

**DECLARACIÓN DE INTERÉS  
PROGRAMA FORMATIVO BANKIA PARA TÉCNICOS FP-II**

Grupo Acreditado/ Unidad Mixta Integrada/ Plataforma: HEPATOLOGIA EXPERIMENTAL

Responsable: JOSE VICENTE CASTELL

**ESPECIALIDAD/ES SOLICITADAS ACORDE CON LA NATURALEZA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN AL CUAL SE ADSCRIBIRÍA Y COLABORARÍA EL CONTRATADO**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Anatomía patológica-Citología         | <input type="checkbox"/> Dietética               |
| <input type="checkbox"/> Laboratorio de Diagnóstico Clínico    | <input type="checkbox"/> Documentación Sanitaria |
| <input checked="" type="checkbox"/> Laboratorio (rama Química) | <input type="checkbox"/> Otros, especificar      |

*(Se podrán presentar dos declaraciones de interés, como máximo por grupo y en formularios separados)*

**Proyecto de investigación en vigor al que se adscribirá el contratado** (indique referencia y resumen)

**HeCaToS (Hepatic and Cardiac Toxicity Systems modelling) – REF 2012/0452** – Proyecto Europeo que tiene como objetivo desarrollar herramientas integradoras para predecir la toxicidad cardíaca y hepática humana mediante la creación y combinación de aproximaciones experimentales basadas en la química computacional y toxicología de sistemas tras la medición de perturbaciones tóxicas en hígado y corazón a través de múltiples escalas.

**EU-ToxRisk** (An integrated European Flagship program driving mechanism-based) – **REF 2015/0465** – Proyecto Europeo que tiene como objetivo el lograr un cambio de paradigma requerido en toxicología relacionada con el desarrollo de medicamentos hacia una evaluación de seguridad sin el uso de animales. Para ello se pretenden integrar distintas tecnologías relevantes *in vitro* e *in silico* requeridas para la evaluación de la seguridad química para humanos, en contraste con los numerosos enfoques únicos, a menudo dispersos, que se llevaron a cabo en el pasado, y ajustándose al marco regulatorio actual.

En el marco de ambos proyectos el grupo de Hepatología Experimental y Trasplante Hepático: (i) está utilizando, entre otras, herramientas basadas en metabolómica para una aproximación de alta sensibilidad para la elucidación de eventos que potencialmente pueden estar relacionados con la hepatotoxicidad debida a fármacos y otros compuestos relacionados, ya que permite la generación de un gran número de datos sobre eventos moleculares inducidos por sustancias tóxicas; (ii) el uso de estas herramientas se aplica a aproximaciones experimentales *in vitro* (distintos modelos celulares hepáticos) pero también *in vivo*, sobre muestras de pacientes recogidas con su consentimiento y que simultáneamente también se someten a un diagnóstico clínico exhaustivo y análisis fenotípico que incluirá las características del paciente, antecedentes médicos previos, síntomas hepáticos inducidos por el tratamiento farmacológico, etc. Nuestro objetivo es, en el ámbito de ambos proyectos, obtener un mayor y mejor conocimiento sobre los mecanismos subyacentes a una lesión hepática identificando biomarcadores de diagnóstico y pronóstico en casos de lesión hepatotóxica inducida por fármacos.

## PROGRAMA FORMATIVO A REALIZAR POR EL CONTRATADO

**Describir el proyecto de investigación, haciendo especial énfasis en los aspectos formativos y las tareas a realizar por el contratado FP-II**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.** El grupo de Hepatología Experimental y Trasplante Hepático participa en los proyectos Europeos HeCaToS y EU-ToxRisk trabajando en la realización de distintas aproximaciones experimentales tanto *in vitro* (en modelos celulares) como *in vivo* (en muestras clínicas de pacientes) con el objetivo de obtener un mejor y mayor conocimiento del daño hepático inducido por fármacos. El candidato desarrollará su labor, en el contexto de estos proyectos, en el área de la **metabolómica clínica**.

La aparición de sucesos de hepatotoxicidad durante el desarrollo y evaluación de medicamentos en fases preclínicas y clínicas es una gran preocupación para la industria farmacéutica, ya que garantizar la seguridad de un fármaco es un objetivo clave para su llegada al mercado. Por otro lado, el daño hepático grave inducido por fármacos (DILI) ya en el mercado y consumidos habitualmente por personas aquejadas de dolencias comunes, tiene una prevalencia y gravedad nada despreciable en la población, con el agravante de un diagnóstico todavía deficiente por parte de los facultativos en el momento que el suceso de hepatotoxicidad es detectado en centros de salud y hospitales. Esta carencia en el diagnóstico está relacionada con la complejidad biológica de este tipo de sucesos tóxicos y a una falta de herramientas y/o biomarcadores bien definidos.

La metabolómica es una herramienta de investigación emergente dentro de la biología de sistemas, que tiene como objetivo el estudio del conjunto de metabolitos endógenos o su evolución en un sistema biológico. El metaboloma es el resultado de las interacciones entre genoma, transcriptoma, proteoma y el conjunto de agentes externos (p.ej. dieta, progresión de una enfermedad, consumo de tabaco, etc.), por lo que proporciona una descripción fenotípica de gran aplicabilidad clínica y traslacional en el ámbito de la medicina de precisión. En el marco de los proyectos europeos mencionados el estudio metabolómico está siendo dirigido al reconocimiento de patrones únicos de biomarcadores asociados con los mecanismos inductores de hepatotoxicidad por ingesta de medicamentos en humanos. La investigación prevista tiene como objetivo establecer una estrategia analítica robusta basada en cromatografía (LC y GC) acoplada a la espectrometría de masas (MS) para el estudio dirigido y no dirigido del metaboloma de muestras clínicas (sangre, orina y tejido hepático) de pacientes expuestos a diferentes fármacos y que muestren patrones básicos de daño hepático (DILI) para identificar cambios específicamente asociados con la lesión hepática.

**Aspectos formativos y las tareas a realizar.** El candidato FP-II participará en diferentes tareas directamente relacionadas con el desarrollo de modelos metabólicos en muestras clínicas dentro del proyecto anteriormente descrito. Para ello se formará en técnicas, protocolos de trabajo y procedimientos de tratamiento de datos imprescindibles en un laboratorio de investigación en biomedicina centrado en la metabolómica, incluyendo:

- Cromatografía líquida
- Cromatografía de gases
- Espectrometría de masas de alta y baja resolución y mediante sistemas acoplados (LQ/MS; GC/MS: Triple cuadrupolo, Tiempo de vuelo (TOF).
- Preparación de muestras biológicas y clínicas para análisis metabolómico.
- Sistemas de control de calidad (Buenas prácticas de laboratorio, BPL's).
- Desarrollo de modelos bioinformáticos metabólicos mediante aprendizaje automático (*machine learning*) para la identificación y cuantificación de biomarcadores.