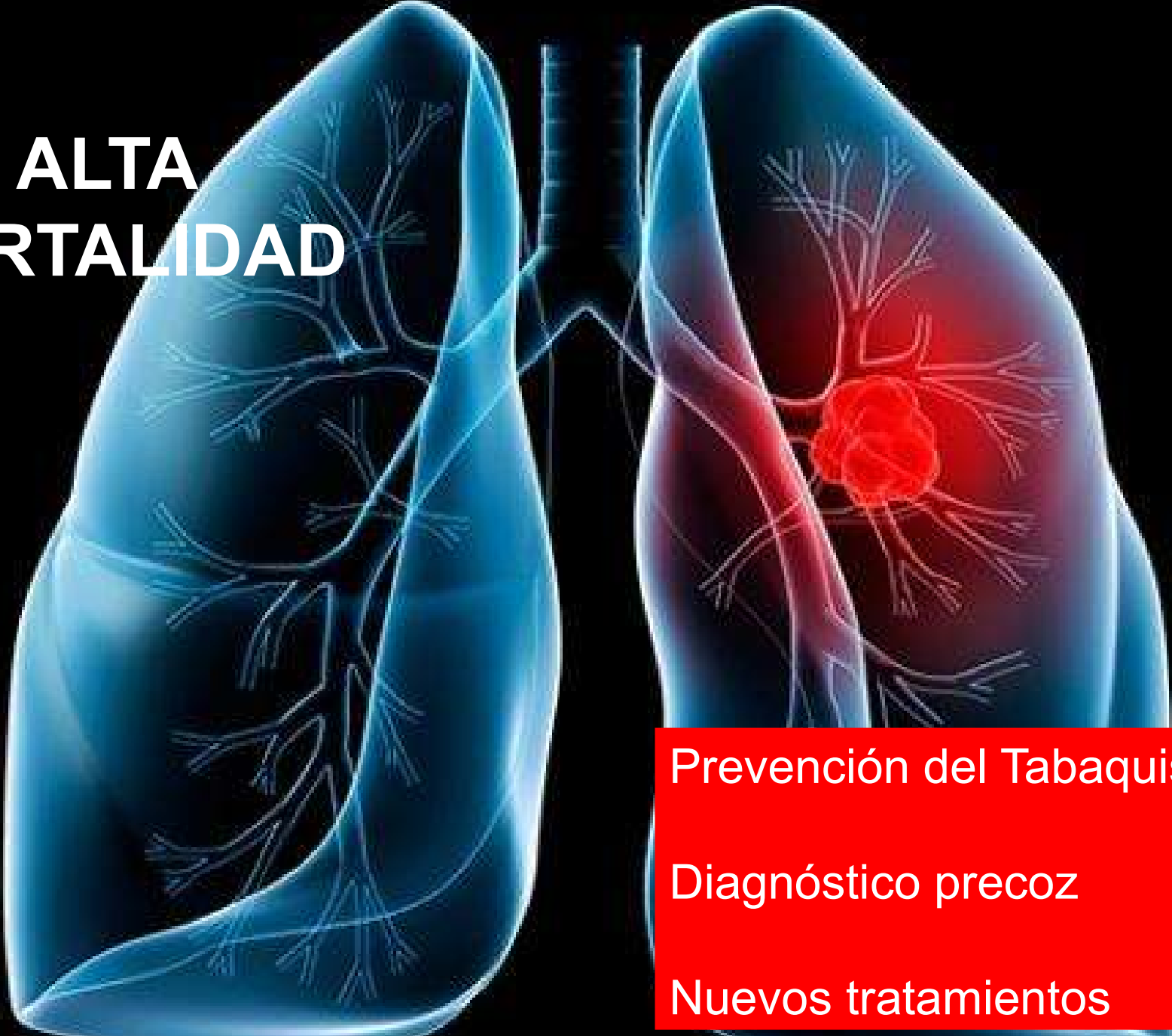




Diagnóstico precoz de cáncer de pulmón:

Utilidad de la METABOLÓMICA

Antonio Pereira-Vega y Isabel Montemayor Díaz.
UGC Neumología
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez de Huelva
18 Octubre 2021
apv01h@gmail.com

An anatomical illustration of the human respiratory system, showing the trachea and two lungs. The lungs are depicted in a translucent blue color, revealing the internal bronchial tree. The right lung (on the viewer's right) contains a prominent, irregular, red, lobulated mass representing a lung tumor. The left lung (on the viewer's left) is clear. The text 'ALTA MORTALIDAD' is overlaid on the left lung.

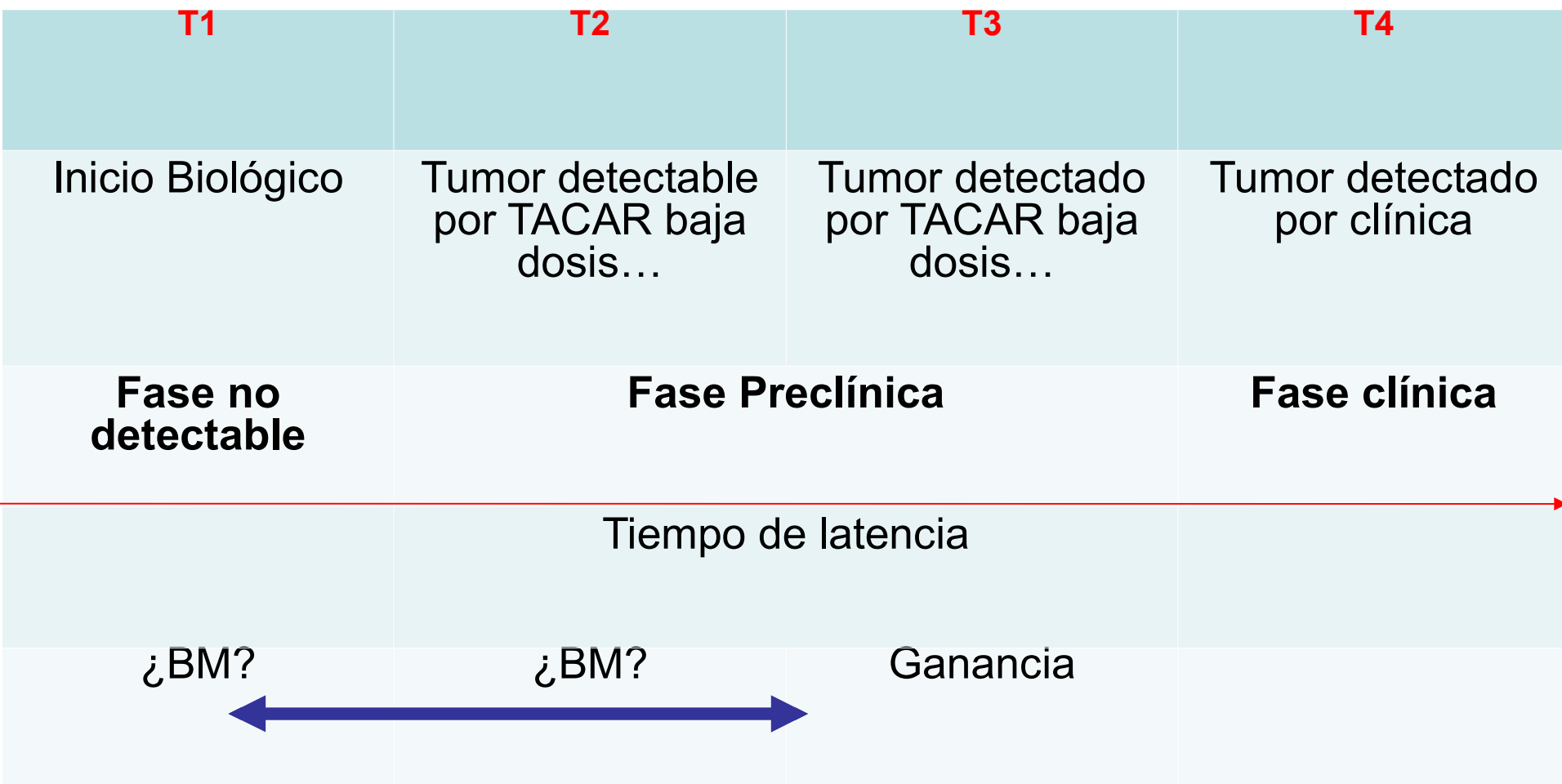
**ALTA
MORTALIDAD**

Prevención del Tabaquismo

Diagnóstico precoz

Nuevos tratamientos

Historia natural del Cáncer de Pulmón (CP)



- Frecuente diagnóstico tardío
- Depende del tipo histológico

Programas de diagnóstico precoz

- Previos
 - Rx de tórax, citología de esputos, biomarcadores, TAC tórax...
- Actuales:
 - Nuevas técnicas endoscópicas
 - TAC de baja dosis
- ¿Futuras?
 - Nuevos biomarcadores (basados en las técnicas ómicas)

BIOMARCADORES

BIOMARCADORES en sangre

GRUPO	NOMBRE	FRECUENCIA	ESPECIFICACIÓN	MUESTRA	SENSIBILIDAD
Oncogén, sobre expresado	Bcl-2	10-25% CPNCP	Integrante de membrana celular: inhibe apoptosis	Esputo, Tejido celular y BAL	
Proteínas relacionadas con la respuesta inmune o inflamatoria	CEA	23–70% CPNCP	Proteína oncofetal	Suero	33% para Adenocarcinoma
	Cyfra 21.1	CPNCP (Adenosa)	Detección del fragmento 19 de cytokeratins	Suero	72% en el CA epidermoide
	CA-125	CPNCP	Producto del gen MUC16	Suero	
	Pro-GRP SCC	47–86% CPCP	Neuropéptido con actividad hormonal	Suero	
	NSE	74% CPCP	Enzima glicolítica	Suero	90% en Células Pequeñas
Otros sobre expresados	KLKB1	87% en AdenoCA	Glicoproteína que interviene en la coagulación. El fragmento 17kDa es una proteína específica encontrada en CP	suero	
	hnRNP A2/B1	-	Proteína de 31kDa	Esputo, tejido y BAL	
	c-erbB-2	30, –40% CPNCP	Receptor EGF: diana terapéutica de inhibidores de tirosin- kinasa	7,38 ± 0,84	

Características que debe tener un BM “screening” ideal:

- Alta Sensibilidad y Especificidad.
- Buenos Valores Predictivos (VPP y VPN).
- Prueba no cruenta.
- Reproducible.
- \$ bajo: Coste/efectiva.
- Avalada por estudios clínicos.

¿Por dónde empezamos?



