesta he-

modinámica crónica. Obtuimos plasma de ambos estudios hemodinámicos, se evaluaron citosinas proinflamatorias (interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), Interleucina-1 β (IL-1 β), proteína quimioatractante de monocitos-1(MCP-1) y marcadores de estrés oxidativo como: óxido nítrico (ON), malondialdehído (MDA) y factor de Von Willebrand (FvW).

Resultados: Se incluyeron 82 pacientes no respondedores, tratados con Cv, aleatorizados a Pb (N = 41) o Sv (N = 41). En condiciones basales, las características clínicas, hemodinámicas y los niveles de citosinas fueron similares. Las citosinas inflamatorias: IL-6, MCP-1 y MDA descendieron significativamente ($P < 0,05$) en ambos grupos, siendo la magnitud del descenso mayor con Cv+Sv ($p < 0,01$). No se observaron cambios significativos en los niveles de IL-1 β , TNF- α o ON. El GPVH disminuyó significativamente tanto con Cv+Pb (19 ± 3 a 17 ± 3 mmHg, $p < 0,001$) como Cv+Sv (19 ± 4 mmHg a 16 ± 4 mmHg, $p < 0,001$), aunque el descenso fue mayor con Cv+Sv vs Cv+Pb ($-16 \pm 12\%Vs - 11 \pm 8\%$, $p = 0,05$). No hay correlación entre ($\Delta\%$ leucocitos $\Delta\%$ IL-6) ($r: -0,130$, $p = 0,537$). En los pacientes con descenso crónico del GPVH ($> 20\%$) la $\Delta\%$ IL-6 ha sido significativamente mayor en los pacientes con (Cv+SvVsCv+Pb) (-30 ± 6 vs -11 ± 2 , $p = 0,04$), siendo significativa la correlación entre IL-6 seguimiento y el GPVH seguimiento ($r: 0,920$, $p = 0,01$).

Conclusiones: En pacientes con HPCS sin respuesta hemodinámica, carvedilol logra una reducción significativa de citosinas proinflamatorias y mediadores del estrés oxidativo (IL-6, MCP-1, MDA), así como GPVH. Estos cambios se incrementan significativamente con la adición de simvastatina. Estos resultados sugieren que la adición de Sv potencia el efecto reductor de la hipertensión portal observado con carvedilol, así como la eficacia anti-inflamatoria, podría conseguir mayor eficacia clínica.

Hepatitis virales “Básica”

RESTAURACIÓN DE LA RESPUESTA CD8 VHB-ESPECÍFICA MEDIANTE BLOQUEO PD-L1 MÁS IL-15 EN LA HEPATITIS CRÓNICA B EAG(-) CON TRATAMIENTO CORTO CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS

J. Peña-Asensio^{1,2}, H. Calvo¹, J. Miquel¹, E. Sanz-de Villalobos¹, A. González-Praetorius¹, M. Torralba^{1,3} y J.R. Larrubia^{1,3}

¹Unidad de Hepatología Traslacional, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ²Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ³Departamento de Medicina y Especialidades Clínicas, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

Introducción y objetivos: El restablecimiento de una respuesta celular citotóxica virus hepatitis B (VHB)-específica durante el tratamiento de la hepatitis crónica B eAg(-) (HCBeAg(-)) con análogos de nucleós(t)idos (AN) podría conducir a la cura funcional. El bloqueo de la molécula PD-1 podría favorecer la restauración de las células T durante el tratamiento con AN. Sin embargo, dicho bloqueo podría ser insuficiente en los casos con un corto periodo (CP) de tratamiento, posiblemente debido al deterioro mitocondrial de las células CD8 exhaustas. La interleucina (IL)-15 podría reprogramar el metabolismo mitocondrial y favorecer la reversión del agotamiento de éstas células.

