



# Memoria Anual 2013

# ÍNDICE

<b>1. ORGANIZACIÓN</b>	<b>3</b>
Carta del Director Científico	4
Introducción	5
Directorio de grupos e instituciones	6
Estructura organizativa	8
Presupuesto 2013	11
Personal CIBERES	12
Producción científica, proyectos y ensayos clínicos	14
<b>2. PROGRAMAS CORPORATIVOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>21</b>
Lesión Pulmonar Aguda	23
Asma	26
Cáncer de Pulmón	29
EPOC	32
Nuevas Dianas Terapéuticas	35
Neumonía	38
Fibrosis Pulmonar	41
Apnea del Sueño	44
Tuberculosis	47
<b>3. INTERNACIONALIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD CIBERES</b>	<b>51</b>
<b>4. PLATAFORMAS TRANSVERSALES</b>	<b>55</b>
Plataforma Biobanco Pulmonar	56
Transferencia Tecnológica	66
Unidad de Bio-Medicina de Sistemas	70
<b>5. PROGRAMA DOCENTE</b>	<b>71</b>
<b>6. COMUNICACIÓN CIENTÍFICA</b>	<b>77</b>
<b>7. GRUPOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>79</b>

The background of the slide is a deep blue color with a blurred image of a laboratory setting. In the foreground, there is a white petri dish rack containing several petri dishes. Some of the dishes have blue caps, while others are open, showing a dark, possibly agar-based medium. The lighting is soft, creating a professional and scientific atmosphere.

**1**

# Organización





## Carta del Director Científico

Es un placer para mí presentar, un año más y ya van ocho, la Memoria Anual del CIBER de Enfermedades Respiratorias correspondiente al año 2013 que muestra las líneas de investigación y objetivos de cada uno de los programas estratégicos de investigación, la actividad científica realizada por los grupos que conforman el centro además de las actuaciones y objetivos de las plataformas transversales de apoyo a la investigación en dicho ejercicio.

El 2013 ha supuesto la consolidación de los proyectos estratégicos puestos en marcha por los programas corporativos de investigación del CIBERES que han sido evaluados favorablemente en su desarrollo por un comité externo.

Seguimos con nuestro propósito de mantenernos como un centro competitivo de investigación en el ámbito de las enfermedades respiratorias, tanto a nivel nacional como internacional. De hecho, según el ranking Scimago Institution Ranking (SIR) 2013, CIBERES ha mejorado alguno de sus principales indicadores científicos como el de Colaboración Internacional (producción científica de una institución producida en colaboración con instituciones extranjeras) y Publicaciones de Alta Calidad (porcentaje de publicaciones de una institución en las revistas que se encuentran en el primer cuartil de su categoría). Además seguimos en 2013 con un Índice de Impacto Normalizado superior al 2, concretamente el 2,15 lo que indica que CIBERES es citado por encima del 50% más que el promedio mundial de instituciones. Quisiera destacar, además, que, entre otros hitos, la Plataforma de Biobanco Pulmonar de CIBERES ha sido reconocida como miembro de la nueva estructura nacional denominada "Plataforma Red Nacional de Biobancos" de la convocatoria de la Acción Estratégica en Salud 2013-2016

Finalmente, aprovecho la ocasión para agradecer vuestra colaboración en el desarrollo de nuestra actividad investigadora y despedirme de la Dirección Científica. Después de 8 años al frente, considero que ha llegado el momento de que se produzca un relevo al frente de la misma y así se lo hice saber a la Dirección del ISCIII, que fue sensible a mi petición y ha nombrado al Dr. Ferran Barbé (Lérida) como nuevo director. Conociendo a Ferran como lo conozco (no en vano trabajamos juntos 15 años en Mallorca), estoy seguro de que será un magnífico director y que, con él, CIBERES alcanzará nuevas cotas de excelencia en la ciencia respiratoria internacional.

Para mí, ha sido un auténtico privilegio poder dirigir el CIBERES estos ocho años, y os quiero agradecer a todos vuestra colaboración, lealtad y trabajo diario. En este momento de despedida quisiera, sin embargo, tener un recuerdo especial para algunas de las personas con las que he trabajado más intensamente y sin las cuales CIBERES no habría sido el mismo. En primer lugar, Paco Pozo, cuya dedicación, contribución, generosidad y visión fueron absolutamente imprescindibles. Paloma Vaquer, a la que deseo una pronta reincorporación, por su magnífico trabajo al frente de la Oficina de CIBERES desde sus inicios, sin olvidar por supuesto a Javier Muñoz, magnífico gestor científico; gracias Javier!. Finalmente, Cristina Casals y Joaquín Gea (en representación de todos aquellos que habéis trabajado en el comité directivo) por vuestra ayuda, sinceridad y espíritu de colaboración. Como os decía, ha sido un auténtico privilegio y honor estar al frente de esta empresa extraordinaria. De todas formas, seguiré como investigador en CIBERES, por lo que no os librareis tan fácilmente de mí!. Un abrazo a todos.