NUEVOS BIOMARCADORES (Ómica)

CASCADA "OMICA"

Estudio de los genes

GENOMICA

Estudio de ARN a través de expresión genética en el organismo

TRANSCRIPTOMICA

Análisis del conjunto total de las proteínas expresadas

PROTEOMICA

Medida de la respuesta metabólica frente a un estímulo determinado

METABOLOMICA

FENOTIPO



GENÓMICA

Mutación de genes

Partículas libres de DNA
(células circulantes del tumor)

Marcadores epigenéticos

TRANSCRIPTÓMICA

ARN mensajero

MicroARN

PROTEÓMICA

Perfiles proteómicos

METABOLÓMICA

2012-2021

Muestras: Sangre, Orina, LBA, sudor...

Técnicas:

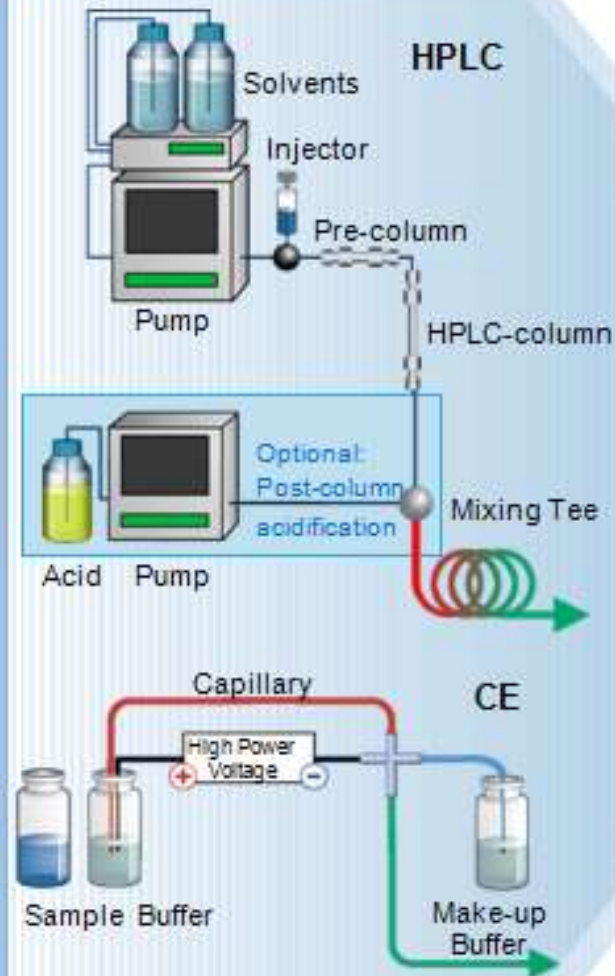
RNM

Espectrometría de masas

Cromatografía de líquidos y gases

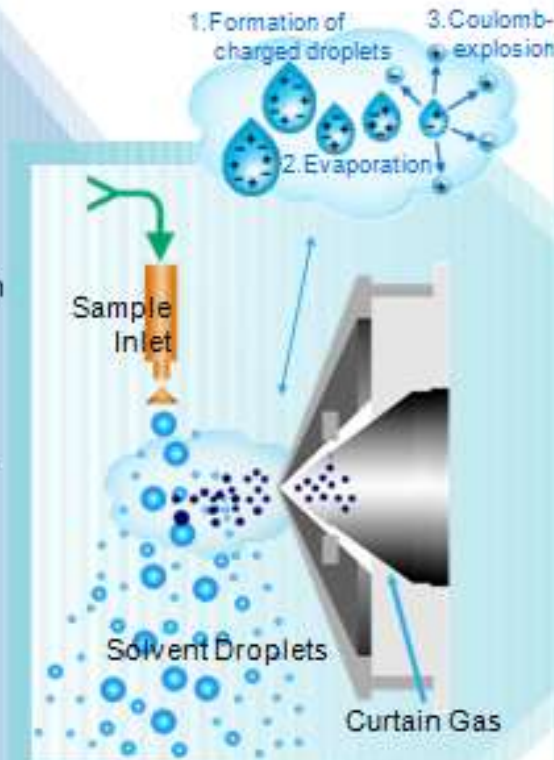
Coupling of HPLC and CE with ESI-MS Techniques

Separation



Ionisation

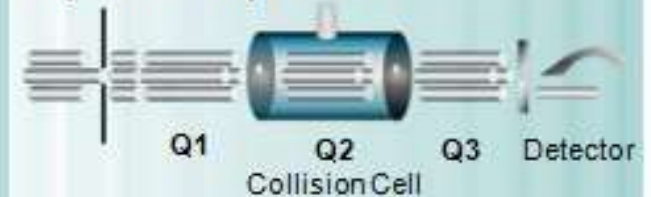
Electrospray



ESI

Detection

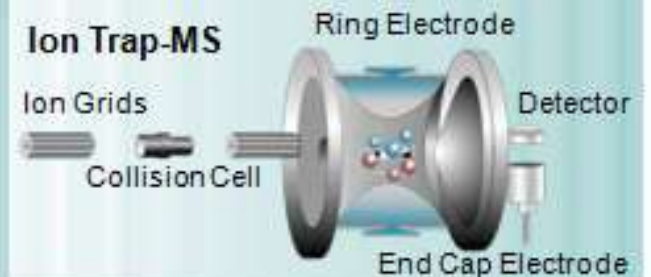
Triple-Quadrupole- MS



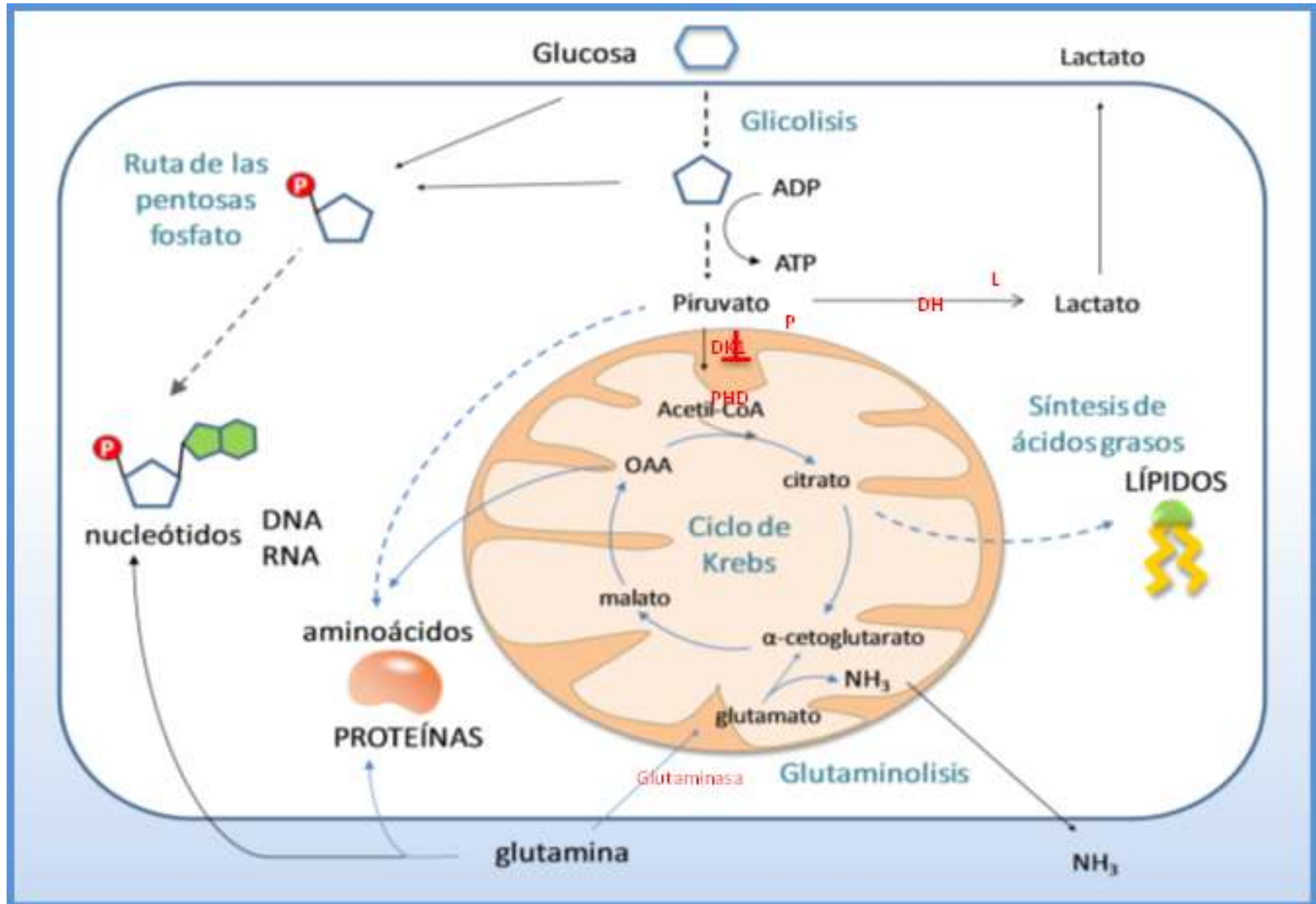
Qq TOF-MS



Ion Trap-MS



Vías de mayor relevancia implicadas en la producción de energía en procesos tumorales



Estudios metabolómicos en cáncer de pulmón

Comparación	Metabolitos identificados			Vías metabólicas:	Técnica Analítica	Comparación Estadística	Referencia Bibliográfica
	Amino ácidos	Lípidos	Otros				
CP/CS	Teonina Creatina Fosfoetandamina Glutamato Tirocina	LPC (16:0) / PC (16:0/16:1) PC (16:0/20:5) TAG (16:0/16:0/18:1) TAG (18:2/18:2/18:2)	Caritina Fosfocidina	Amino ácidos Glicerofosfolípidos Gliceroides β-oxidación	DI-ESI-QqQ-TOF-MS	AUC	Callejon et. al. 2019. Pereira et. al. 2021
CP/EPOC	Teonina Creatina Ornitina Glutamato Arginina Tirocina	LPC(18:1) LPC(18:2) LPC(20:4)	Pentolcaritina Hidroxipentolcaritina				
HO/COOPD	Ác. Aspártico	PC(20:4) DAG(18:3/22:6) DAG(18:2/22:6)	Glutión Piroglutamato				
CP/CS (BALF)			Colina / Caritina Glicerol Ác. fosforico Adenina	D-Glutamina/D-Glutamato Glicina, Serina/ Teonina Glicerofosfolípidos. β-oxidación	DI-ESI-QqQ-TOF-MS	AUC	Callejon et. al. 2019.
Estudios CP	Prolina		Ác. L-quinurenina Espermidina Ác. hipúrico Palmitol caritina-aurina	Amino ácidos Ác. Carbónicos	LC-MS	AUC	Xie et al. 2021
CP/CS	Glicina Valina Metionina Arginina		Citulina	Amino ácidos	LC-MS	P	Ni et al. 2019
Estudios CP		LPC (C26:0) / LPC (C26:1) PC (C42:4) / PC (C34:4)		Glicerofosfolípidos Ác. grasos	MS	AUC	Klupczynska et al. 2019
CP/CS	Aspartato Glutamato			Amino ácidos	GC-MS	-	Fahrmann et al. 2016
CP/CS	Valina		Lisofosfatidilcolina ácido C18:2 Decadenil-L-Caritina Fosfatidilcolina Ácido alquil C36:0 Fosfatidilcolina diácil C30:2 Espermina / Acetil espermina	Amino ácidos Glicerofosfolípidos Poliamina	LC-MS	AUC	Singhal et al. 2019
CP/CS		Aumento de los niveles de PC, diácilPC y SM. Disminuyen LPC		Glicerofosfolípidos Esfingolípidos Ác. grasos	LC-MS	AUC	Ros-Nazurczyk et al. 2017

