



## PROYECTO DE LA COMUNIDAD DE MADRID

### ACTIVIDADES DE I+D CON REFERENCIA S2022/BMD-7232, ACRÓNIMO "TomoXliver2-CM"

**Investigador principal:** D. Francisco Javier Rupérez Pascualena

**Referencia:** S2022/BMD-7232

**Título:** ABORDAJE MULTIOMICO Y ESTRUCTURAL AL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE RESPUESTA DEL HEPATOCITO AL DAÑO INFLAMATORIO

**Entidad Financiadora:** Comunidad de Madrid

**Cantidad concedida:** 118.000€

**Fecha inicio:** 01/01/2023

**Fecha fin:** 31/12/2026

**Resumen:**

Objetivo Global:

El proyecto TomoXliver2 (<http://biocomputingunit.es/tomoxliver-2/>) tiene como objetivo principal llevar a cabo un estudio multidisciplinar para descubrir biomoléculas que sirvan para monitorizar la salud del hígado, detectar alteraciones tempranas que anuncien el inicio de enfermedades hepáticas crónicas (EHC) y definir nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos.

Objetivos Concretos:

1. Búsqueda de Marcadores Diagnósticos: Identificar proteínas y metabolitos implicados en la progresión de la EHC mediante análisis sistemáticos de hígados sanos y enfermos utilizando proteómica, fosfoproteómica y metabolómica. Los resultados se estudiarán en organoides.
2. Nuevos Tratamientos: Identificar dianas proteicas de la metiltioadenosina en organoides, una molécula con efectos beneficiosos en condiciones inflamatorias, incluida la colestasis.
3. Procesos Moleculares: Analizar la dinámica del interactoma del hepatocito e identificar complejos proteína-proteína regulados mediante RMN y crio-EM.



4. Factores Implicados: Identificar pequeñas secuencias genéticas ORF (*open reading frame*) implicadas en la progresión del daño hepático y caracterizar su función y estructura.

5. Detalle Molecular: Caracterizar estructuralmente la proteína transportadora ABCB4 (MDR3) para definir las implicaciones funcionales de su fosforilación en S666 y T667.

Grupos de Trabajo:

Se ha formado un consorcio multidisciplinar que integra biólogos clínicos y celulares, expertos en proteómica y metabolómica con experiencia en biología y patología hepática, y grupos de referencia internacional en bioinformática y biología estructural. Este consorcio incluye al grupo MTB-LIV, formado por personal investigador en formación (David Chamoso y Sara Moreno), que contaría con la supervisión de los dos investigadores contratados (Fco. Javier Rupérez y Ángeles López-González), todos miembros en activo del CEMBIO – Centro de Metabolómica y Bioanálisis de la Universidad CEU-San Pablo (<http://cembio.uspceu.es>). Además, en el consorcio hay grupos del CNB, IQFR, CMBSO, e IdiPAZ.

Resultados Esperados:

El proyecto TomoXLiver2 proporcionará recursos tecnológicos valiosos para identificar dianas farmacológicas y caracterizar ensamblajes macromoleculares, así como modelos para estudiar procesos celulares específicos en detalle. Además, el estudio ofrecerá una descripción precisa de la patogénesis molecular de la colestasis y su progresión a cirrosis y cáncer de hígado.

La identificación de biomoléculas implicadas y su caracterización estructural permitirá desarrollar estrategias clínicas innovadoras de medicina de precisión basadas en biomarcadores para la detección precoz de enfermedades hepáticas graves y en dianas terapéuticas para el diseño molecular de tratamientos más efectivos y personalizados.