



NOMBRE: María Chaparro **ORCID:** 0000-0002-9275-4242.

DATOS DE CONTACTO: Unidad de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sº de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Diego de León 62. 28006. Madrid. España.

PUESTO DE TRABAJO: Investigadora Principal. Coordinadora de la unidad de EII y del grupo de investigación traslacional de EII desde 2009 (estatutaria fija). Profesora asociada de la facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Investigadora CIBERehd (Instituto de Salud Carlos III).

FORMACIÓN

Instituciones	Titulación	Año de finalización	Disciplina
Universidad de Sevilla.	Licenciatura	2002	Medicina y cirugía
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.	Residencia	2007	Gastroenterología y hepatología
Universidad Autónoma. Madrid.	Formación predoctoral	2009	Gastroenterología
Universidad Autónoma. Madrid.	Ph.D. (Sobresaliente <i>Cum Laudem</i>)	2009	Gastroenterología
Fundación de Investigación. H. U. de La Princesa. Madrid.	Formación postdoctoral	2009	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
ESADE Bussiness School. Madrid.	Máster	2014	Gestión de organizaciones sanitarias

TRAYECTORIA PROFESIONAL

Desde el inicio de mi carrera he sentido pasión por la investigación biomédica y he dedicado mi vida profesional a mejorar la vida de los pacientes mediante una asistencia de calidad basada en la excelencia investigadora. Para ello, obtuve el doctorado en 2009 en la Universidad Autónoma de Madrid con la calificación de sobresaliente *cum laudem*. Desde entonces soy coordinadora de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) del Hospital Universitario de La Princesa, que atiende a más de 2.000 pacientes con esta enfermedad. Somos receptores para la realización de estancias formativas de personal médico y de enfermería, por ser considerados un centro de excelencia a nivel nacional e internacional. Soy profesora asociada de la Universidad Autónoma de Madrid desde 2016. He dirigido 8 tesis doctorales y 3 trabajos de fin de grado; actualmente dirijo 5 tesis doctorales y 2 trabajos fin de grado en elaboración. He sido coordinadora del grupo joven de GETECCU (2010-2014), secretaria de GETECCU (2015-2017) y miembro del área de investigación (2015-2019). Desde 2019 soy miembro del grupo *ECCO Confer* de la *European Crohn's and Colitis Organisation*.

Soy la coordinadora de investigación clínica y traslacional de la Unidad de EII del H. de La Princesa (CIBERehd C1306/04/1088), cuya producción científica ha sido considerada "excelente" por evaluadores externos; el grupo está integrado por 18 investigadores, entre los que se encuentran dos contratados Sara Borrell (siendo yo tutora de una de ellos), tres contratadas P-FIS (siendo yo tutora de una de ellas) y una contratada dentro del plan Atracción de Talento de la Universidad Autónoma de Madrid. En 2012 obtuve mi primer proyecto del ISCIII como investigadora principal, y en 2015 conseguí un contrato de *Intensificación de la Actividad Investigadora* del ISCIII, lo que reforzó la productividad y proyección de mi grupo. Durante mi trayectoria investigadora, que comenzó en 2009, he obtenido financiación solapante como investigadora principal: 3 proyectos FIS (PI12/02557, PI16/01296 y PI19/01034), 2 contratos de intensificación de la actividad investigadora, un contrato P-FIS, un contrato Sara Borrell, un proyecto de Investigación Clínica Independiente (IC119/00083), así como 12 becas (en total más de 1M euros como IP), además de múltiples proyectos financiados con fondos privados. Soy la investigadora principal de diversos proyectos, nacionales e internacionales, en los que participan más de 200 investigadores, lo que recalca mi capacidad de liderazgo. Además, he sido seleccionada como evaluadora de proyectos por diversas instituciones, entre ellas el ISCIII, y soy asesora experta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la *European Medicine Agency* (EMA). Por mi trayectoria científica y mi potencial como investigadora a nivel internacional he recibido el premio *Rising Star 2020* de la *United European Gastroenterology Association*.