**Àlvar Agustí García-Navarro**  
Director Científico





## Introducción

La presente memoria tiene por objeto presentar información actualizada sobre la estructura y actividad científica realizada por el CIBERES durante el 2013, así como de los recursos empleados y resultados obtenidos.

El año 2013 supuso un avance en el desarrollo de los Programas Corporativos de Investigación (PCIs) y de las plataformas transversales y ha consolidado al CIBERES como centro competitivo de investigación en el ámbito de las enfermedades respiratorias, tanto a nivel nacional como internacional.

Los PCIs se han enfocado hacia patologías respiratorias concretas de alta prevalencia, morbi-mortalidad y elevado coste sociosanitario y son las herramientas que vertebran los proyectos multicéntricos y multidisciplinares del CIBERES.

Durante el 2013 han comenzado a desarrollarse los Proyectos Estratégicos (PE) de los PCIs tras haber sido evaluados por la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) y por el Comité Científico Asesor Externo. El desarrollo de dichos PE centrará el trabajo del CIBERES hasta 2015 y será evaluado anualmente por expertos independientes.

Con la presente memoria queda manifiesto el trabajo y esfuerzo realizado por el personal del CIBERES, cerca de 450 profesionales con perfil multidisciplinar, que desarrollan la investigación clínica, básica y traslacional, para hacer frente al desafío que plantean las enfermedades respiratorias y avanzar en su investigación.

## Directorio de grupos e instituciones

Tras Resolución de 28 de julio de 2006, por la que se aprobó por parte del ISCIII la relación inicial de solicitantes de expresión de interés (27 grupos iniciales, 26 efectivos por baja de un grupo) y Resolución de 21 de marzo de 2007 para la incorporación de nuevos grupos (7 grupos), el CIBERES se conformó durante el 2008 por 33 grupos de investigación. Posteriormente, en ejecución de la convocatoria del ISCIII de 12 de marzo de 2008, en el ejercicio 2009 incorporó un nuevo grupo de investigación, formándose por un total de 34 grupos de investigación.

En 2011 se produjo la incorporación de un grupo clínico mediante convenio de vinculación aprobado en el Consejo Rector de diciembre de 2011.

En 2013 no ha habido ninguna alta ni baja en el número de grupos que forman el CIBERES.

Por tanto, a fecha de 31 de diciembre de 2013 el CIBERES está formado por 34 grupos de investigación de pleno derecho incorporados vía convocatoria oficial del ISCIII y 1 grupo vinculado.

Dichos grupos aúnan a más de 450 investigadores, neumólogos, técnicos y otros especialistas de universidades, centros sanitarios y de investigación que desarrollan la investigación clínica, básica y traslacional del centro en red.

Estos 34+1 grupos se distribuyen geográficamente de acuerdo con la información contenida en la siguiente Tabla.

CCAA	Tipo de institución			TOTAL	%
	Centro Invest.	Hospital	Universidad		
Aragón	-	-	1	1	2,9%
Baleares	2	-	-	2	5,7%
Castilla-León	-	-	1	1	2,9%
Cataluña	1	11	1	13	37,1%
Extremadura	-	1	-	1	2,9%
Gran Canaria	-	1	-	1	2,9%
Madrid	6	5	2	13	37,1%
País Vasco	-	1	-	1	2,9%
Valencia	-	-	1	1	2,9%
Andalucía	-	1	-	1	2,9%
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>20</b>	<b>6</b>	<b>34</b>	<b>100,0%</b>

El siguiente cuadro presenta el listado actualizado de los 34+1 grupos que integraban CIBERES a 31 de diciembre de 2013:

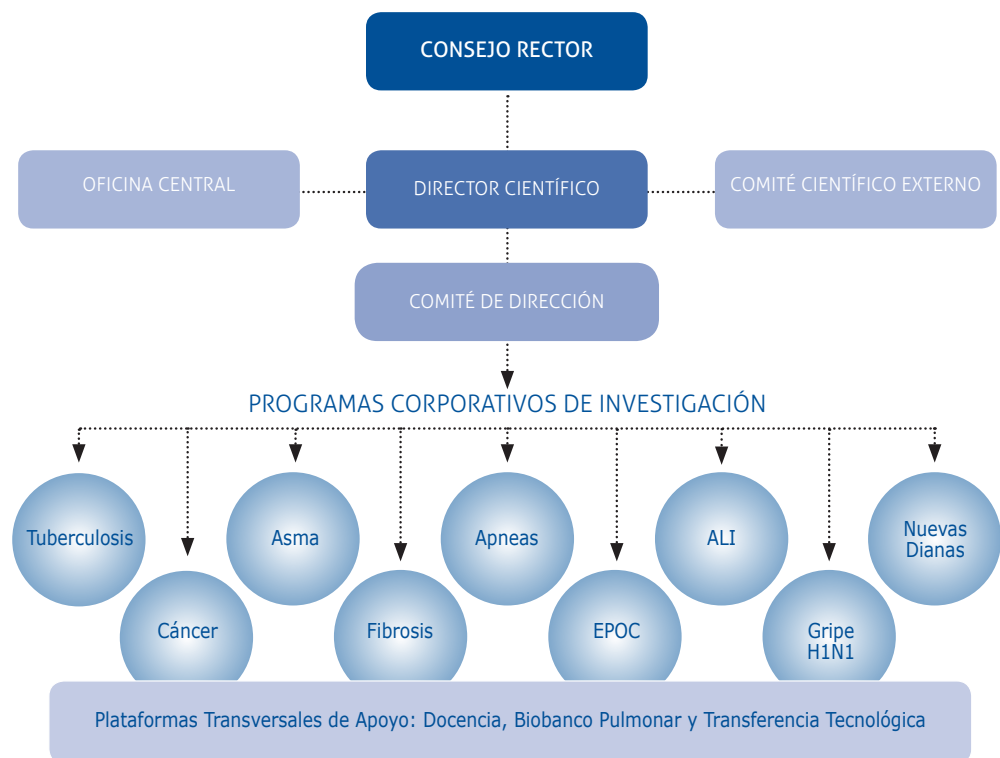
Investigador Principal	Centro de trabajo/Institución	Tipo Institución	Ciudad / CCAA	Año
Casals Carro Cristina	Univ- Complutense Madrid. Fac. de Biología.	Universidad	Madrid / Madrid	2006
García López, Ernesto	Centro de Investigaciones Biológicas / CSIC	Centro Invest.	Madrid / Madrid	2006
Gzlez. de la Campa, Adela	Centro Nacional de Microbiología / ISCIII	Centro Invest.	Majadahonda / Madrid	2006
González Mangado, Nicolás	Fundación Jiménez-Díaz-CAPIO. Servicio de Neumología / IISFJD	Hospital	Madrid / Madrid	2006
Picado Vallés, Cesar	Hospital Clinic i Provincial. S. de Neumología.	Hospital	Barcelona / Cataluña	2006
Barberá Mir, Joan Albert	Hospital Clinic i Provincial. S. de Neumología.	Hospital	Barcelona / Cataluña	2006
del Pozo Adejón, M <sup>a</sup> Victoria	Fundación Jiménez-Díaz-CAPIO. Servicio de Inmunología / IISFJD	Hospital	Madrid / Madrid	2006
Regueiro Comesaña, Verónica	Fundació d'Investigació Sanitaria de les Illes Balears. (FISIB)	Centro Invest.	Bunyola / Baleares	2006
Martín Montañés, Carlos	Universidad de Zaragoza, Fac. de Medicina.	Universidad	Zaragoza / Aragón	2006
Agustí García-Navarro, Alvar	Hospital Clinic i Provincial.	Hospital	Barcelona / Cataluña	2006
Montserrat Canal, Josep M <sup>a</sup>	Hospital Clinic i Provincial.	Hospital	Barcelona / Cataluña	2006
Navajas Navarro, Daniel	Universidad de Barcelona, Fac. de Medicina	Universidad	Barcelona / Cataluña	2006
Morcillo Sánchez, Esteban J.	Universidad de Valencia, Facultad de Medicina.	Universidad	Valencia / Valencia	2006
Torres Martí, Antoni	Hospital Clinic i Provincial. S. de Neumología.	Hospital	Barcelona / Cataluña	2006
Masa Jiménez, Juan F.	Hsp. San Pedro de Alcántara / FUNDESALUD	Hospital	Cáceres / Extremadura	2006
Morell Botad, Ferran	Hsp. Gral. Vall d'Hebron / Inst. Catalá de Salut	Hospital	Barcelona / Cataluña	2006
Ausina Ruiz, Vicente	Hsp. Univ. Germans Trias i Pujol / FIIHGTP	Hospital	Barcelona / Cataluña	2006
Rello Condomines, Jordi	Hsp. Gral. Vall d'Hebron / Inst. Catalá de Salut	Hospital	Barcelona / Cataluña	2006
Liñares Louzao, Josefina	Hsp.Univ. de Bellvitge / Fundación IDIBELL	Hospital	L'Hospitalet de Llobregat / Cataluña	2006
Álvarez Martínez, Carlos	Hospital Universitario 12 de Octubre / SERMAS	Hospital	Madrid/ Madrid	2006
Gea Guiral, Joaquim	Hospital del Mar-IMIM / Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona	Hospital	Barcelona / Cataluña	2006
Esteban de la Torre, Andrés	Hospital Universitario de Getafe / SERMAS	Hospital	Getafe / Madrid	2006
González Martínez Constancio	Universidad de Valladolid. Fac. de Medicina	Universidad	Valladolid / Castilla León	2006
Melero Fontdevila, José Antonio	Unidad de Investigación / ISCIII	Centro Invest.	Majadahonda / Madrid	2006
Pérez Trallero, Emilio	Hospital Donosti. Asoc. Instituto Biodonostia	Hospital	San Sebastián / País Vasco	2006
Bouza Santiago, Emilio	Hsp. Gral. Universitario Gregorio Marañón / SERMAS	Hospital	Madrid / Madrid	2007
Pérez Vizcaino, Francisco	Univ. Complutense de Madrid. Fac. Medicina	Universidad	Madrid / Madrid	2007
Villar Hernández, Jesús	Hsp. Gral. de Gran Canaria Dr. Negrin / Servicio Canario de Salud	Hospital	Las Palmas / Canarias	2007
Monsó Molas, Eduard	Hospital Universitario Germans Trias i Pujol / FIIHGTP	Hospital	Barcelona / Cataluña	2007
Ruiz-Cabello Osuna, Jesus M <sup>a</sup>	Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC)	Centro Invest.	Madrid / Madrid	2007
Ortín Montón, Juan	Centro Nacional de Biotecnología / CSIC	Universidad	Cantoblanco / Madrid	2007
Blanch Torra, Lluís	Inst. Univ. Fundación Parc Taulí. Hospital de Sabadell. Corporación Sanitaria Parc Tauli	Hospital	Sabadell / Cataluña	2007
Menéndez Fernández, Margarita	Instituto Química Física Rocasolano / CSIC	Centro Invest.	Madrid / Madrid	2007
Barbé Illa, Ferrán E.	Hsp. Univ. Arnau de Vilanova / IRB Lleida	Centro Invest.	Lleida / Cataluña	2007
López-Campos, José Luis	FISEVI – Hospital Virgen del Rocío	Hospital	Sevilla / Andalucía	Vinc. 2011