Revisión bibliográfica:

Cáncer de Pulmón y Metabolitos, Metales, Selenoproteínas y Microbiota

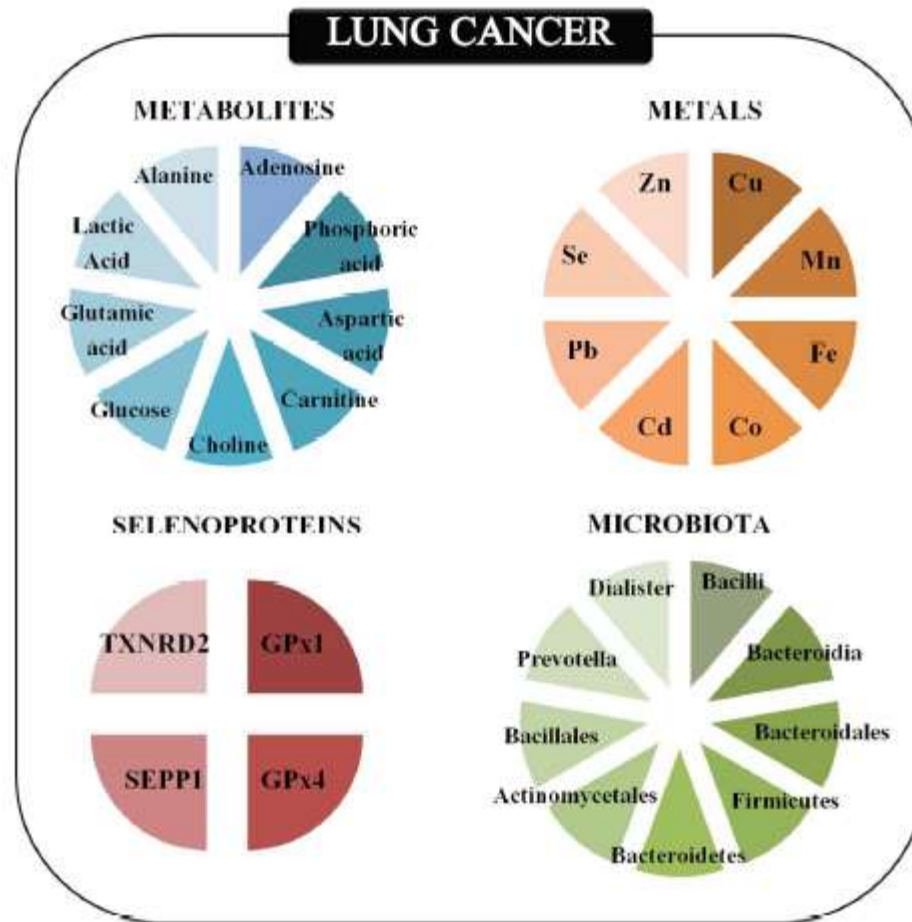


Fig. 1 Most altered metabolites, metals, selenoproteins and microbiota in LC patients according to literature.

Proceso de búsqueda de BM mediante técnicas

METABOLÓMICAS

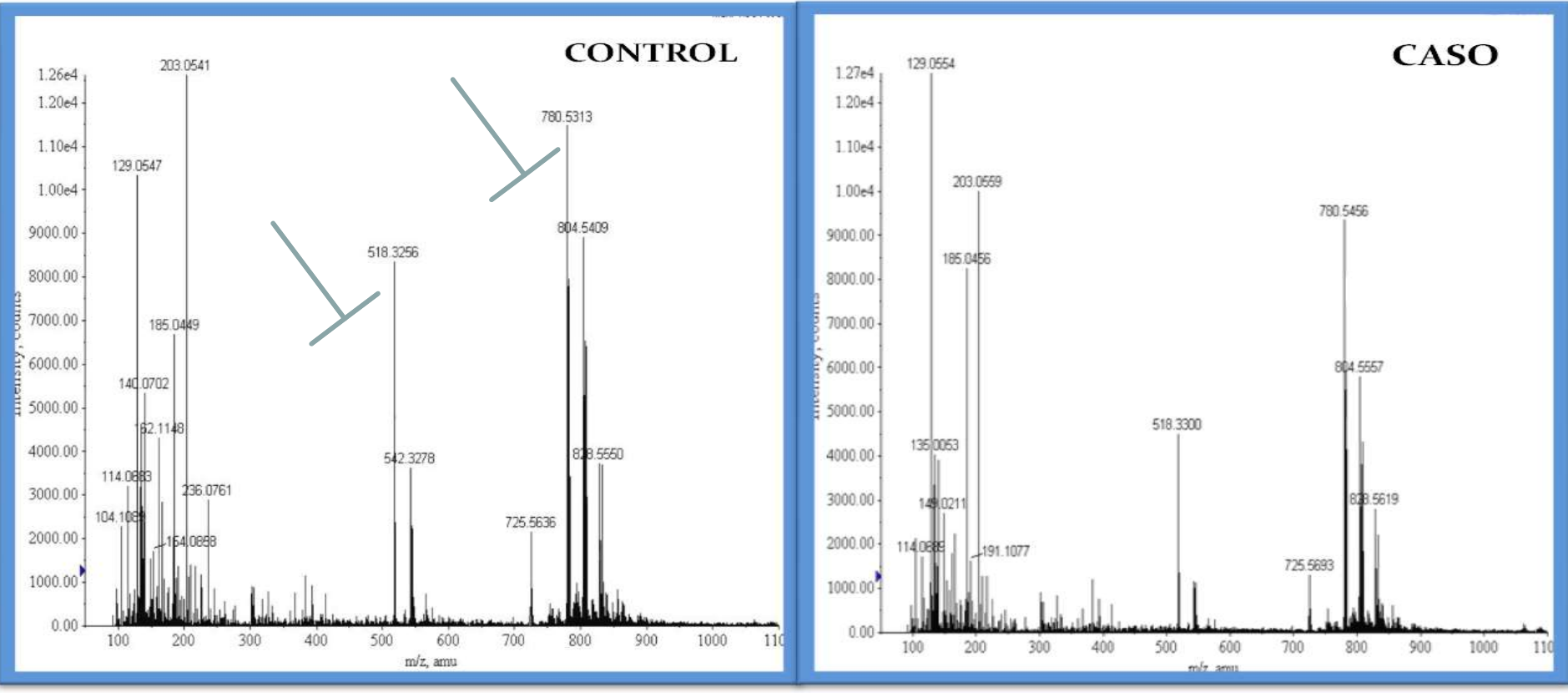
- Metabolómica global (comparación entre grupos).
- Metabolómica dirigida (variación de un metabolito concreto).

METABOLÓMICA GLOBAL

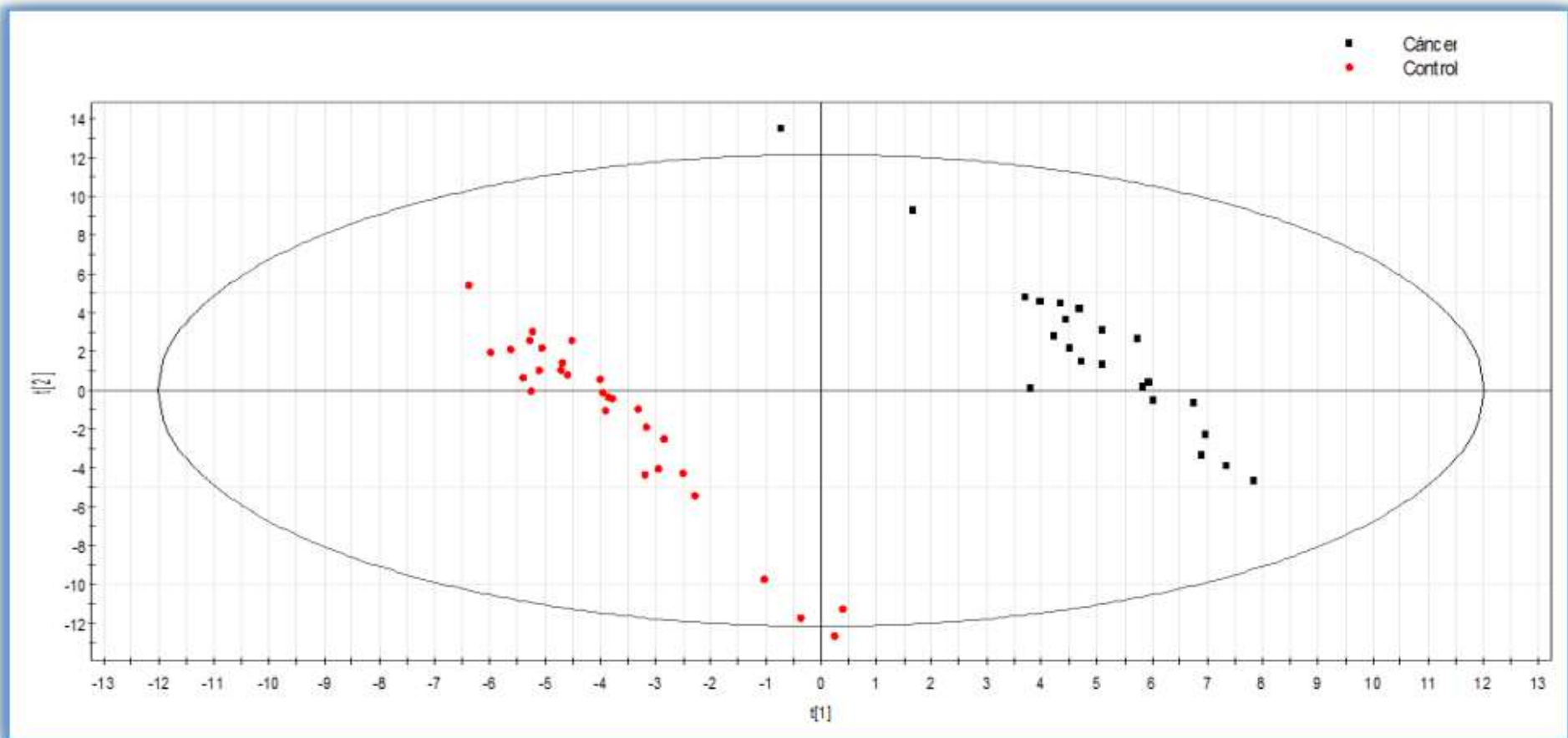
- Comparación entre grupos:

- Sanos y CP.
- Sanos, EPOC y CP.
- Tipos de CP.
- Carga tabáquica.