Métodos: En pacientes con HCBeAg(-) HLA-A2+ tratados con AN (N = 46), y en portadores inactivos (PI) (N = 26), comprobamos la frecuencia periférica y la capacidad de expansión de las células CD8+ específicas de HBVcore₁₈₋₂₇, según la duración del tratamiento con AN (< 78 meses: CP; ≥ 78 meses: largo periodo (LP)). Para el análisis mitocondrial se midió la expresión de PGC1a, Glut1 y CPT1a después de expansión, en presencia de IL-2 o IL-15 en pacientes PI. En los pacientes en tratamiento, evaluamos el papel de anti-PD-L1, IL-15 y el tratamiento combinado de ambos en la reactividad de las células T después de estimulación *in vitro* antígeno (Ag)-específica. Visualizamos las células T CD8 específicas del VHB mediante citometría de flujo tras la tinción con complejos pentaméricos HLA-A2/péptidos.

Resultados: La frecuencia ex-vivo de células CD8 específicas contra el epítopo VHBCore₁₈₋₂₇ fue mayor en los casos tratados por un LP en comparación con los pacientes con tratamiento por CP y pacientes PI ($p = 0,006$). La capacidad de expansión tras la estimulación *in vitro* Ag-específica se conservó en todos los pacientes tratados por LP y en el 75% de los PI, pero solo en el 50% de los casos con CP de tratamiento ($p = 0,006$). La IL-15 aumentó la expresión de PGC1a ($p = 0,008$) y CPT1a ($p = 0,028$) y disminuyó la expresión de Glut1 ($p < 0,05$) en las células T CD8 HBVcore₁₈₋₂₇-específicas. El efecto sinérgico de anti-PD-L1 más IL-15 restauró la reactividad de las células T en todos los casos con CP de tratamiento con AN, mientras que este efecto no se observó al administrar los tratamientos por separado ($p < 0,001$).

Conclusiones: El tratamiento con AN puede restaurar la reactividad de la respuesta de las células T CD8 VHB-específica en caso de un tratamiento prolongado. En pacientes con un CP de tratamiento, los AN revierten el agotamiento de las células T solamente en el 50% de los casos. El bloqueo la molécula coestimuladora negativa PD-1 junto con la reprogramación mitocondrial mediante IL-15 es capaz de restablecer la reactividad de las células T VHB-específicas en todos los pacientes con un CP de tratamiento. Esta combinación podría considerarse como una potencial estrategia para lograr la cura funcional en los pacientes con HCBeAg(-) tratados con AN, independientemente de la duración del tratamiento.

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología y DILI “Clínica”

TRASPLANTE HEPÁTICO EN ENFERMEDAD PORTO-SINUSOIDAL: PRONÓSTICO A MEDIO-LARGO PLAZO

M. Magaz¹, H. Giudicelli-Lett², O. Nicoară-Farcău^{1,3}, N. Rajoraya⁴, A. Goel⁴, F. Durand², L. Smets⁵, K. Raymenants⁵, S. Hillaire², G. Crespo⁶, L. Téllez⁷, L. Elkrief⁸, C. Fondevila⁹, L. Orts¹, F. Nery¹⁰, A. Shukla¹¹, H. Larrue¹², X. Verhelst¹³, H. Degroote¹³,

V. Aguilera¹⁴, E. Llop¹⁵, A. Baiges¹, F. Turón¹, J.L. Calleja¹⁵, C. Bureau¹², A. Albillos⁷, F. Nevens⁵, V. Hernández-Gea¹, D. Tripathi⁴, P.E. Rautou², J.C. García-Pagán¹ y VALDIG¹⁶

¹Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, CIBEREHD (Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Barcelona, España.

²Service d’Hépatologie, Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie, DHU Unity, Pôle des Maladies de l’Appareil Digestif, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, Francia. ³Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology “Octavian Fodor”, Hepatology Department and “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca, Romania.

⁴Liver Unit, University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, Reino Unido. ⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital KU Leuven, Leuven, Bélgica. ⁶Liver Transplant Unit, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBEREhd, University of Barcelona, Barcelona, España.