## Estructura Organizativa

El CIBER de Enfermedades Respiratorias organizó su estructura de gobierno, administración y dirección durante 2013 según el siguiente organigrama:



El **Consejo Rector**, presidido por el ISCIII es el máximo órgano de gobierno y administración del Consorcio y durante el 2013 ha representado las instituciones integrantes del consorcio.

El **Comité Directivo** encargado de la dirección ejecutiva del CIBERES está formado por los siguientes miembros, una vez introducidos los cambios acontecidos durante el año 2013:

COMITÉ DIRECTIVO	
CARGO	NOMBRE
Director Científico	Dr. Alvar Agustí
Subdirector Científico (ámbito clínico)	Dr. Joaquín Gea
Subdirectora Científica (ámbito básico)	Dra. Cristina Casals
Gerente	Sra. Paloma Vaquer
Coord. Docencia	Dr. JA Barberà / Dra. Ana Obeso
Coord. PCI Asma Grave	Dra. M <sup>a</sup> Victoria del Pozo
Coord. PCI Cáncer	Dr. Eduard Monsó
Coord. PCI Fibrosis Pulmonar	Dra. María Molina
Coord. PCI Nuevas Dianas Terapéuticas	Dr. JA Bengoechea / Dra. J. Garmendia
Coord. PCI Lesión Pulmonar Aguda	Dr. Andres Esteban
Coord. PCI Tuberculosis	Dr. Vicenç Ausina
Coord. PCI Neumonía	Dr. Antoni Torres
Coord. PCI Apnea del Sueño	Dr. JM Montserrat
Coord. PCI EPOC	Dr. Borja García-Cosío
Coord. Plat. Biobanco Pulmonar	Dr. Germán Peces-Barba
Coord. Plat. Transferencia Tecnológica	Dr. Lluís Blanch
Gestor de programas científicos	Javier Muñoz