PERFILES METABOLÓMICOS (fingerprint)

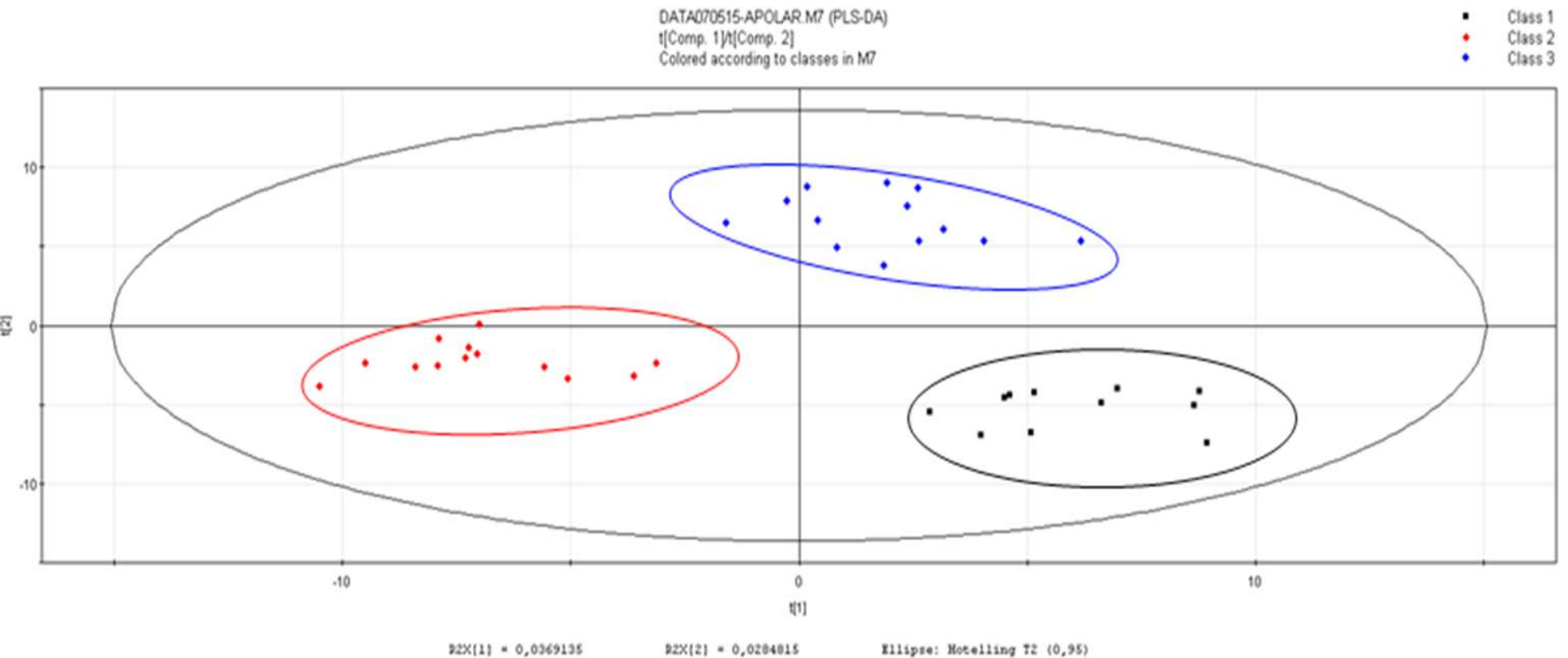


Sujetos SANOS y pacientes con CÁNCER de PULMÓN



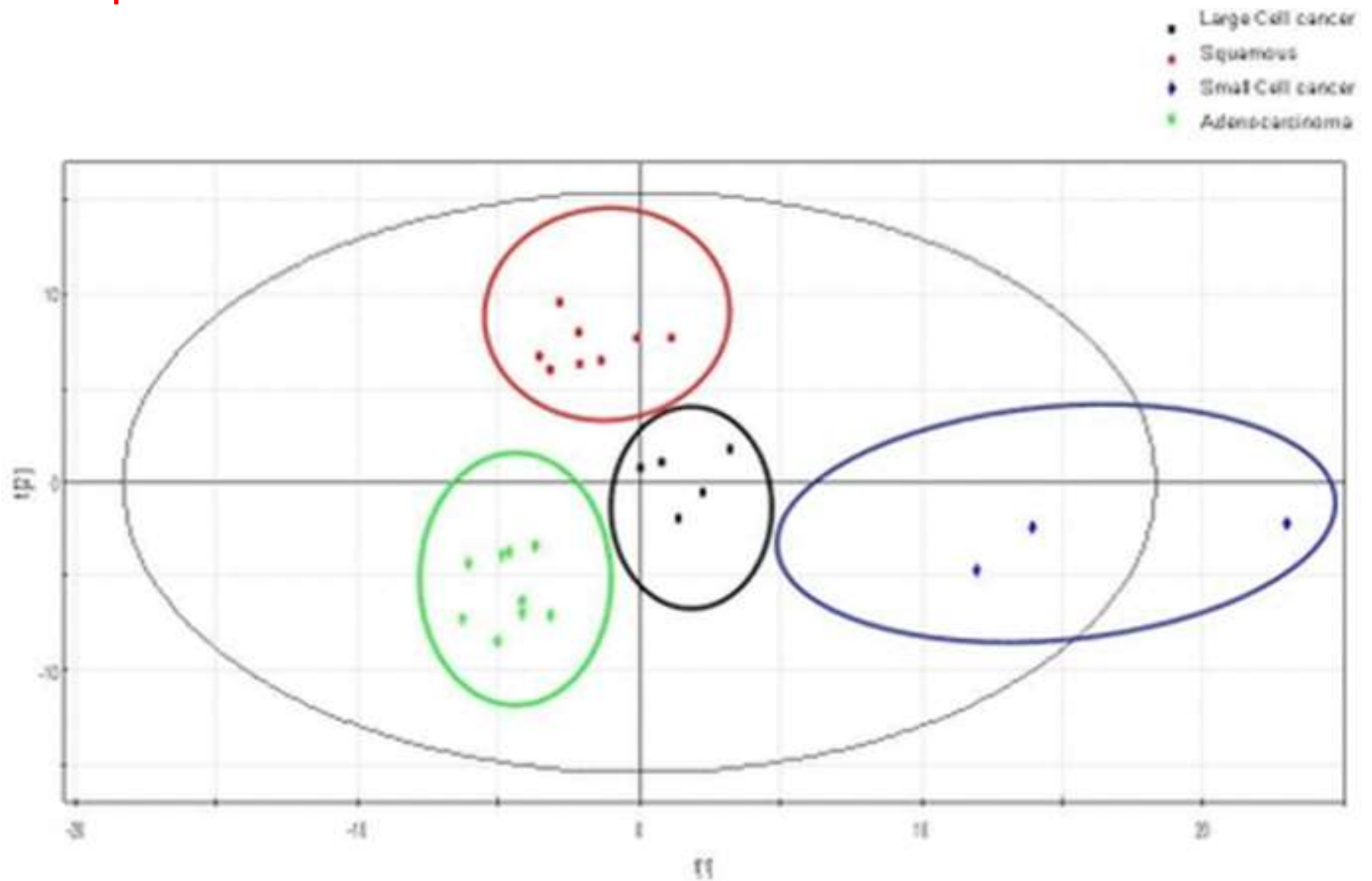
Análisis discriminante con mínimos cuadrados parciales (DAPLS), cuya representación. Gráfica de “scores”

Sujetos SANOS, con RIESGO de CP y pacientes con CP

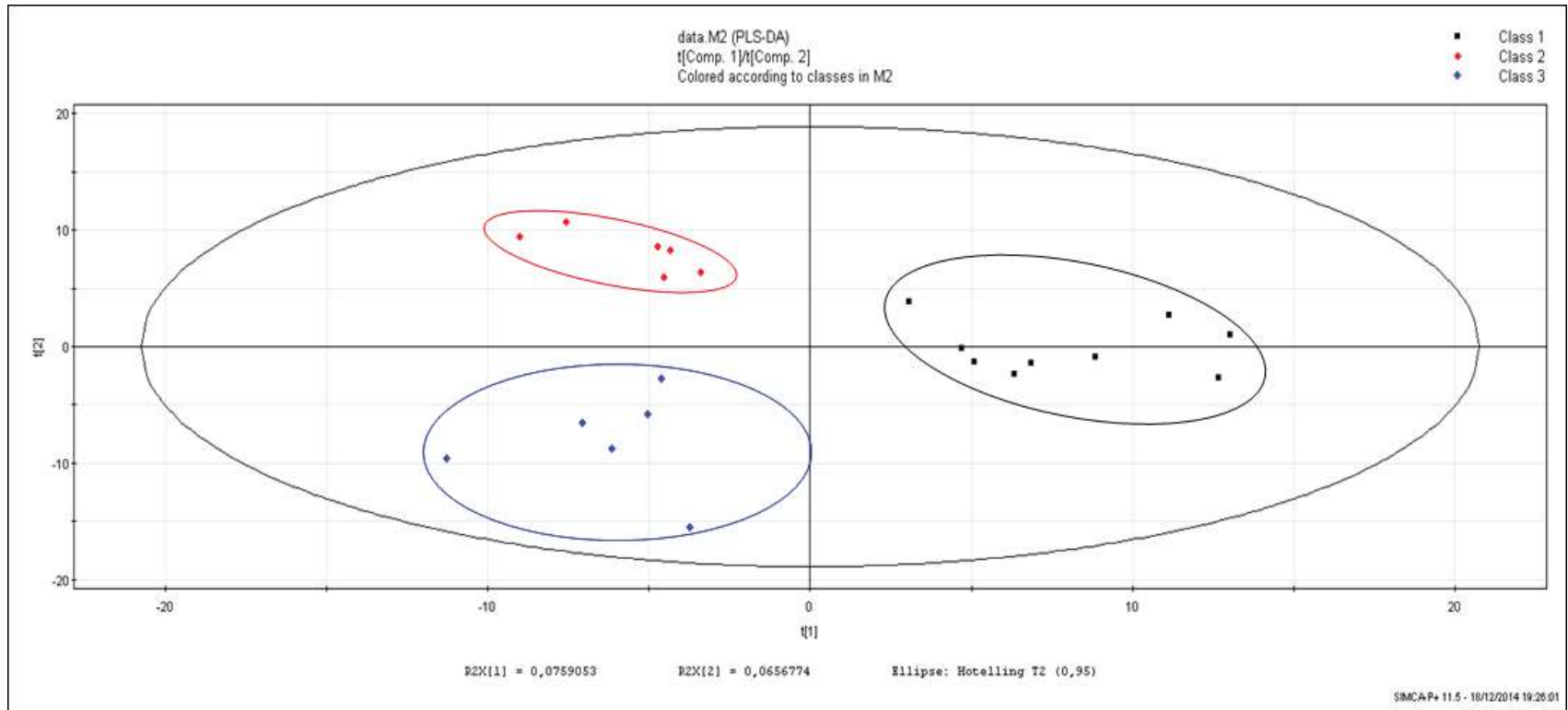


Cada una de las señales corresponde con un sujeto determinado, ubicado cada uno de ellos en la gráfica según su perfil metabólico. Existe una clara discriminación entre los tres grupos.