⁷Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBEREhd, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁸Service d’Hépato-Gastroentérologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Suiza. Service d’Hépato-Gastroentérologie, CHU de Tours. Université de Paris, Centre de recherche sur l’inflammation, Inserm, U1149, CNRS, Paris, Francia. ⁹Department of Surgery, Division of Hepatobiliary and General Surgery, Institut de Malalties Digestives I Metabòliques (IMDiM), Hospital Clínic, University of Barcelona, España. ¹⁰Liver Unit, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Sto Antonio, Porto, Portugal. ¹¹Department of Gastroenterology, Lokmanya Tilak Municipal General Hospital and Lokmanya Tilak Municipal Medical College, Sion, Mumbai, India. ¹²Department of Hepatology, Rangueil Hospital, CHU Toulouse, University Paul Sabatier of Toulouse, Francia. ¹³Department of Gastroenterology and Hepatology, Ghent University Hospital, Ghent, Bélgica.

¹⁴Liver Transplantation and Hepatology Unit, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, CIBEREhd (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Instituto de Salud Carlos III, Valencia, España. ¹⁵Liver Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, CIBEREhd, Madrid, España. ¹⁶EASL Consortium, España.

Introducción y objetivos: La enfermedad vascular porto-sinusoidal (PSVD) es una enfermedad rara que generalmente presenta una función hepática conservada. Sin embargo, alguno/as pacientes pueden desarrollar complicaciones de hipertensión portal o insuficiencia hepática y requerir un trasplante hepático (TH). Los datos sobre TH en esta enfermedad son muy limitados. El objetivo fue describir las indicaciones y el resultado a largo plazo del TH en pacientes con PSVD.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico internacional de la red VALDIG incluyendo 79 pacientes con PSVD que requirieron TH entre 1996 y 2019 (29 fueron trasplantados con el diagnóstico erróneo de cirrosis).

Resultados: Las indicaciones del TH fueron: ascitis refractaria en 23 (29,1%), 16 (20,2%) encefalopatía hepática, 13 (16,4%) síndrome hepatopulmonar, 8 (10,1%) insuficiencia hepática, 4 (5%) peritonitis bacteriana espontánea, 2 (2,5%) síndrome hepatorenal, 2 (2,5%) carcinoma hepatocelular, 1 (1,3%) hemorragia relacionada con hipertensión portal recurrente y otras indicaciones 10 (12%) (necesidad de doble trasplante o trasplante preventivo en pacientes con fibrosis quística). De los 79 PSVD, 31 tenían una enfermedad asociada potencialmente grave mientras que los restantes eran idiopáticos o con trastornos asociados leves (i.e. tiroiditis autoinmune). El seguimiento medio post-TH fue de 60 ± 60 [1-265] meses.

