



UNIVERSIDAD: Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA Universidad de Navarra)

NOMBRE DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN WIT: Salud-Hepatología

PROGRAMA DE DOCTORADO: <https://www.unav.edu/web/programa-de-doctorado-de-medicina-aplicada-y-biomedicina>

DESCRIPCIÓN DE LA LÍNEA

Nuestra área de investigación global se ocupa de la identificación de mecanismos novedosos en el desarrollo de tumores hepáticos, incluido el deterioro metabólico y la enfermedad del hígado graso, las alteraciones celulares relacionadas con el daño hepático crónico y la regeneración, y la fibrogenesis tisular. La línea de investigación del Programa WIT se centra en los procesos epigenéticos y postranscripcionales que modulan la expresión génica y contribuyen a la lesión hepática y la carcinogénesis. Basándonos en nuestra experiencia y resultados anteriores, nos centraremos en el papel del regulador de "splicing" SLU7 y la histona metiltransferasa G9a, su interacción mutua y con otros reguladores epigenéticos. Implementaremos herramientas genéticas y farmacológicas de última generación, así como modelos experimentales celulares e in vivo, para desentrañar los mecanismos oncogénicos fundamentales y las posibles nuevas dianas terapéuticas.

NOMBRE DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN: Carcinogénesis hepática



RESPONSABLE DEL GRUPO:

- Matías A Avila Zaragoza
- Departamento: CIMA. Hepatología.
- Correo electrónico: maavila@unav.es
- Teléfono: 34-649186325
- <https://cima.cun.es/en/research/research-programs/research-programs-hepatology>

EQUIPO INVOLUCRADO EN LA LÍNEA:

Prof. Carmen Berasain, co-supervisor del doctorando en el WIT Programme.

Dr. Maite G. Fernández-Barrena. Investigador.

Dr. María Arechederra. Investigador.

Dr. Josepmaria Argemí. Clínico e Investigador.

OTRAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO: breve descripción de cada una de ellas

- **Estrés e inmunidad del retículo endoplásmico en el cáncer de hígado.** En esta línea estamos desarrollando herramientas para hacer visible el cáncer de hígado al sistema inmunológico, incluso en las dos terceras partes de los pacientes que no responden al tratamiento. Para caracterizar la respuesta antitumoral, hemos generado tumores que simulan las mutaciones que aparecen en el cáncer de hígado humano. Utilizamos técnicas genómicas de alta resolución como secuenciación de ARN, secuenciación unicelular, ChIP-seq y ATAC-Seq y tenemos nuestros propios modelos tumorales generados con tecnología CRISPR-Cas. Somos capaces de probar en estos sistemas clínicamente relevantes aquellas



dianas que dan esperanza de superar la resistencia a la muerte de las células tumorales mediada por el sistema inmunológico.

- **Metabolismo y nuevas terapias en porfirias.** Esta línea se centra en la porfiria aguda intermitente (AIP), una enfermedad genética huérfana de origen hepático. Actualmente no existe un tratamiento específico para esta enfermedad, y los pacientes pueden incluso requerir un trasplante de hígado y / o riñón. Los pacientes con AIP pueden experimentar daño neurológico severo y eventualmente desarrollar cáncer de hígado. El objetivo de esta línea es dilucidar los mecanismos del daño hepático asociados a la enfermedad y desarrollar estrategias innovadoras basadas en la terapia génica y productos biotecnológicos de vanguardia.

- **Biopsia líquida en enfermedades hepatobiliares.** Actualmente, los métodos de detección y diagnóstico de estas enfermedades tienen una sensibilidad y especificidad limitadas, y la mayoría de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado sin estrategias terapéuticas efectivas. Por lo tanto, es una prioridad desarrollar métodos sólidos y simples para el cribado y la detección temprana de tumores hepáticos (carcinoma hepatocelular, HCC) y biliares (colangiocarcinoma, CCA). La biopsia líquida es una herramienta no invasiva que permite la detección de material del tumor en los fluidos corporales. En esta línea pretendemos desarrollar dos estrategias de biopsia líquida: (1) una estrategia de diagnóstico diferencial y detección precoz de HCC basada en la identificación de patrones diferenciales de metilación en el ADN tumoral circulante en suero (Met-ctDNA); (2) una estrategia para diagnosticar la presencia de CCA en pacientes con estenosis biliares, mediante la detección de mutaciones en el ADN obtenido de la bilis.

- Entidades involucradas en las líneas y persona responsable:
- ✓ Académicas:
 - University of Pittsburgh. PA, USA. Prof. Ramón Bataller.
 - University of Newcastle, UK. Prof. Jelena Mann.



- Friedrich-Alexander University, Erlangen-Nürnberg, Germany. Prof. Claus Hellerbrand.
- Institut Cochin U1016 CNRS 8104 Université Paris Descartes, Paris, France. Prof. Catherine Postic.
- Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm UMR1138 Université de Paris, France. Prof. Chantal Desdouets.

✓ Industriales:

- CIMA LAB. Diagnostics. Pamplona, Spain. Dr. Gorka Alkorta-Aranburu.
- Kintsugi Therapeutics. Barcelona, Spain. Dr. Carmen Herrero.
- Moderna Therapeutics. Cambridge, MA, USA. Dr. Joshua Schultz.
- Epizyme Inc. Cambridge, MA, USA. Dr. Veronica Guibaja.

▪ Reseña del grupo:

Nuestro grupo es reconocido internacionalmente en el campo de la hepatología experimental y traslacional. Con más de 20 años de experiencia, constituimos el núcleo del Programa de Hepatología de CIMA-Universidad de Navarra. Formamos parte del Centro Oncológico de la Universidad de Navarra (CCUN). Los Profs. Matías Ávila y Carmen Berasain son Profesores Titulares de Bioquímica, y Director y Subdirector, respectivamente, del Programa de Hepatología; el Dr. Josepmaria Argemí es médico internista e investigador; y las Dras. Maria Arechederra y Maite G Fernandez-Barrena son Científicas Junior. Actualmente hay 6 estudiantes de doctorado en el grupo, 5 investigadores asociados (nivel de doctorado) y 5 técnicos. Los Drs. Ávila y Berasain han supervisado previamente a más de 15 estudiantes de doctorado y 12 postdoctorados, incluidos becarios Marie Curie. Nuestra investigación se centra principalmente en los mecanismos celulares y moleculares de la respuesta del hígado al daño



crónico y al desarrollo de tumores: regeneración, fibrogénesis, carcinogénesis hepatobiliar y descubrimiento de biomarcadores. Las publicaciones representativas incluyen PMID: 23292666, 28119353, 28082079, 30411380, 25066374, 24865429, 30411380, 31311938, 32327527, 30657957, 33222246, 34331453 34170569, 34285068.

- Enlace del grupo al Portal de producción científica:
<https://cima.cun.es/en/research/research-programs/research-programs-hepatology>

- Foto, links a las entidades industriales o académicas involucradas (si las hubiera)
<https://www.fau.eu/fau/organisation-and-committees/committees-and-senior-officers/commissions/univisid/21661918/>

<https://www.institutcochin.fr/departments/emd/team-postic>

http://www.crc.jussieu.fr/chantal_desdouets.html

<https://research.ncl.ac.uk/fibrosislab/staff/jelenamann/>

<https://livercenter.pitt.edu/people/ramon-bataller-md-phd/>

<https://www.unav.edu/web/cimalab>

<https://www.epizyme.com>

<https://www.modernatx.com>

<http://kintsugitx.com>