Tipos de CANCER de PULMÓN

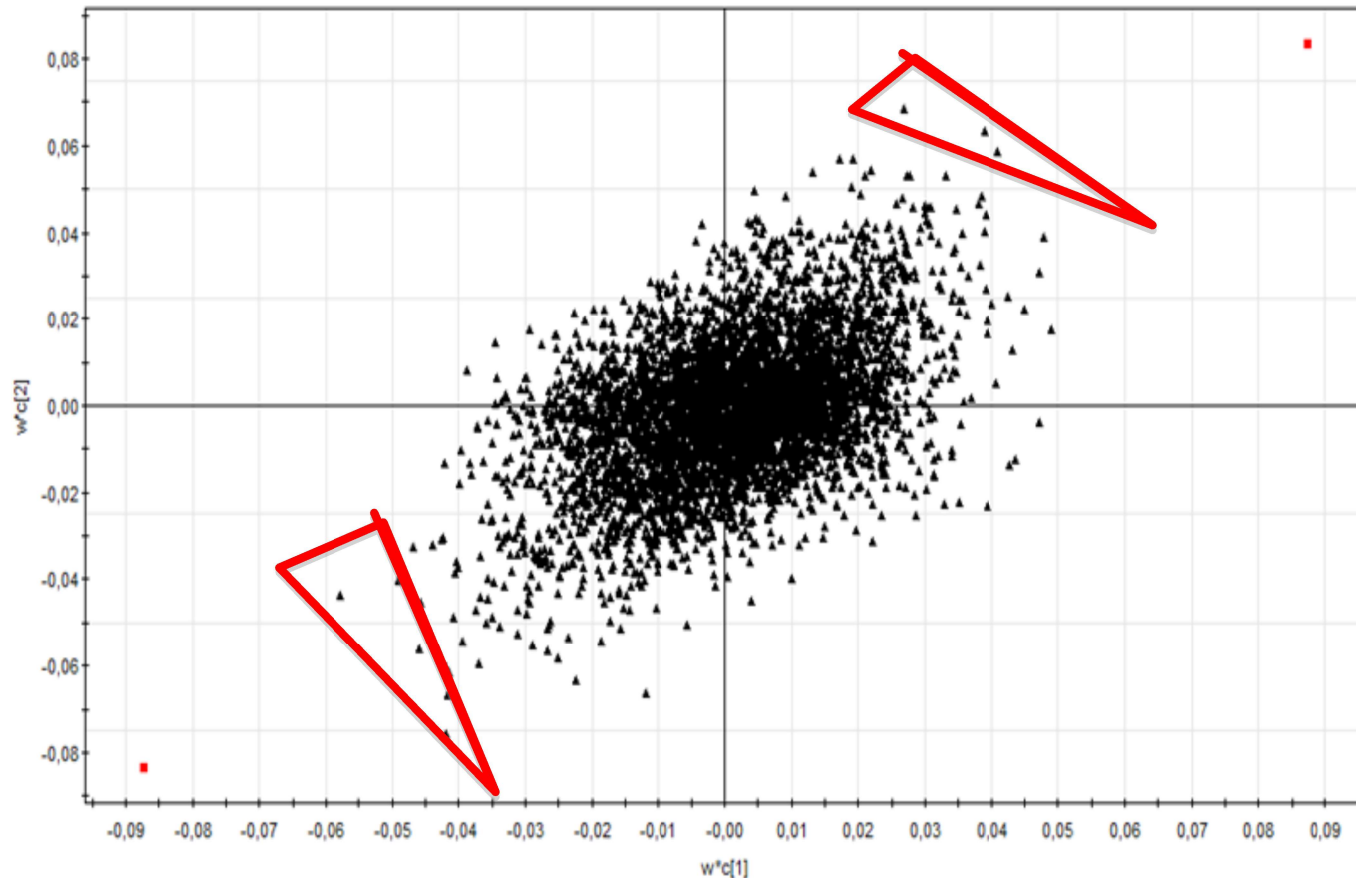


Diferente carga tabáquica



Búsqueda de los METABOLITOS causales

Análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA), pero empleando la gráfica de “loading”



*Perfiles metabolómicos de sujetos sanos y con cáncer de pulmón. Influencia de la carga tabáquica.
Vázquez Gandullo, E. Rev Esp Patol Torác. 2016.*

Identificación de los metabolitos y se introduce en una BASE de DATOS de rutas metabólicas (METPA)

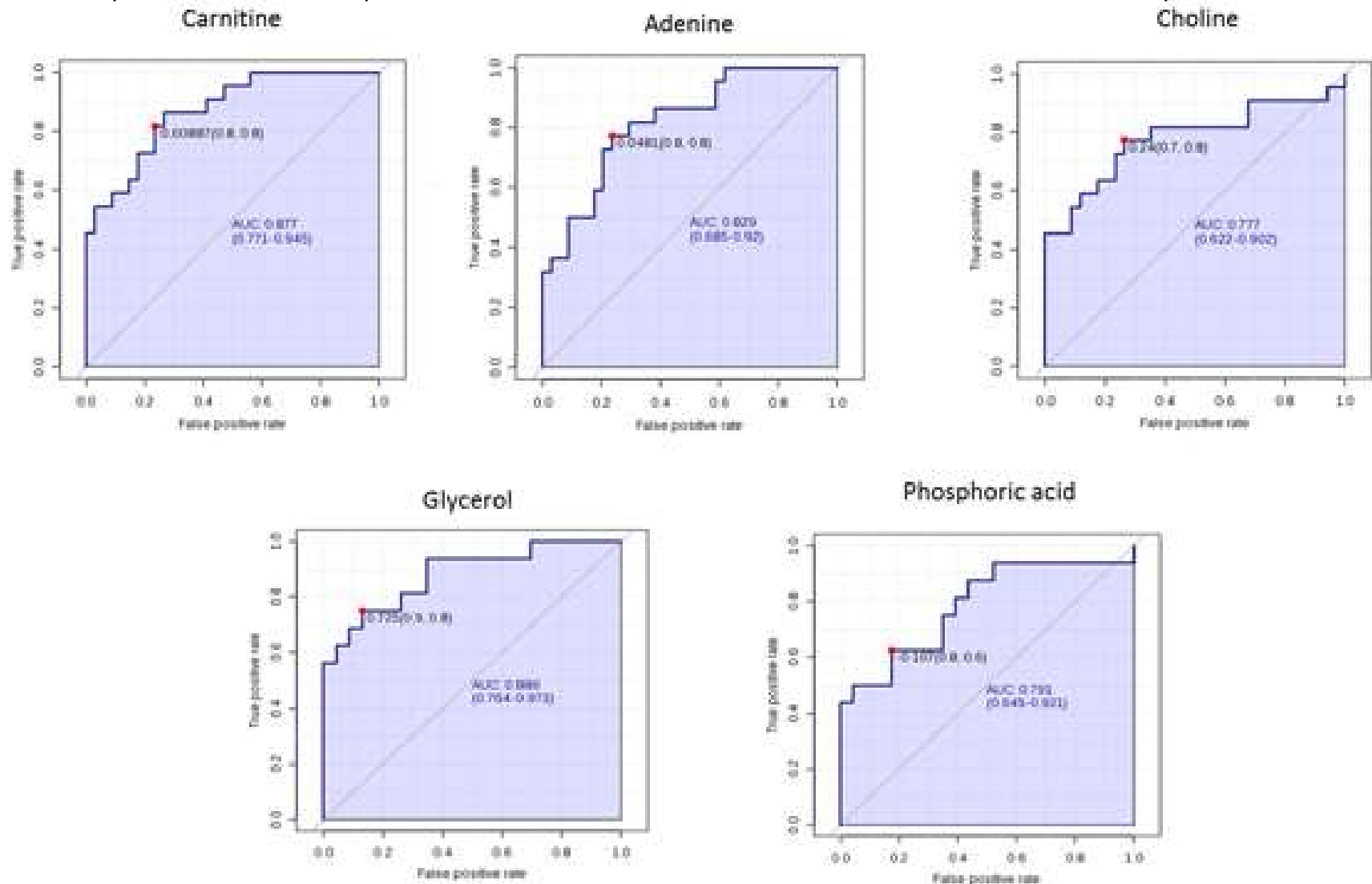
Metabolito		% Cambio		
Identificación	m/z	CP>70 vs CS	CP <35 vs CS	CP>70 vs CP<35
Valina	118,085	N.S.	N.S.	41,44
A.Picolinico	130,085	126,15	N.S.	N.S.
Creatina	132,093	79,59	30,65	37,46
C4-Car	232,155	266,76	140,81	N.S.
GSH	308,124	-74,05	-23,61	N.S.
C10-Car	316,246	85,18	N.S.	N.S.
C12-Car	344,258	46,72	N.S.	N.S.
PL	754,541	142,62	56,78	N.S.
PL	760,574	46,14	35,97	N.S.
PL	802,538	N.S.	103,29	N.S.
PL	840,531	N.S.	35,45	N.S.