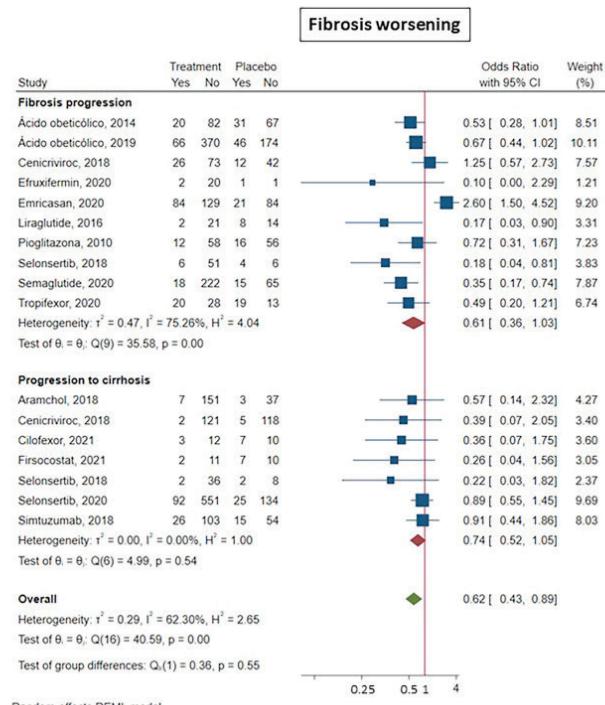
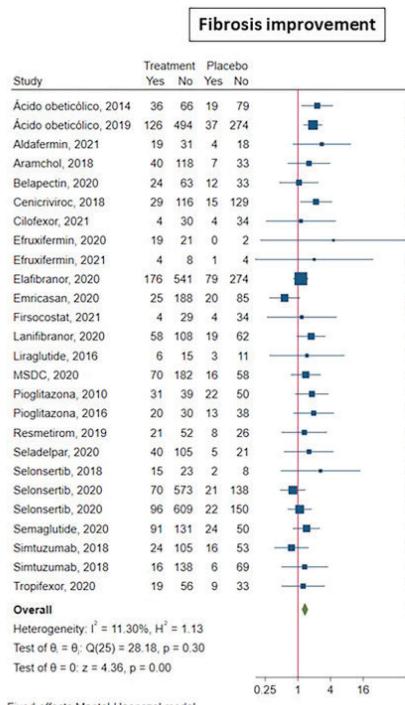
Veintitrés pacientes murieron tras 44 ± 70 [1-235] meses de seguimiento, ocho por complicaciones hepáticas y 15 por complicaciones directas de la enfermedad asociada. La supervivencia acumulada post-TH fue del 82%, 81% y 69%, a 1, 2 y 5 años respectivamente. Seis pacientes (7,5%) precisaron un nuevo TH (trombosis de la arteria hepática n = 2, insuficiencia hepática aguda n = 2, pérdida del injerto n = 1 y complicación biliar irresoluble n = 1), siendo la supervivencia del injerto del 81%, 78% y 66%, a 1, 2 y 5 años. Diecisiete pacientes (21%) experimentaron rechazo agudo y dos pacientes desarrollaron rechazo crónico. No se describieron neoplasias de novo. Tan solo 3 pacientes presentaron complicaciones post-TH atribuibles a recurrencia de la hipertensión portal (HTP): 136, 21 y 259 meses postrasplante respectivamente, dos fueron ascitis (una en el contexto de trombosis portal extensa y en otra se practicó biopsia hepática mostrando signos histológicos suggestivos de recurrencia de la PSVD), la tercera presentó encefalopatía en la que no se pudo descartar origen úremico. En otros/as 36 pacientes se practicaron biopsias hepáticas durante el seguimiento 23 ± 34 meses postrasplante, sin objetivar en ninguna de ellas signos histológicos de recurrencia de PSVD.

Conclusiones: El TH resulta una buena estrategia terapéutica en pacientes con PSVD, especialmente cuando la condición asociada no es potencialmente grave. El riesgo de recurrencia de la enfermedad postrasplante parece muy bajo.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

LA TERAPIA EXPERIMENTAL MEJORA LA FIBROSIS Y ESTEATOHEPATÍTIS E IMPIDE SU PROGRESIÓN EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

J. Ampuero^{1,2,3,4}, R. Gallego^{2,3}, D. Maya-Miles^{2,3}, Á. Rojas^{2,3}, R. Muñoz^{2,3}, A. Gil^{2,3}, R. Montero^{2,3}, M.R. García Lozano^{2,5}, S. Gato² y M. Romero-Gómez^{1,2,3,4}



¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

²Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. ³CIBERehd, España.

⁴Universidad de Sevilla, España. ⁵Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, España.

Introducción: La esteatosis hepática metabólica (EHmet) es una entidad creciente en cuanto a morbilidad pero no tiene una terapia específica. Existen múltiples fármacos en ensayo clínico (ECA) con resultados negativos o subóptimos.

Objetivos: Evaluar de forma sistemática el beneficio de terapia experimental dirigida frente a EHmet.

Métodos: Se incluyeron en el metaanálisis 27 ECA con terapia experimental vs placebo y biopsias pareadas. Se usó modelo de efecto fijo o aleatorio según heterogeneidad ($\pm I^2 25\%$). Además de criterios de respuesta FDA (resolución de NASH sin empeorar fibrosis; mejoría de fibrosis sin empeorar NASH), se evaluó la ausencia de progresión de fibrosis y NASH.