INDICADORES DE CALIDAD DE PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

He publicado más de 400 resúmenes, he sido presentadora de más de 70 comunicaciones orales en congresos nacionales e internacionales y he escrito más de 70 capítulos de libro. He sido autora de 169 artículos indexados (entre ellos, varias guías de práctica clínica), de los cuales el 50% han sido publicados en revistas de primer cuartil (28% en primer decil). Mi factor impacto acumulado es 967, 6.352 citas, índice h=37 (Google Scholar) y 32 (Web of Science) e índice i10=96, siendo mi primera publicación en 2007. ORCID: 0000-0002-9275-4242.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Investigadora principal: 1M € en convocatorias competitivas (Instituto de Salud Carlos III, AEG, ECCO, GETECCU, etc.)
--

Investigadora colaboradora: más de 12M € en convocatorias competitivas (Instituto de Salud Carlos III, Estudios de Investigación Iniciados por Investigador, Gobierno de España, etc.)

A continuación se enumeran únicamente los proyectos financiados en convocatorias competitivas de los que soy investigadora principal o miembro del equipo investigador (únicamente los obtenidos por miembros de mi equipo) en los últimos 5 años:

FI19/00125, Identificación de biomarcadores de respuesta al tratamiento con fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal mediante abordaje proteómico y de citometría de masas Instituto de Salud Carlos III. 2020-2023. 82.400 €. Miembro de equipo.

IC19/00083, Seguridad de los tratamientos para la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo y la lactancia: impacto en las madres y en los niños (registro DUMBO) Instituto de Salud Carlos III. 2020-2023. 364.100 €. Investigadora principal.

Predictive biomarkers for response to JAK-inhibitors and biologic therapies in ulcerative colitis by a multi-omic approach Pfizer competitive grant program. 2020-2022. 200.000 €. Coordinadora.

PI19/01034, Estudio de los mecanismos patogénicos de la enfermedad inflamatoria intestinal: abordaje multiómico de una cohorte de reciente diagnóstico ISCIII. 2020-2022. 183.920 €. Investigadora principal.

CD19/00247, Programa Sara Borrell Acción Estratégica en Salud Instituto de Salud Carlos III. 2020-2022. 82.400 €. Investigadora principal.

Epidemiology of inflammatory bowel disease in adult population in Spain. Merck Sharp & Dohme España, S.A.. 2017-2022. 184.283,94 €. Investigadora principal.

PI18/00622, Identificación de biomarcadores de respuesta al tratamiento con fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal mediante abordaje proteómico y de citometría de masas Instituto de Salud Carlos III. 2019-2021. 290.400 €. Coordinadora.

Validación de biomarcadores identificados mediante el estudio no dirigido del proteoma de vesículas extracelulares séricas en la enfermedad inflamatoria intestinal AEG. Beca Grupo de Trabajo EII. 2019-2021. 10.000 €. Investigadora principal.

FI17/00143, Estudio prospectivo y multicéntrico sobre la epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal de reciente diagnóstico en población adulta en España. Instituto de Salud Carlos III. 2018-2020. 82.400 €. Investigadora principal.

CD17/00014, Programa Sara Borrell Acción Estratégica en Salud. Instituto de Salud Carlos III. 2018-2020. 80.598 €. Miembro de equipo.

Proteomic characterization of extracellular vesicles in inflammatory bowel diseases: a novel proteomic approach for biomarker discovery. ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) Grant. 2017-2020. 40.000 €. Investigadora principal.

Efecto de los péptidos inmunomoduladores secretados por la microbiota intestinal sobre las células dendríticas de la mucosa en los pacientes con Colitis Ulcerosa. GETECCU. 2018-2019. 12.000 €. Coordinadora clínica del proyecto.

PI16/01296, Estudio prospectivo y multicéntrico sobre la epidemiología y características "ómicas" de la enfermedad inflamatoria intestinal de reciente diagnóstico en España. Instituto de Salud Carlos III. 2017-2019. 142.175 €. Investigadora principal.

FI16/00386, Niveles de calprotectina fecal como predictor de recidiva tras la suspensión del tratamiento anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión. Instituto de Salud Carlos III. 2017-2019. 82.400 €. Miembro de equipo.

Efecto de péptidos microbianos sobre la función de los linfocitos intraepiteliales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. AEG. Beca Grupo de Trabajo. 2017-2018. 6.000 €. Miembro de equipo.

Proteomic characterization of extracellular vesicles in inflammatory bowel diseases: a novel proteomic approach for biomarker discovery. XX Beca GETECCU – Faes Farma. 2017-2018. 12.000 €. Investigadora principal.

Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the Spanish ENEIDA registry. Investigator Initiated Research Study (Takeda). 2017-2018. 37.000 €. Investigadora principal.

PI15/00560, Suspensión del tratamiento anti-TNF en pacientes con EII. Ensayo clínico, multicéntrico prospectivo y aleatorizado. Instituto de Salud Carlos III. 2016-2018. 205.700 €. Coordinadora.

Cátedra de Patrocinio de docencia e investigación en Enfermedad Inflamatoria Intestinal AbbVie – UAM. AbbVie. 2014-2018. 504.607 €. Coordinadora de estudios en EII.

Caracterización de las células dendríticas y los macrófagos humanos en el tracto gastrointestinal inferior. AEG. Beca Grupo de Trabajo. 2016-2017. 10.000 €. Miembro de equipo.

Identificación y caracterización de péptidos bacterianos con capacidad inmunomoduladora y su aplicación como biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades inflamatorias intestinales. Asociación Castellana de Aparato Digestivo. 2016-2017. 4.000 €. Miembro de equipo.

Receptores de quimiocinas en subpoblaciones circulantes de células dendríticas y monocitos en la enfermedad inflamatoria intestinal. AEG. Beca Grupo de Trabajo. 2016-2017. 10.000 €. Miembro de equipo.

SAF2014-56642-JIN, Compartimentalización de las células dendríticas intestinales humanas en enfermedad de Crohn. Proyectos I+D+I para jóvenes investigadores. 2015-2017. 169.000 €. Miembro de equipo.

Effect of vedolizumab on angiogenesis and lymphangiogenesis in patients with inflammatory bowel disease. Takeda (Investigator Initiated Studies Grant). 2015-2017. 20.000 €. Coordinadora clínica del proyecto.

Los exosomas séricos en la enfermedad de Crohn: caracterización molecular y significado clínico. Beca Gonzalo Miño de la Fundación Española de Gastroenterología. 2015-2017. 25.000 €. Investigadora principal.

Estudio epidemiológico de la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en España. IV Beca GETECCU – Antonio Obrador. 2015-2016. 12.000 €. Miembro de equipo.

Evaluación de la correlación entre los niveles de factores angiogénicos y la presencia de signos endoscópicos de gastropatía o enteropatía por hipertensión portal en pacientes con cirrosis hepática. Beca Grupo de Trabajo “Esófago- Estómago – Duodeno” de la AEG. 2015-2016. 5.000 €. Miembro de equipo.

Effect of inflectra on angiogenesis, lymphangiogenesis and apoptosis in patients with inflammatory bowel disease Hospira Inc. USA (Investigator Initiated Studies Grant). 2014-2016. 71.000 €. Coordinadora clínica del proyecto.

PIE13/00041, Immunoregulatory molecules as biomarkers predicting response to biological therapies and disease severity in immune-mediated inflammatory disorders. BIOIMID project. Proyectos integrados de excelencia en los Institutos de Investigación Sanitaria Acción Estratégica en Salud. 2014-2016. 825.000 €. Miembro de equipo.

PI12/02557, Predicción de respuesta a corto y largo plazo al tratamiento con fármacos anti-TNF en pacientes con enfermedad de Crohn: Estudio PREDICROHN Instituto de Salud Carlos III. 2013-2016. 217.800 €. Investigadora principal.

INT14/00102, Contrato de intensificación de la actividad investigadora. Instituto de Salud Carlos III. 2015-2015. 30.000 €. Investigadora principal.

Prevalencia de la desnutrición y características nutricionales de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. ACCU España y ACCU Cantabria. I Premio de Investigación en Enfermedad Inflamatoria Intestinal “León Pecasse”. 2015. 1.500 €. Coordinadora.

CONTRATOS DE INVESTIGACIÓN

Más de 30 contratos en los últimos 5 años para estudios con la industria farmacéutica.