Metabolitos encontrados en el estudio con su m/z correspondiente en el espectro de masa

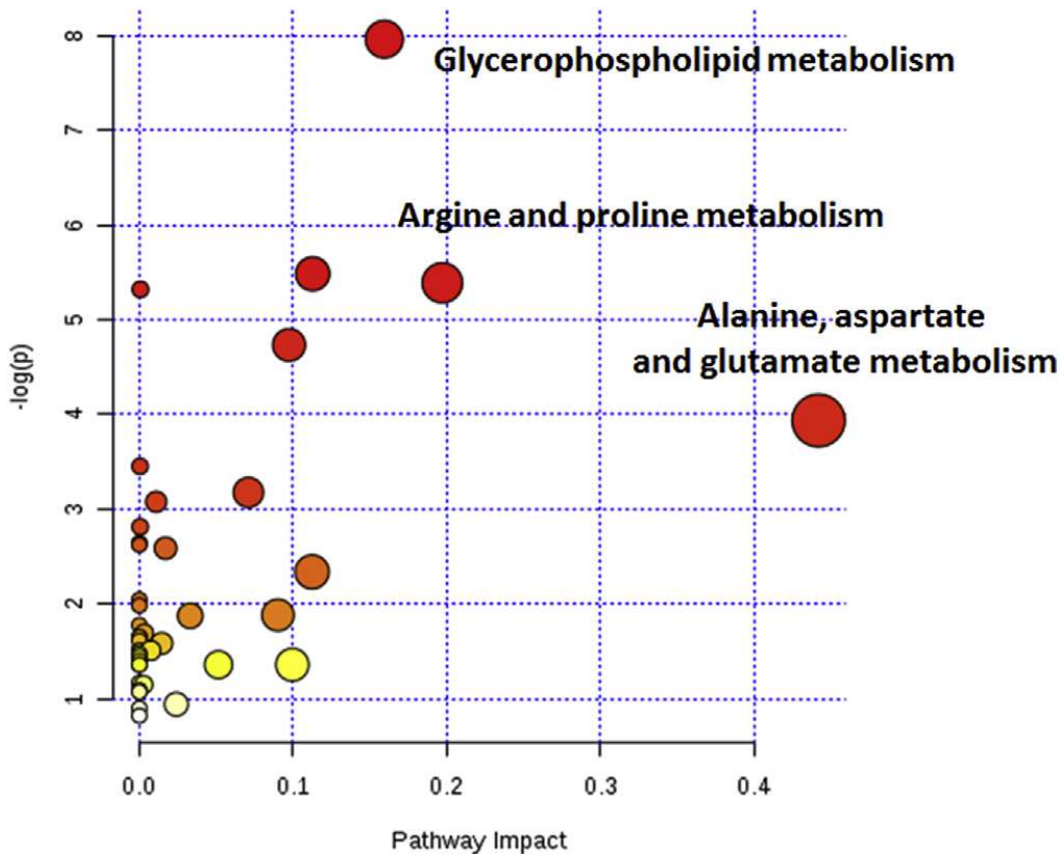
Perfiles metabolómicos de sujetos sanos y con cáncer de pulmón. Influencia de la carga tabáquica. Vázquez Gandullo, E. 2016. Rev Esp Patol Torác.

Curvas ROC de cada uno de los metabolitos alterados

Fig. 7. ROC curves with AUC values ≥ 0.75 related to potential biomarkers of lung cancer. The red point corresponds to the cutoff point of the curve where the metabolite is more sensitive and specific.



Relación de los metabolitos encontrados con la Vía Metabólica



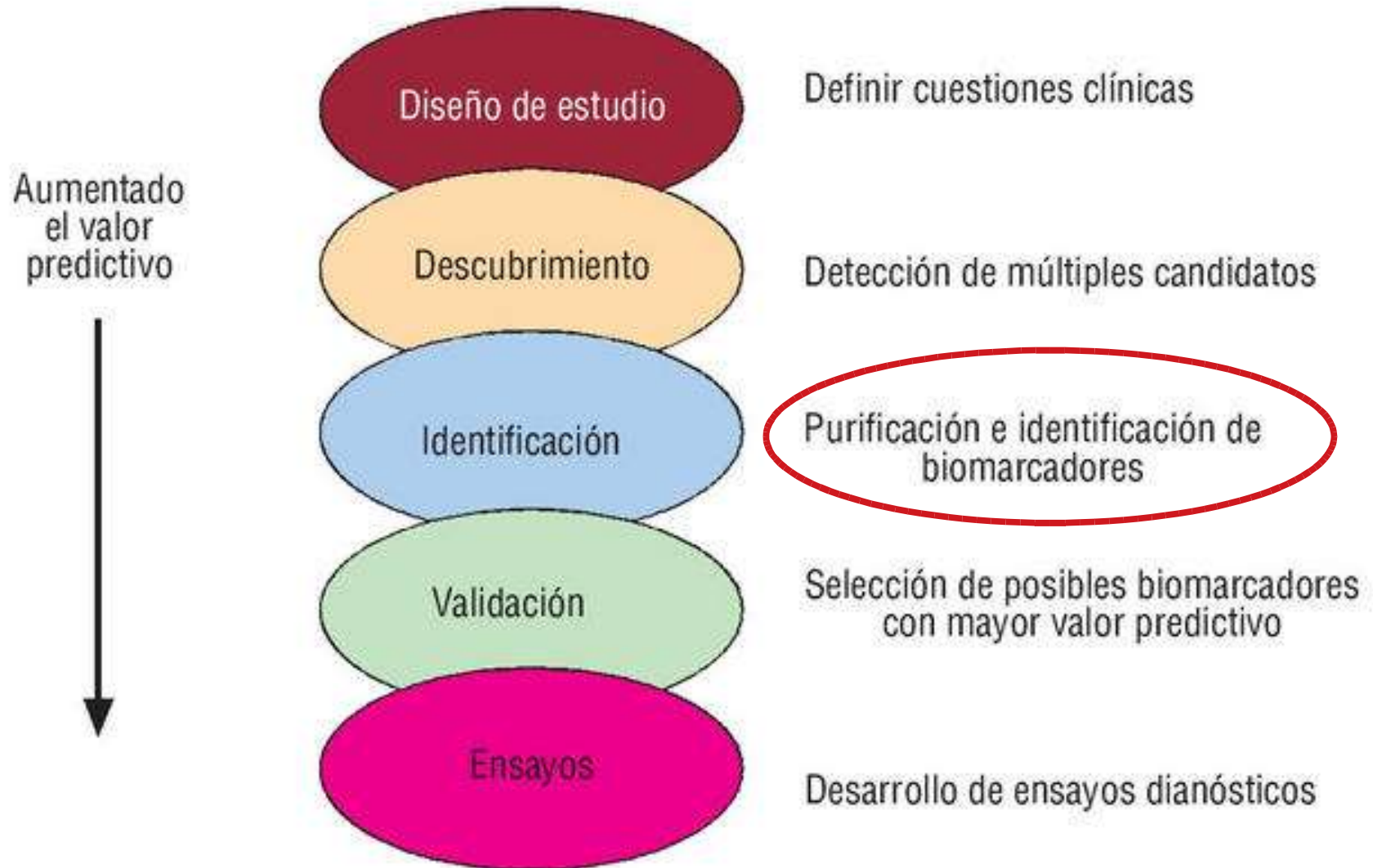
Los metabolitos obtenidos se introducen en una **BASE de DATOS de rutas metabólicas** (METPA): <http://metpa.metabolomics.ca>.

- Se relaciona cada metabolito con una vía metabólica.
- Hemos comprobado que los metabolitos obtenidos se relacionan con vías metabólicas previamente relacionadas con el CP.

METABOLÓMICA DIRIGIDA

- Variación de un metabolito concreto (valor cuantitativo):
 - Posible BM de CP.
- Año del diagnóstico de CP (basal) y años previos a su diagnóstico clínico: (1-3 años previos y 4-7 años previos).
- Antes de la Cirugía con intención curativa y al mes de la cirugía.
- Seguimiento tras la cirugía.

¿En qué punto estamos?



Estudios Transversales (HJRJ. HVR, FJD y CUN)

1.- Perfiles metabolómicos de personas sanas y pacientes con CP.

- Comparación entre grupos:
 - Sanos / CP y tipos de CP.
- Metabolitos causantes de las diferencias encontradas (posibles BM de CP).

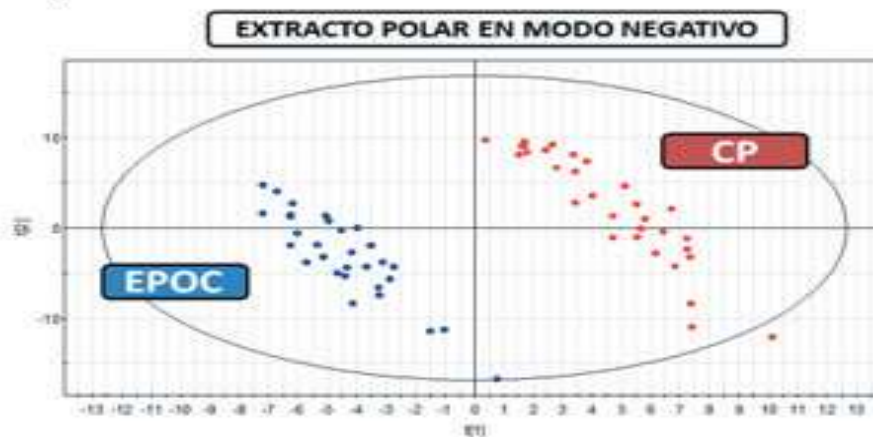
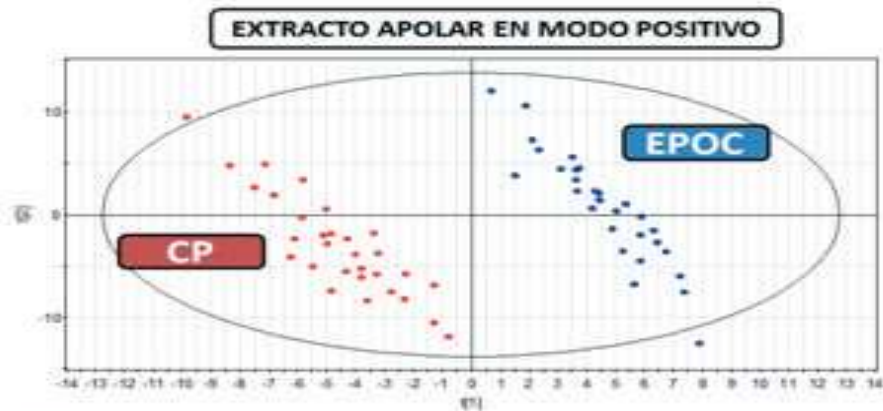
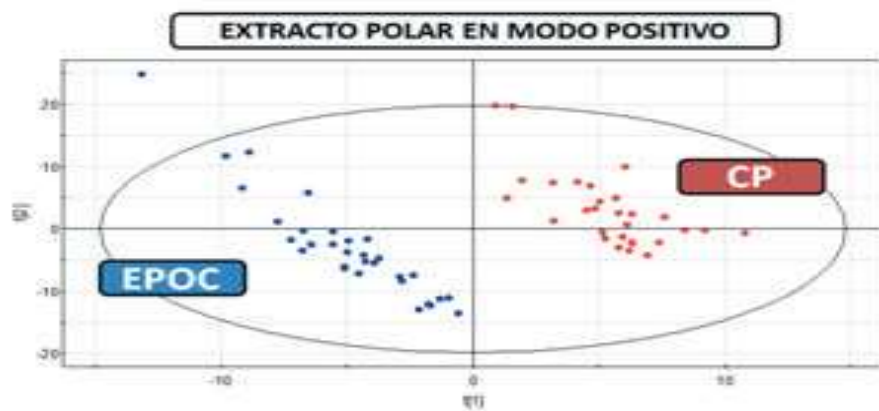
2.- Perfiles metabolómicos de personas sanas, pacientes con EPOC y pacientes con CP.

- Comparación entre grupos: Sanos, pacientes con riesgo de CP (EPOC-PP) y CP.
- Metabolitos causantes de las diferencias encontradas.