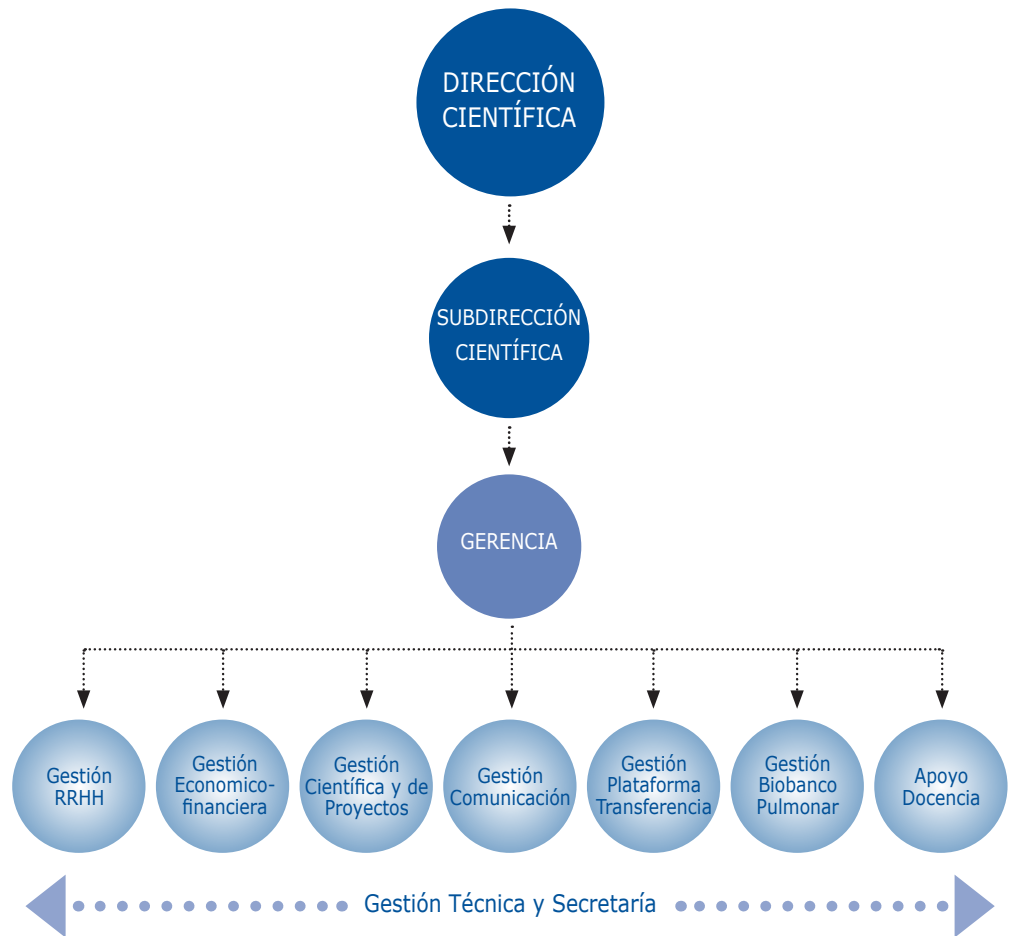
En octubre de 2013 el Comité Directivo CIBERES aprueba el nombramiento de la Dra. Ana Obeso como coordinadora de Docencia en sustitución del Dr. Barberá.

En diciembre de 2013 se aprueba por el comité directivo CIBERES el nombramiento de la nueva coordinadora del PCI de Nuevas Dianas Terapéuticas, la Dra. Junkal Garmendia, del Grupo 8 CIBERES, Fundación de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (FISIB). Se da traslado al Consejo Rector para su aprobación definitiva.

**El Comité Científico Asesor Externo (CCAEE)** que se encarga de asesorar al Consejo Rector y al Comité Directivo en el desarrollo de la estrategia de investigación. El Comité Científico Asesor Externo cuya nueva configuración fue aprobada por Consejo Rector de junio de 2012 está formado por investigadores de primer nivel que cubren todas las áreas científicas identificadas en CIBERES:

COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR EXTERNO		
ÁREA	NOMBRE	INSTITUCIÓN
EPOC	Prof. B. Celli	Tufts University of Boston (EEUU)
Cáncer	Prof. J.R. Jett	Mayo Clinic Rochester of Minnesota (USA)
Nuevas Dianas Terapéuticas	Prof. H. Klenk	Philipps-Universität Marburg (Germany)
Tuberculosis	Dr. J.C. Palomino	Univestity of Ghent (Belgium)
Fibrosis	Dra. A. Pardo	Univesidad Nacioinal Autónoma de México (México)
Apneas del Sueño	Dr. J. Kimoff	McGill University of Montreal (Canada)
Neumonía	Prof. S. Ewig	Evangelisches Krakenhaus Herne-EVK of Herne (Germany)
Lesión Pulmonar Aguda	Dr. T. Thompson	Harvard Medical School, Hayward, California (USA)
Asma	Prof. R. Polosa	Università Degli Studi di Catania (Italy)

La Oficina Central encargada del buen funcionamiento y gestión de la Entidad, estuvo ubicada durante 2013 en la Fundación de Investigación Sanitaria de les Illes Balears. La estructura de la dirección y gestión operativa es la siguiente:



El CIBERES obtuvo el 23 de enero de 2012 la acreditación ISO 9001:2008 nº 108347-2011-AQ-IBE-ENAC, emitida por ENAC (Entidad Nacional de Acreditación), por la cual se certifica la calidad en el sistema de gestión del CIBER de Enfermedades Respiratorias; dicha certificación fue renovada para el ejercicio 2013.