Resultados: Los sujetos recibiendo fármaco tuvieron: a) mejoría de fibrosis [ECA = 26; n = 7.108]: OR 1,35 (1,18-1,54) (I^2 11%), especialmente aquellos sin cirrosis [ECA = 19 (OR 1,38 (1,20-1,60)) vs ECA = 7 (OR 1,14 (0,80-1,62))]; b) resolución de NASH (ECA = 25; n = 7196): OR 1,65 (1,25-2,19) (I^2 55%), particularmente pacientes sin cirrosis [ECA = 19 (OR 1,68 (1,25-2,25)) vs ECA = 6 (OR 1,62 (0,63-4,13))]; c) mejoría NAS > 2 puntos (ECA = 18; n = 3755): OR 1,83 (1,28-2,61) (I^2 73%), especialmente si no existía empeoramiento de fibrosis [ECA = 9 (OR 2,23 (1,40-3,55))]; d) protección frente a progresión de fibrosis (ECA = 15; n = 3.265): OR 0,62 (0,43-0,89) (I^2 62%), tanto entre estados [ECA = 10 (OR 0,61 (0,36-1,03))] como hacia cirrosis [(ECA = 7 (OR 0,74 (0,52-1,05))]; e) protección frente a empeoramiento de NASH (ECA = 4; n = 695): OR 0,57 (0,39-0,84) (I^2 65%). Para fibrosis, recibir fármaco tuvo un beneficio neto de 7% (mejoría 24%; progresión 17%) vs -3% de placebo (mejoría 19%; progresión 22%).

Conclusiones: Recibir terapia experimental basada en plausibilidad biológica aumenta la probabilidad de regresión de fibrosis y resolución de NASH. Además, disminuye el riesgo de progresión de fibrosis y NASH. Ambos eventos deberían incluirse como objetivo en los ensayos clínicos para observar el beneficio global de la terapia.

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología y DILI “Clínica”

UTILIDAD DEL COBRE INTERCAMBIABLE (CUEXC) Y RATIO DEL CUEXC (REC) COMO HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS Y DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON: RESULTADOS DE UNA COHORTE MULTICÉNTRICA EN VIDA REAL

Z. Mariño^{1,2,3}, C. Molera-Busoms^{4,5}, J. Moreno-García⁶, M. Larrarte-King⁷, M. Mercadal-Hally^{5,7}, J. Martín-de-Carpi^{4,5}, C. Badena⁸, X. Forns¹, J. Quintero-Bernabeu^{5,7} y R. Artuch-Iribarri⁶

¹Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. ²Xarxa d'Unitats de Expertesa Clínica (XUEC) en Enfermedades Metabólicas, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ³European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ⁴Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, España. Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, España. ⁵Unidad Integrada de Hepatología Compleja y Trasplante Hepático Pediátrico (Hospital Sant Joan de Deu-Hospital Vall d'Hebron), Barcelona, España. ⁶Departamento de Bioquímica Clínica, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, CIBERER, Barcelona, España. ⁷Unidad de Hepatología Pediátrica y Trasplante Hepático, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁸Unidad de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, CIBERER, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción: La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad rara de presentación clínica variable. A excepción de mutaciones reconocidas en el gen ATP7B, no existe ningún marcador patognomónico de EW por lo que el diagnóstico se basa en los criterios de Leipzig (Ferenci et al, 2003). El seguimiento de la EW es complejo y heterogéneo, extrapolado del de otras hepatopatías más prevalentes. El cobre intercambiable. (CuEXC) y el ratio relativo de cobre intercambiable (REC) (El-Balkhi et al, 2011) son marcadores útiles para el diagnóstico de la EW (REC: S/E 100%); sin embargo, su uso no se ha generalizado y no se han validado en el seguimiento de la EW. Nuestro objetivo fue evaluar la utilidad de CuEXC y REC en el diagnóstico y seguimiento de una cohorte multicéntrica de pacientes con EW.