APORTACIONES CIENTÍFICAS

A continuación resumo las aportaciones más relevantes de mi actividad investigadora al conocimiento de la EII:

1. Vacunaciones en pacientes con EII.

Los pacientes con EII deben ser vacunados para prevenir infecciones que pueden tener consecuencias letales. En estudios iniciales mi grupo demostró que la respuesta a la vacuna de la hepatitis B es baja en los pacientes con EII y que la administración de dosis doble tiene una mayor tasa de éxito que la dosis estándar en estos pacientes [Gisbert et al. (M Chaparro última autora) *Aliment Pharmacol Ther.* 2012]. A pesar de la administración de dosis doble de vacuna, la tasa de respuesta sigue siendo subóptima (alrededor del 60% en pacientes con EII en comparación con >95% en la población sana) y se ve influida por los tratamientos para la EII, como los fármacos anti-TNF, que disminuyen aún más la respuesta a la vacuna [Gisbert JP et al. (M Chaparro última autora) *Am J Gastroenterol.* 2012]. Con el objetivo de identificar la pauta óptima de vacunación frente al virus de la hepatitis B en los pacientes con EII hemos llevado a cabo un ensayo clínico aleatorizado financiado por CAIBER (ISCIII) que compara la eficacia de dos tipos de vacunas (la tradicional y una vacuna con un nuevo adyuvante) y que está en fase de publicación. Los resultados de nuestras investigaciones han permitido establecer las recomendaciones de la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) sobre el protocolo de vacunación contra la hepatitis B en pacientes con EII. Finalmente, estoy coordinando estudios para conocer el efecto de la vacuna del VHB en el sistema inmunológico de los pacientes con EII e identificar los mecanismos asociados con la falta de respuesta a las vacunas. Debido a mi experiencia en esta área he sido autora de varios artículos, entre ellos una revisión sobre las estrategias de vacunación óptimas en pacientes con EII, para proporcionar consejos prácticos para mejorar el estado de vacunación de los pacientes con EII.

2. Complicaciones y seguridad de los tratamientos para la EII.

La EII puede afectar a múltiples órganos y ocasionar complicaciones. Estas complicaciones pueden ser consecuencia de la propia EII o bien ser secundarias a los fármacos empleados para el tratamiento de las mismas. En este sentido, he coordinado un estudio multicéntrico nacional (con más de 20 unidades de EII en todo el país) que incluyó datos de más de 11.000 pacientes con EII y en el que concluimos que ni los inmunosupresores ni los fármacos anti-TNF parecen aumentar el riesgo de neoplasia extracolónica en pacientes con EII (Chaparro M, et al. *Am J Gastroenterol.* 2018). Por otro lado, he coordinado o colaborado en numerosos proyectos que evalúan el riesgo de neoplasia *de novo* o recurrencia de un cáncer previo en pacientes expuestos a inmunosupresores o anti-TNF (Manosa M, Chaparro M et al. *Am J Gastroenterol.* 2019), la seguridad de los fármacos tiopurínicos (Chaparro M et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2013), la prevalencia del cáncer colorrectal (Castaño-Milla C, Chaparro M et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014), la incidencia de trastornos metabólicos óseos (Casals-Seoane F, Chaparro M et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2016), el riesgo de desnutrición (Casanova MJ, Chaparro M et al. *J Crohn Colitis* 2017) o la prevalencia de fatiga (Chavarría C, Casanova MJ, Chaparro M et al. *J Crohn Colitis* 2019) en los pacientes con EII, entre otras complicaciones.

3. Seguridad de los fármacos para la EII durante el embarazo y la lactancia.

La EII se diagnostica habitualmente durante los años reproductivos. La actividad de la enfermedad es el principal factor de riesgo de presentar complicaciones durante el embarazo. Por lo tanto, mantener la enfermedad controlada es de vital importancia tanto para la madre como para el niño. La seguridad del tratamiento de la EII durante el embarazo, necesario para mantener la remisión, es un aspecto de gran interés; en tanto que las pacientes embarazadas quedan excluidas de los ensayos clínicos, son necesarios estudios de investigación clínica independiente que puedan aportar evidencia científica en este aspecto. En este respecto, he coordinado varios estudios que demuestran que los inmunosupresores y los fármacos anti-TNF son seguros durante el embarazo y la lactancia (M Chaparro et al. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; M Chaparro et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; MJ Casanova, M Chaparro et al. *Am J Gastroenterol* 2013; JP Gisbert, M. Chaparro. *Am J Gastroenterol.* 2013). Además, he sido la investigadora principal del estudio TEDDY, un estudio europeo apoyado por ECCO, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad de los anti-TNF en niños nacidos de madres con EII y expuestos a estos medicamentos durante el embarazo. En este proyecto participaron más de 50 centros europeos que proporcionaron datos de aproximadamente 1.000 niños nacidos de madres con EII. Los resultados del estudio TEDDY indican que los fármacos anti-TNF son seguros durante el embarazo, no solo a corto sino también a largo plazo. Continuando con la línea del estudio