3.- Otros:

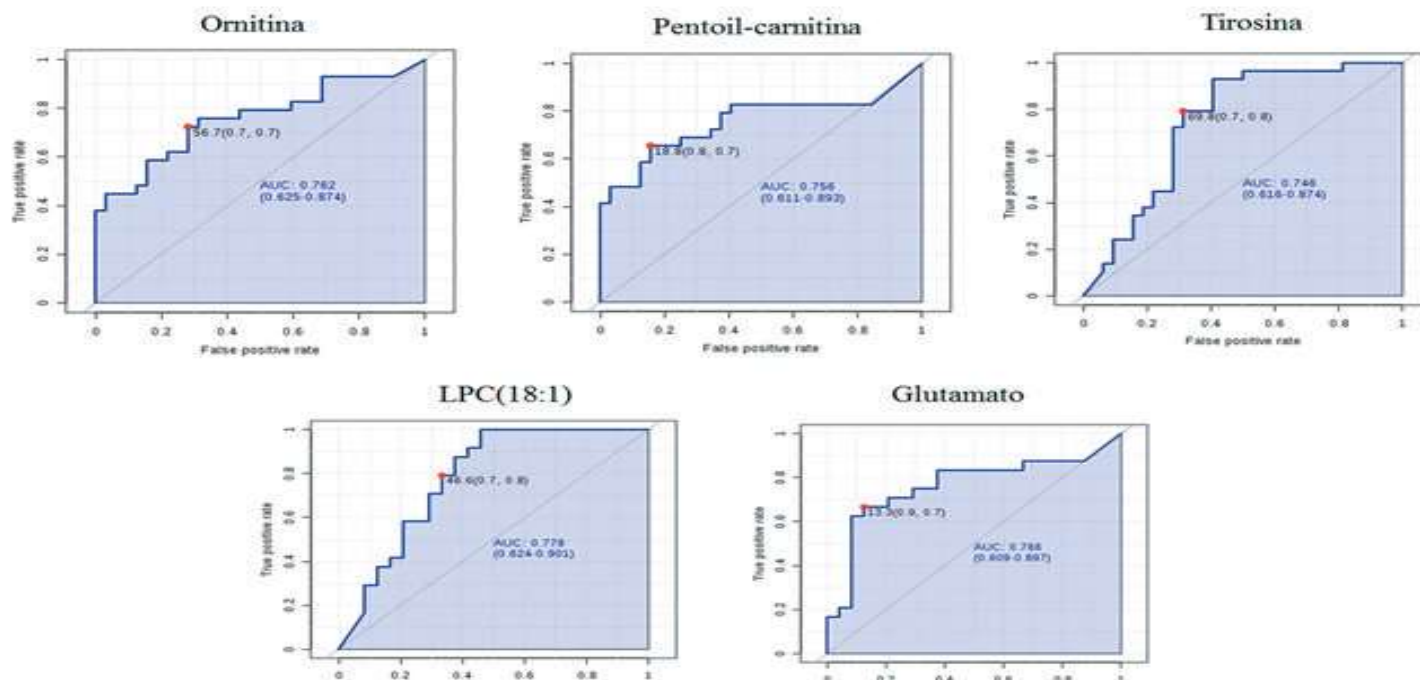
- Tipo de muestras: Sangre, Orina y LBA.
- Carga tabáquica.
- Metales (Metallomic 2018 y Rev Esp Patol Torácica 2020) y Lípidos como BM precoces de CP.

Posibles BM de diagnóstico precoz de CP

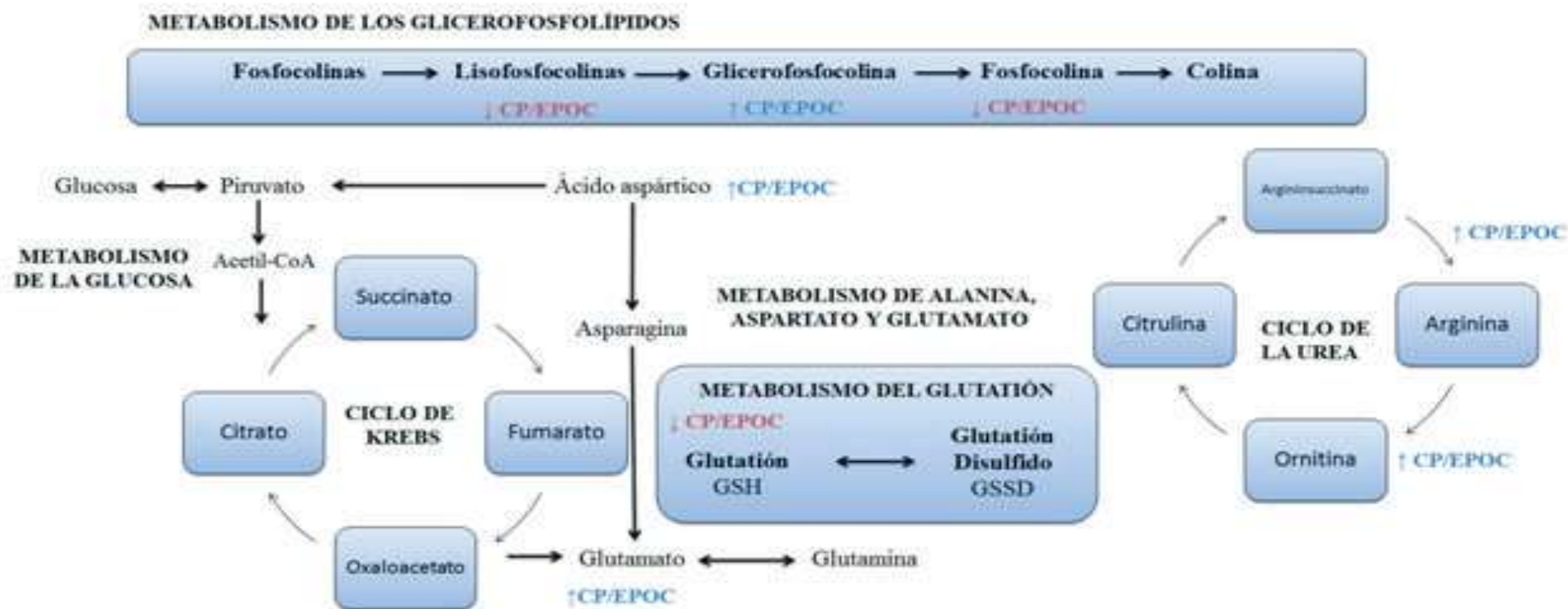


Posibles BM de diagnóstico precoz de CP

- Metabolitos que diferencian CP y EPOC con AUC > 0,7: (treonina, creatinina, ornitina, glutamato, fenilalanina, arginina, tirosina, pentoilcarnitina, ácido palmitoleico, LPC (18:2), LPC (18:1) y LPC (20:4).



Principales rutas metabólicas alteradas en CP, respecto al grupo de EPOC



Vía de la Glicina-Serina-Treonina, la vía del ciclo de Krebs y la Glicolisis, la vía de la Glutamina-Glutamato y la vía de los Glicerofosfolípidos

¿En qué punto estamos?



Estudios longitudinales

1.- Retrospectivos: Cohorte CHAIN

- Beca FIS 2016 (IP: Germán Peces-Barba).
- Becas Neumosur 2018 y 2020 (IP: Antonio Pereira).
- SEPAR 2018 y 2020 (IP: Antonio Pereira).
- Beca FEDER 2021 (IP: Tamara García Barrera).

2.- Prospectivos:

2.1- Estudio PROMOTER

- Becas Neumosur 2018 y 2020 (IP: Antonio Pereira).
- Beca SEPAR 2020 (IP: Antonio Pereira).
- Beca FEDER 2021 (IP: Tamara García Barrera)

2.2.- Estudio EBUS-PAAF

- Aplicación de la metabolómica en la búsqueda de BM de CP en muestras de tejido obtenidas por EBUS. Beca SEPAR (IP: Luis Padrón Fraysser).

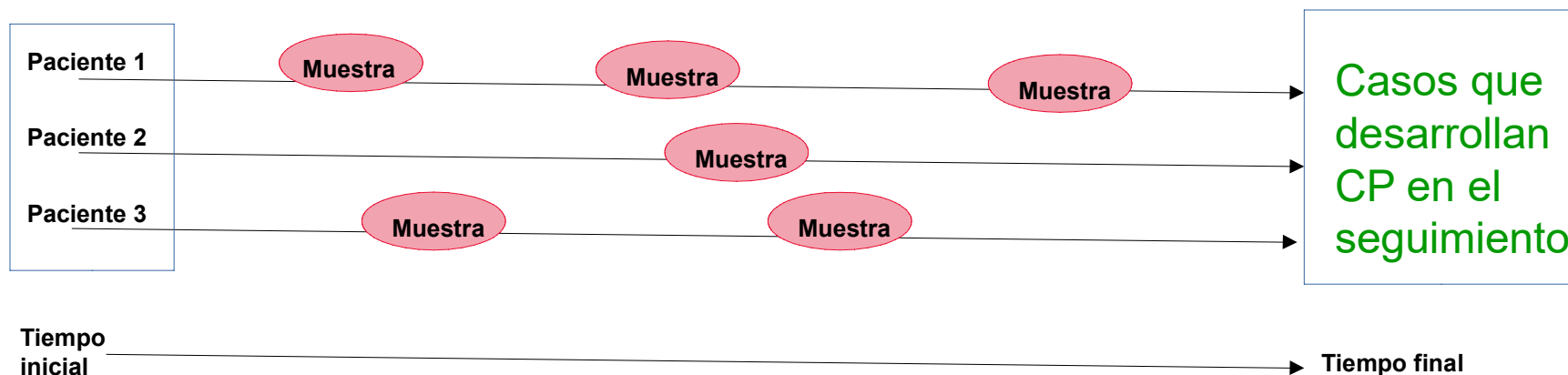
Estudio CHAIN (Cohortes retrospectivo)

Población de
riesgo de CP

35 hospitales

> 1500 sujetos

- **Controles anuales** con muestras de suero/plasma.
- > 5 años de seguimiento.
- **Estudios metabolómicos** “globales” (fingerprints) y “dirigidos” (análisis de los posibles BM encontrados).



Cohorte CHAIN: Estudios a plantear

Metabolómica global:

1.- Comparación entre pacientes con cáncer de pulmón en el momento del diagnóstico (Basal) y sujetos sanos:

- Comparación entre grupos.
- Posibles BM.

2.- Comparaciones entre:

- Basal (año del diagnóstico) y dos años previos al diagnóstico clínico.
 - Comparación entre grupos.
 - Posibles BM.
- Basal (año del diagnóstico) y tres años previos al diagnóstico clínico.
- Basal (año del diagnóstico) y del 4 a 7 años previos al diagnóstico clínico.

Metabolómica dirigida

- Variación de cada metabolito (posible BM) en diferentes momentos.