Métodos: Se incluyeron pacientes con EW de 3 centros de Barcelona; la medición de CuEXC ($\mu\text{g/L}$) y REC (%) se realizó en muestras de suero al diagnóstico ($n = 5$) o en seguimiento ($n = 37$) por medio de espectrometría de masas acoplada a fuente de plasma (ICP-MS). Se recogieron variables clínicas y analíticas de los pacientes y se incluyó un grupo control sin EW ($n = 56$). Las variables se expresaron en mediana/RIO₂₅₋₇₅ (cuantitativas) o n (%) (categóricas); se compararon grupos mediante test de chi-cuadrado o U-Mann Whitney/Kruskal-Wallis; se calcularon correlaciones con test de Spearman.

Resultados: Inclusión de 42 pacientes con EW (33 adultos, 9 niños); 52,4% varones; edad en momento de la muestra: 28,5 años (19-42); ceruloplasmina 0,04 g/L (0,03-0,1); 88% en fase de seguimiento [tiempo desde diagnóstico: 13 años (5-23)]; 71,4% heterozigotos compuestos; 61,9% con fenotipo hepático; 50% tratados con zinc. REC y CuEXC fueron significativamente superiores en la EW, tanto al diagnóstico [REC 31,2%; CuEXC 84 $\mu\text{g/L}$ (72-539)]; como en seguimiento [33,8%; 65 $\mu\text{g/L}$ (34-104)], comparado con los controles (3,9%; 41 $\mu\text{g/L}$ (289-55)) ($p < 0,001$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas de CuEXC ni REC entre pacientes con EW según: momento de evaluación (diagnóstico vs seguimiento), genotipo, fenotipo, edad, tiempo de evolución o adherencia al tratamiento. Se observó correlación negativa entre REC/ceruloplasmina ($\rho = -0,52$, $p = 0,002$) y positiva entre CuEXC/ceruloplasmina ($\rho = 0,66$, $p < 0,001$). Los niveles de REC (pero no CuEXC) fueron superiores entre los pacientes con EW y alteraciones

de ALT, vs aquellos con ALT normal (40,3% vs 23%, $p = 0,002$) en el momento de la muestra.

Conclusiones: CuEXC y REC constituyen marcadores diagnósticos excelentes de EW, tanto en debut como en seguimiento. Los valores de CuEXC y REC persisten elevados en pacientes con EW bajo tratamiento. En esta cohorte de vida real, no permitieron discriminar a pacientes con peor control clínico, aunque REC fue superior en pacientes con alteración del perfil hepático. La utilidad de estos marcadores en la monitorización de la EW es prometedora y debe ser explorada prospectivamente en estudios longitudinales.

Hepatitis virales “Clínica”

UNA CUARTA PARTE DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA DELTA PRESENTAN DISMINUCIÓN O NEGATIVIZACIÓN ESPONTÁNEA DEL ARN-VHD DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN

A. Palom^{1,2}, S. Sopena³, M. Riveiro-Barciela^{1,4}, Á. Carvalho-Gomes^{4,5}, A. Madejón^{4,6}, S. Rodríguez-Tajes^{4,7}, L. Roade^{1,4}, M. García-Eliz⁵, J. García-Samaniego^{4,6}, S. Lens^{4,7}, M. Berenguer^{4,5}, F. Rodríguez-Frías^{3,4}, H. Hernández-Évole⁵, A. Isabel Gil-García^{4,6}, A. Barreira^{1,2}, R. Esteban^{1,4} y M. Buti^{1,4}

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, España.

³Departamento de Bioquímica y Microbiología, Laboratorio Clínico, Hospital Universitario Vall Hebron, Barcelona, España.