## Presupuesto 2013

Presupuesto 2013	
TOTAL de Ingresos 2013:	4.365.942,31
TOTAL Derivados de ejercicios anteriores:	1.021.177,31
REMANENTE	1.021.177,31
TOTAL Ingresos fondos públicos:	3.106.765,00
Nominativa ISCIII	2.801.170,00
MICINN	18.900,00
ISCIII AES	36.695,00
Proyectos Europeos	250.000,00
Otros ingresos	-
TOTAL Ingresos fondos privados:	220.000,00
Donaciones	-
Prestaciones servicios	220.000,00
Convenios, premios, etc	-
Otros Ingresos:	-
Ingresos procedentes de Intereses bancarios	18.000,00
TOTAL Gastos 2013:	4.415.577,21
Ayudas Monetarias a otras Entidades	100.000,00
Gastos de Personal	2.702.964,80
Fungible	320.230,10
Inmovilizado	80.000,00
Colaboraciones externas	556.428,70
Servicios externos	536.077,14
Tributos	104.074,13
Otros gastos	15.802,34



## Personal CIBERES

El número medio de personas empleadas por categoría es el siguiente durante el año 2013 y 2012 ha sido:

Categorías	Media 2013			Media 2012		
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
Investigadores Senior	17,34	3,54	13,80	18,08	5,08	13,00
Investigadores Junior	24,33	7,12	17,21	28,81	6,97	21,84
Técnicos de Investigación	13,53	2,22	11,31	14,01	3,14	10,87
Personal de Apoyo	19,59	3,39	16,20	18,04	2,88	15,16
Becarios	4,64	0,02	4,62	5,11	0,98	4,14
Administrativos	0,50	-	0,50	0,93	-	0,93
Técnicos	1,98	1,00	0,98	1,95	1,00	0,95
Gestores	5,00	1,00	4,00	5,27	1,46	3,81
Gerencia	1,00	-	1,00	1,00	-	1,00
Personal medio contratado	87,91	18,29	69,62	93,21	21,51	71,69

El personal en plantilla a 31 de diciembre de 2013 por grupo o centro de actividad y categoría se puede ver en el cuadro siguiente:

EJERCICIO 2013					
PERSONAL CONTRATADO	TOTAL	Hombres	Mujeres	Contrato Indefinido	Contrato Temporal
Investigador Senior	18	5	13	8	10
Investigador Junior	28	9	19	8	20
Técnicos de Investigación	13	1	12	7	6
Personal Apoyo	19	5	14	6	13
Becarios	5	-	5	-	5
Administrativos	-	-	-	-	-
Técnicos	2	1	1	1	1
Gestores	5	1	4	4	1
Gerencia	1	-	1	1	-
<b>TOTAL</b>	<b>91</b>	<b>22</b>	<b>69</b>	<b>35</b>	<b>56</b>

Esta plantilla a cierre de ejercicio, incluye a 6 personas (1 investigador senior, 2 técnicos de investigación, 2 gestores y 1 técnico) que se dieron de baja el mismo día 31 de diciembre.

El personal en plantilla media a 31 de diciembre de 2012 por grupo o centro de actividad y categoría fue el siguiente:

EJERCICIO 2012					
PERSONAL CONTRATADO	TOTAL	Hombres	Mujeres	Contrato Indefinido	Contrato Temporal
Investigador Senior	17	4	13	8	9
Investigador Junior	32	8	24	7	25
Técnicos de Investigación	17	3	14	7	10
Personal Apoyo	21	4	17	7	14
Becarios	4	1	3	-	4
Administrativos	1	-	1	-	1
Técnicos	2	1	1	1	1
Gestores	5	1	4	4	1
Gerencia	1	-	1	1	-
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>22</b>	<b>78</b>	<b>35</b>	<b>65</b>

Esta plantilla a cierre de ejercicio, incluía a 11 personas que se dieron de baja el mismo día 31 de diciembre.

Todo el personal contratado del CIBERES se compone de personal laboral. No se contempla la figura de personal funcionario.

Adicionalmente, tal como se conforma en los Estatutos, la Entidad cuenta con el apoyo de personal de investigación adscrito, es decir, personal de las instituciones consorciadas que se adscribe al CIBER, manteniendo sus derechos y deberes, según la normativa que les sea de aplicación, y permaneciendo en la situación administrativa y laboral que tienen en su institución de origen. A 31 de diciembre de 2013 había 414 investigadores adscritos a la Entidad, mientras que a finales del año 2012 su número era de 399.