TEDDY, en la actualidad soy la investigadora principal y coordinadora del registro DUMBO; se trata de un estudio prospectivo en el que se registrarán pacientes embarazadas con EII a lo largo de 5 años en España y se hará un seguimiento de los niños hasta los 4 años de edad. En este registro participan un total de 70 unidades de EII y está auspiciado por GETECCU y la AEMPS. Este proyecto acaba de ser financiado por el Instituto de Salud Carlos III en la convocatoria de proyectos de Investigación Clínica Independiente 2019 y esperamos que aporte información fundamental sobre la seguridad de los fármacos para la EII en el embarazo.

4. Aproximación a la fisiopatología de la EII y medicina personalizada mediante las tecnologías ómicas.

El empleo de las tecnologías ómicas para conocer los mecanismos que subyacen las enfermedades y la búsqueda de biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes que van a beneficiarse de un determinado tratamiento (medicina personalizada) es uno de los retos de la Acción Estratégica en Salud del Estado español. En los últimos años he obtenido financiación del ISCIII para conocer la epidemiología de la EII así como sus mecanismos patogénicos a través del estudio ómico de las muestras biológicas de estos pacientes. Esta nueva investigación permitirá conocer las vías implicadas en el desarrollo de la EII, hasta ahora desconocidas y, en consecuencia, identificar biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas. Además, hemos obtenido financiación del ISCIII y otras convocatorias competitivas para identificar biomarcadores de respuesta a los distintos tratamientos para la EII.

PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS

1 ^{er} Premio Ulises. Directora/tutora de esta beca colaborativa con el Grupo CTO. 2010
Premio Nacional "De la teoría a la práctica en la enfermedad de Crohn". GETECCU. 2010
I Premio en enfermedad inflamatoria intestinal "León Peces". Asociación española de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. 2015
"Intensificación de la actividad investigadora 2015" (INT14/00102). Reconocimiento del Instituto de Salud Carlos III que reconoce el trabajo de los clínicos con carreras investigadoras destacadas. El objetivo de este contrato de investigación es apoyar y consolidar clínicos con talento investigador en el Sistema Nacional de Salud.
"Intensificación de la actividad investigadora 2018-2019" (PI16/01296). Beca del Instituto de Salud Carlos III para reconocer el trabajo de los clínicos con trayectoria investigadora excelente. El objetivo de esta beca es apoyar y consolidar a los médicos con talento investigador en el Sistema Nacional de Salud.
Mejor estudio de investigación iniciado por investigador independiente (ISS) 2017 de la <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> para el proyecto titulado "Long-term safety of in utero exposure to anti-tumor necrosis factor for the treatment of inflammatory bowel diseases: results from the TEDDY study"
<i>European Crohn's and Colitis Organisation Grant</i> 2018 para el proyecto titulado "Proteomic characterization of extracellular vesicles in inflammatory bowel diseases: a novel proteomic approach for biomarker discovery"
Premios a mejores comunicaciones a congreso: Más de 20 premios en varios congresos nacionales e internacionales.

OTROS MÉRITOS

Experto asesor de la *European Medicines Agency* (desde 2019) y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (desde 2019).

Panelista del Comité del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Salud) responsable de la evaluación de proyectos para ser financiados por el gobierno de España en la Estrategia Española en Salud.

Miembro de ECCO confer (comité de la *European Crohn's and Colitis Organization*)

Secretaria del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) (2015-2017).

Miembro del comité científico de GETECCU (2015-2019).

Coordinadora de diversas conferencias y cursos para difundir el conocimiento sobre gastroenterología, enfermedad inflamatoria intestinal e investigación clínica.

Coordinadora de estancias para médicos y enfermería para formación en clínica e investigación en enfermedad inflamatoria intestinal.

Miembro del Comité de Terapias Biológicas del Hospital Universitario de La Princesa: la primera unidad en España para optimizar el uso de fármacos biológicos.

Coordinadora del grupo joven de GETECCU.

Coordinadora, autora y revisora de varias conferencias de consenso y guías de práctica clínica (GETECCU y ECCO).