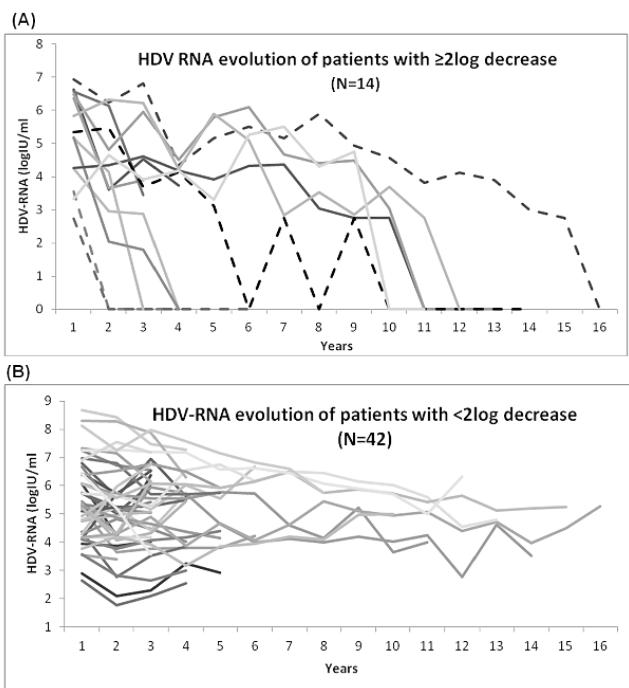
⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto Carlos III, Madrid, España.

⁵Laboratorio de Hepatología y Trasplante Hepático, Cirugía Hepatobiliar y Unidad de Trasplante, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. ⁶Unidad de Hepatología, Universidad Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España. ⁷Unidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España.

Introducción: Las fluctuaciones espontáneas del ARN-VHD han sido reportadas durante el curso de la hepatitis crónica delta (HCD). En este estudio multicéntrico se evaluarán descensos en el ARN-VHD en pacientes HCD no tratados y se correlacionarán con cambios de biomarcadores del VHB.

Métodos: Se cuantificó el ARN-VHD en 323 muestras de 56 pacientes con HCD (ARN-VHD detectable) con seguimiento ≥ 3 años. El ARN se cuantificó con una técnica PCR altamente sensible usando el estándar internacional de cuantificación de la OMS. Se determinaron los niveles de HBsAg, ADN-VHB y ARN-VHD.

Resultados: La mayoría de pacientes eran hombres, edad media 46 años, mayoría caucásicos. 24 (43%) cirróticos, 82% HBeAg negativos y 64% en tratamiento con análogos de nucleós(t)idos. A la inclusión: niveles medianos de ARN-VHD 5,3 (4,2-6,5) \log_{10} IU/mL; HBsAg 4,0 (3,5-4,3) \log_{10} IU/mL; ADN VHB 1,6 \log_{10} IU/mL (1,0-2,6) y niveles normales de ALT en 13 (23%) sujetos. Durante un seguimiento medio de 5,6 (3-16) años, 14 pacientes (25%) mostraron una caída de $\geq 2\log_{10}$ en el ARN-VHD, incluyendo 11 (20%) en los que fue indetectable (fig.). Cuatro (7%) perdieron el HBsAg, todos con ARN-VHD indetectable. Aquellos con caída $\geq 2\log_{10}$ en ARN-VHD mostraron durante la evolución mayor descenso del HBsAg ($-0,7 \pm 1,1$ vs $-0,09 \pm 0,9$ logIU/ml, $p = 0,039$) comparados con aquellos sin fluctuación del ARN-VHD. Los valores de ALT y ADN-VHB también disminuyeron durante el seguimiento. Diez (18%) pacientes presentaron descompensación durante el seguimiento y 5 (9%) hepatocarcinoma. No se observó asociación entre caída del ARN-VHD y desarrollo de eventos clínicos.



Conclusiones: Un cuarto de los pacientes con HCD no tratados mostraron caídas espontáneas de $\geq 2\log_{10}$ en los niveles del ARN-VHD y un 20% de ellos alcanzó niveles indetectables durante seguimiento medio de 5,6 años. Esta disminución se asoció a un descenso de los niveles de ALT y HBsAg. Este hallazgo debe valorarse al diseñar los estudios con nuevos fármacos para la HCD.