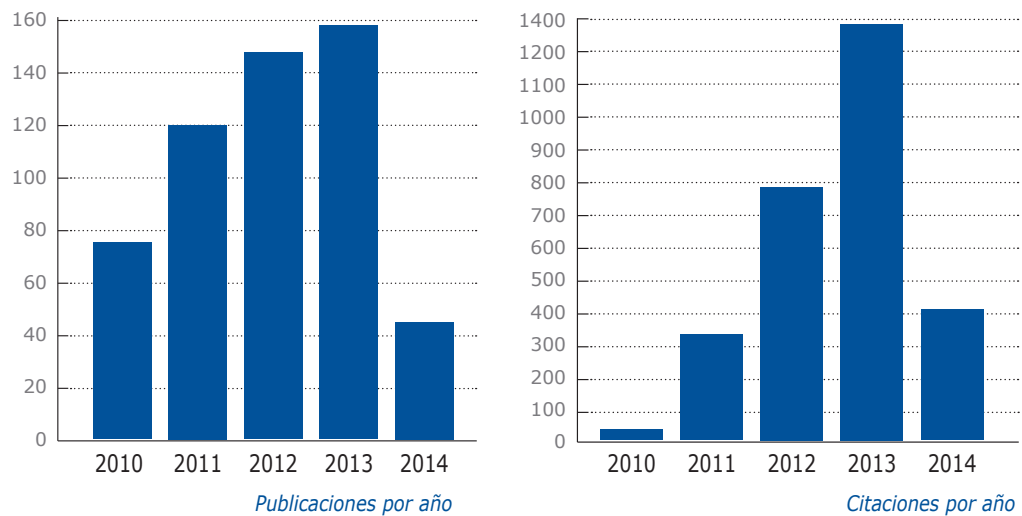


## Producción Científica, Proyectos y Ensayos Clínicos

### Publicaciones

Durante el año 2013 los resultados en publicaciones del CIBERES, incluyendo tan solo aquellos en los que CIBERES aparece en la filiación de los autores, se han mantenido en una línea positiva y ascendente. Continúa el paulatino incremento de las publicaciones en las que se hace referencia al CIBERES como centro y se aumentan las citaciones de las mismas.

La evolución gráfica de las publicaciones CIBERES y de sus citaciones pueden apreciarse en los siguientes gráficos en los que se analizan los datos entre el año 2010 y mayo de 2014 (fuente Web of Science):



Tanto el número de citaciones como el índice h se incrementaron en 2013 tal y como se resume en la siguiente tabla:

Results found:	557
Sum of the Times Cited:	2966
Sum of Times Cited without self-citations:	2724
Citing Articles:	2577
Citing Articles without self-citations:	2429
Average Citations per Item:	5.32
h-index:	24

Tomando en consideración el análisis de las publicaciones CIBERES desde su creación hasta mayo de 2014 La distribución de las publicaciones por materia, según la clasificación de la Web of Science, es la siguiente:

Field: Research Areas	Record Count	% of 665
RESPIRATORY SYSTEM	176	26.466 %
GENERAL INTERNAL MEDICINE	116	17.444 %
IMMUNOLOGY	108	16.241 %
MICROBIOLOGY	96	14.436 %
ALLERGY	83	12.481 %
INFECTIOUS DISEASES	70	10.526 %
CARDIOVASCULAR SYSTEM CARDIOLOGY	35	5.263 %
SCIENCE TECHNOLOGY OTHER TOPICS	33	4.962 %
PHARMACOLOGY PHARMACY	31	4.662 %
BIOCHEMISTRY MOLECULAR BIOLOGY	28	4.211 %

Debe destacarse que de acuerdo con el análisis de ICONO: SCImago Institutions Ranking (SIR) (Observatorio Español de I+D+i), dependiente del Ministerio de Economía y Competitividad, y publicado por la Fundación Española para La Ciencia y la Tecnología (FECYT), CIBERES siguió en 2013 con un Índice de Impacto Normalizado superior al 2, concretamente el 2,15 lo que indica que CIBERES es citado por encima de un 50% más que el promedio mundial de instituciones. Además CIBERES mejoró en otros indicadores de este análisis como Colaboración Internacional (producción científica de una institución producida en colaboración con instituciones extranjeras) y Publicaciones de Alta Calidad (porcentaje de publicaciones de una institución en las revistas que se encuentran en el primer cuartil de su categoría). En resumen los resultados del CIBERES en cuanto a publicaciones son muy positivos y con tendencia a mejorar.