Estudio PROMOTER (estudio longitudinal prospectivo)

Tabla resumen de pacientes participantes CP y recogida de muestras de suero.										
Centro	Pre-cirugía A	1 mes B	3 meses C	6 meses D	9 meses E	12 meses F	15 meses G	18 meses H	21 meses I	Total
CUN	11	0	2	2	1	4	1	1	0	22
FJD	7	0	1	0	0	0	0	0	0	8
HVR	5	5	1	1	0	2	1	0	0	15
JRJ	14	10	5	4	3	2	2	1	1	42
Total	37	15	9	7	4	8	4	2	1	87

Metabólica global:

Comparación entre grupos: Pre/Post cirugía y durante el seguimiento).

Metabólica dirigida:

Variación de cada BM (valor cuantitativo) en diferentes momentos.

Estudio PROMOTER : Estudios a plantear

1.- Comparación Pre / Post cirugía:

- Variación de los perfiles metabolómicos globales.
- Metabolitos causante de las posibles diferencias encontradas.
 - Cambios en los posible BM de CP.
 - ¿Predictor de cirugía curativa?
- Estudio de la fisiopatogenia del CP.
- Metabolómica global y metabolómica dirigida.

2.- Seguimiento de 3 años con controles cada 3 meses:

- Detección precoz de posibles recidivas.
- Metabolómica dirigida de los posibles BM de CP seleccionados.

RESUMEN: Proyectos en marcha y futuros (I)

1.- **Cohorte CHAIN:** Becas FIS 2016, Neumosur 2018, SEPAR 2016 y 2020.

- Buscar metabolitos (BM) que puedan diagnosticar el CP varios años antes de su posible diagnóstico clínico. (Metabolito y su valor cuantitativo discriminante).

2.- **Estudio PROMOTER:** Becas Neumosur y SEPAR 2018 y 2020.

- Estudio Pre / Post cirugía: Estudiar la variación del perfil metabolómico global y determinados metabolitos relacionados con el CP pre/post CT y aportar datos sobre la posible Cirugía Radical realizada y sobre la Fisiopatología del CP.
- Estudio de Seguimiento: Predecir posibles recidivas.

3.- **Estudio EBUS:** Beca Neumosur 2020.

- Ver el aporte de la metabolómica al diagnóstico de tejido obtenido por EBUS y su posible implicación en la clínica y manejo diagnóstico terapéutico.

4.- **Estudio de la Microbiota intestinal y CP:** Beca de Excelencia 2021 (Ministerio y FEDER).

- Estudiar la relación entre la microbiota y el CP.

5.- **Estudio de comparación de pruebas diagnosticas:** (MB, CDT-Early / REFINE y 6 BM de Molina).



Kit de BM metabolómicos y posibles patentes.

RESUMEN: Proyectos en marcha y futuros (II)

- 1.- Obtener posibles BM según **tipo de CP** y según **estadio** precoz (estadios I y II) o tardío (estadios III y IV).
- 2.- Seguir desarrollando **avances tecnológicos** en Química Analítica: Espectrometría de Masas de última generación y acoplamiento de Cromatografía de gases y líquidos y precipitación de proteínas.
- 3.- Estudiar **Metales** como BM de cáncer de pulmón. Selenoproteínas.
- 4.- Analizar la relación entre **Metabolómica, Metalómica y Lipidómica** en la búsqueda de BM de diagnóstico precoz del CP.
- 5.- Seguir aplicando las diversas técnicas de química analítica en muestras de sangre / suero, orina, LBA y **tejido** (adenopatías / EBUS) para estudios de CP.
- 6.- ...

CONCLUSIONES

1.- Para disminuir la **mortalidad del cáncer de pulmón (CP)** es necesaria su prevención, su diagnóstico precoz y los nuevos tratamientos (Objetivo UE 2030).

2.- Hemos aplicado **técnicas METABOLÓMICAS** para la búsqueda de **BIOMARCADORES (BM)** para el diagnóstico precoz de CP, que pueden variar en un futuro próximo el algoritmo diagnóstico del CP. (selección para TAC de baja dosis).

3.- En los **estudios trasversales** realizados hemos obtenido una serie de metabolitos que podrían ser utilizados como posibles BM de CP.

4.- Los **estudios longitudinales** iniciados nos permitirán **VALIDAR** nuestros resultados.

5.- La aplicación de **BIG DATA** permitirá integrar los resultados de los diferentes estudios realizados con BM obtenidos por técnicas ómicas.

6.- El diagnóstico precoz de CP es un **OBJETIVO** para la ERS (2030) y para el proyecto CASANDRA.

Publicaciones (2012-2021): Metabolómica y CP

- A. Pereira Vega, B. Callejon Leblic, S. García Garrido, L. Padron Fraysse, J.L. Gomez Ariza, T. García Barrera. Búsqueda de biomarcadores metabolómicos para la detección precoz de cáncer de pulmón en población de riesgo. *Rev Esp Patol Torac* 2021; 33 (1) 35 – 45.
- A Pereira-Vega, B. Callejón-Leblic, L.A. Padrón Fraysse, S. García Garrido, B.E. Urizar Catalán, V. M. Ignacio Barrios, L. Marín Barrera, J.L. Gómez Ariza, T. García-Barrera. Diversos Metales Pueden Ser Biomarcadores Precoces De Cáncer De Pulmón. *Rev Esp Patol Torac* 2020. 32 (2) 106-117.
- B.Callejon-Leblic, A. Arias-Borrego, G. Rodriguez-Moro, F. Navarro Roldán, A. Pereira-Vega, J.L. Gómez-Ariza & T. García-Barrera. Advances in lung cancer biomarkers: The role of (metal -) metabolites and selenoproteins. *Advances in Clinical Chemistry*, 2020.
- Callejón-Leblic B, Rodriguez-Moro G, Arias-Borrego A, Pereira-Vega A, Gómez-Ariza JL, García-Barrera T. Absolute quantification of selenoproteins and selenometabolites in human lung cancer serum by means of column switching coupled to inductively coupled triple quadrupole plasma mass spectrometry. : *Biochimie. J Chromatogr A*. 2020; doi: 10.1016 / j.chroma.2020.
- B. Callejon-Leblic, A. Pereira-Vega, E. Vazquez-Gandullo, J.L. Sanchez-Ramos, J.L. Gomez-Ariza, T. García-Barrera. Study of the metabolomic relationship between lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease based on direct infusion mass spectrometry. *Biochemie* 2019. 157, 111-122.
- B.Callejon-Leblic, A. Arias-Borrego, A. Pereira-Vega, J.L. Gómez-Ariza & T. García-Barrera. The Metallome of Lung Cancer and its Potential Use as Biomarker. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 778.
- B. Callejon-Leblic, T. García-Barrera, A.Pereira-Vega, J.L. Gómez-Ariza. Metabolomic study of serum, urine, and BALF on gas Chromatography mass spectrometry to delve into de pathology of lung cancer. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*,2019. 163, 122-129.
- B. Callejon-Leblic, J.L. Gomez-Ariza, A. Pereira-Vega & Tamara Garcia-Barrera. Metal dyshomeostasis based biomarkers of lung cancer using human biofluids. *Metallomics* 2018; 10: 1444-1451.
- E. Vázquez Gandullo, B. Callejón Leblic), M. González Fernández), J. Grávalos Guzmán, T. García Barrera, JL. Sánchez Ramos, JA. Maldonado Pérez, I. Vázquez Rico, JL. Gómez Ariza), A. Pereira-Vega. Perfilesmetabolómicos de sujetos sanos y con cáncer de pulmón. Influencia de la carga tabáquica. *Rev Esp Patol Torac* 2016; 28 (1): 38-46.
- Callejón-Leblic B, García-Barrera T, Grávalos-Guzmán J, Pereira-Vega A, Gómez-Ariza JL. Metabolic profiling of potential lung cancer biomarkers using bronchoalveolar lavage fluid and the integrated direct infusion/ gas chromatography mass spectrometry platform. *J Proteomics*. 2016 Aug 11;145:197-206. doi: 10.1016/j.jprot.2016.05.030.
- E. Vázquez Gandullo, B. Callejón Leblic, M. González Fernandez, J. Grávalos Guzmán, T. García Barrera, JL. Sánchez Ramos, J.A. Maldonado Pérez, I. Vázquez Rico, J.L. Gómez Ariza, A. Pereira Vega. Perfiles metabolómicos de sujetos sanos y cáncer de pulmón, Influencia de la carga tabáquica. *Rev Esp Patol Torac* 2016; 28 (1).

Tesis: Metabolómica y Cáncer de Pulmón (HJRJ y UHU)

1.- Eva Vázquez Gandullo (2017)

Título: Estudio de los perfiles metabolómicos en muestras de suero para el diagnóstico de cáncer de pulmón.

Doctorando: Eva Vázquez Gandullo.

Universidad de Huelva.

Directores: Antonio Pereira Vega, José Luis Gómez Ariza y Tamara García Barrera.

Calificación: Sobresaliente Cum Laude por unanimidad.

PREMIOS:

- Premio a la mejor tesis presentada en Neumosur 2017
- Premio Maese Alonso 2017 otorgado por el Colegio Médico de Huelva a la mejor Tesis Doctoral presentada en la provincia de Huelva (Dra. Eva Vázquez Gandullo).
- Premio Maese Alonso del Colegio de Médicos de Huelva a la mejor publicación en medicina con financiación por agencia externa: Perfiles metabolómicos de sujetos sanos y cáncer de pulmón. Influencia de la carga tabáquica. Rev Esp Patol Torac, 2016; 28 (1): 38-46. 3.

2.- Belén Callejón Leblic (2019)

Título: Desarrollo de metodologías ómicas para el estudio y diagnóstico precoz del cáncer de pulmón.

Doctorando: Belén Callejón Leblic,

Universidad de Huelva.

Directores: José Luis Gómez Ariza, Tamara García Barrera y Antonio Pereira Vega.

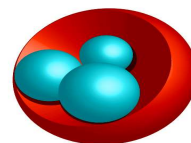
Calificación: Sobresaliente Cum Laude por unanimidad. Mención Europea.

Agradecimientos

Proyecto financiado con: Beca Neumosur 8/2012 y Beca Separ 124/2012; Beca Neumosur 2015 y Beca SEPAR 2016. Beca Neumosur 2018. Beca SEPAR 2018. Beca Neumosur 2020 y Beca SEPAR 2020



JUNTA DE ANDALUCIA



CYSMA
Centro de Investigación
en Salud y Medio Ambiente



**Universidad
de Huelva**



CTM2012-38720-C03-01 Ministerio de Economía y Competitividad, Ministerio de España.

P12-FQM-0442. Consejería de Economía, Innovación y Ciencia. Junta de Andalucía.

Ayuda Predoctoral FPU13/03615 Belén Callejón-Leblic. Ministerio de Educación, Cultura y Deporte del Gobierno de España.

Beca FEDER 2020



Asociación de Neumología
y Cirugía Torácica del **SUR**



Sociedad Española
de **Neumología
y Cirugía Torácica**
SEPAR



HJRJ de Huelva



UHU. Química

GRACIAS



HUVR de Sevilla



CUN



FJD de Madrid