Cáncer de hígado “Básica”

DESREGULACIÓN DE LA MAQUINARIA DE SPLICING EN HEPATOCARCINOMA: PAPEL DE EIF4A3 EN LA HEPATOCARCINOGENESIS

J.L. López-Cánovas^{1,2,3,4}, N. Hermán-Sánchez^{1,2,3,4}, M.T. Moreno-Montilla^{1,2,3,4}, M. del Rio-Moreno^{1,2,3,4}, M.E. Sánchez-Friás^{1,3}, V. Amado^{1,5,6}, R. Ciria^{1,7}, J. Briceño^{1,7}, M. de la Mata^{1,5,6}, J.P. Castaño^{1,2,3,4}, M. Rodríguez-Perálvarez^{1,5,6}, R.M. Luque^{1,2,3,4} y M.D. Gahete^{1,2,3,4}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Córdoba, España. ³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁴CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn),

Córdoba, España. ⁵Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁶CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba, España. ⁷Unidad de cirugía Hepatobiliaria y Trasplante de hígado, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

El desarrollo y/o progresión del hepatocarcinoma (CHC) se ha relacionado con la presencia aberrante de variantes de splicing de diferentes genes, lo que podría estar relacionado con una desregulación de los componentes de la maquinaria celular que controlan el proceso de splicing (spliceosoma). El objetivo de este estudio fue explorar, por primera vez, la desregulación y el papel funcional de los componentes del spliceosoma y factores de splicing en CHC. Específicamente, se evaluó la expresión (ARNm/proteína) de componentes del spliceosoma y factores de splicing claves (n = 72) y las implicaciones clínicas en pacientes con CHC de dos cohortes retrospectivas (n = 154 y n = 172) y seis cohortes *in silico* [TCGA (n = 369), Wurmbach (n = 45), Roessler (n = 43), Roessler-2 (n = 445), Chen (n = 179) y Mas (n = 57)] y se llevaron a cabo análisis de enriquecimiento del conjunto de genes (GSEA) y mutaciones. Los resultados mostraron una profunda desregulación en la expresión del 41,42% de los componentes del spliceosoma y factores de splicing analizados (ARNm/proteína) en CHC frente a los tejidos de control en todas las cohortes estudiadas. Entre ellos, EIF4A3, SLM2, ESRP2, SRPK1 y HNRNPA2B1 fueron los componentes del spliceosoma más profundamente desregulados en las muestras tumorales y sus niveles de expresión se asociaron con parámetros clínicos de agresividad (supervivencia, recurrencia) y moleculares (expresión de variantes de splicing oncogénicas). En concreto, EIF4A3 fue el factor más consistentemente alterado en las diferentes cohortes y su expresión se asoció con alteraciones en vías clave relacionadas con el cáncer (ciclo celular, reparación de ADN, etc.) y con mutaciones relevantes (CTNNB1, TP53). Para evaluar la relación funcional y molecular de EIF4A3 con el CHC, se indujo su silenciamiento (siRNA específico) *in vitro* en líneas celulares de cáncer de hígado (HepG2, Hep3B y SNU-387) e *in vivo* en un modelo xenógrafo inducido por Hep3B. Este silenciamiento de EIF4A3 *in vitro* redujo la proliferación, la migración y la formación de tumores/colonias. Además, redujo significativamente el crecimiento tumoral en el modelo xenógrafo. Un análisis de RNAseq realizado en células HepG2 mostró que el silenciamiento de EIF4A3 altera la expresión y el patrón de splicing de múltiples genes involucrados en 3 grupos funcionales (splicing, iniciación de la traducción y procesos metabólicos), incluidos genes clave asociados con el CHC, como el FGFR4. De hecho, estudios *in vitro* demostraron que EIF4A3 controla el splicing alternativo de FGFR4 y modula la sensibilidad de células de CHC a los tratamientos clínicos estándar (por ejemplo, lenvatinib). En conjunto, estos resultados demuestran que la maquinaria de splicing está profundamente desregulada en CHC, donde puede representar una prometedora fuente de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y/o terapéuticos en esta enfermedad.

Financiación: ISCIII (ERDF/ESF, “Investing in your future”; PI20/01301), JdA (BIO-0139) y CIBERobn.