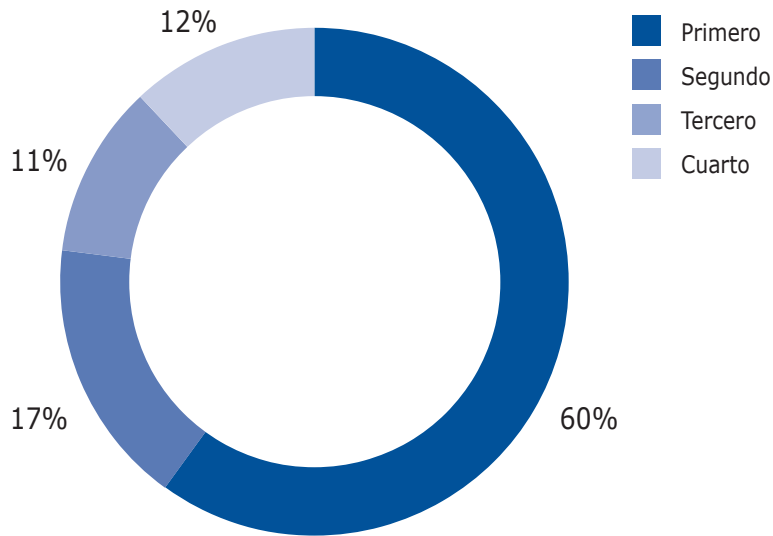
### Análisis publicaciones por grupos<sup>1</sup>

La producción científica reportada por los grupos integrantes en las áreas de investigación de CIBERES, durante el ejercicio 2013, se ha reflejado en la publicación de 569 artículos en revistas indexadas con factor de impacto. Entre estos artículos se incluyen aquellos en los que aparece citado CIBERES en la filiación de los autores y aquellos en los que no se incluye al centro en esa categoría.

<sup>1</sup> Los datos que se presentan sobre la producción de los grupos CIBERES son provisionales y están pendientes de revisión y verificación.

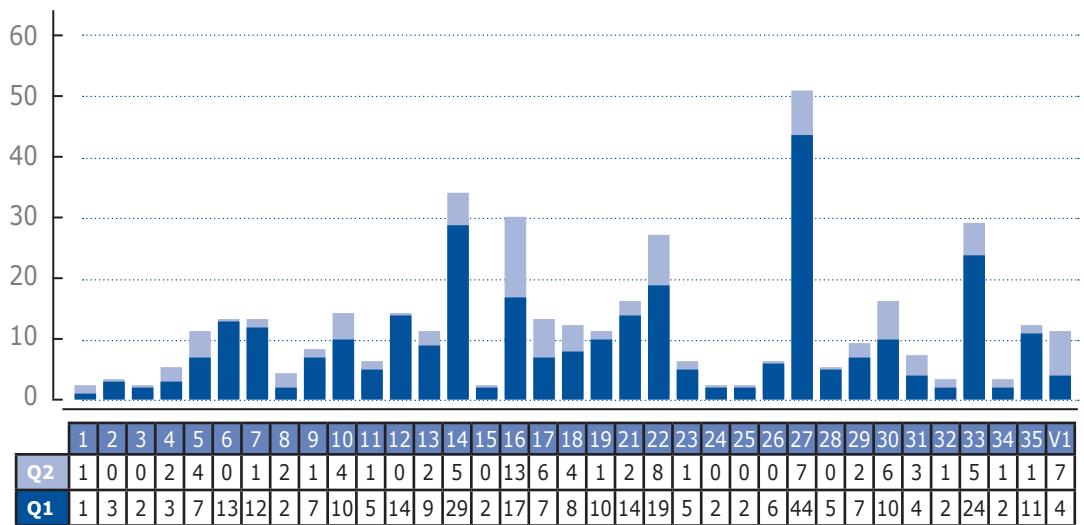
El siguiente cuadro muestra la distribución porcentual en cuartiles del total de publicaciones, de las cuales un 60% son del primer cuartil.

**Publicaciones según cuartil en 2013**



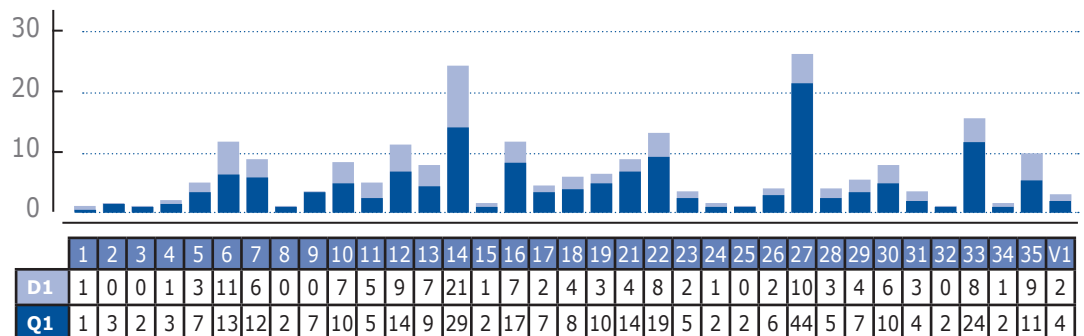
La distribución por los 34 grupos CIBERES más el grupo vinculado (V1) de este tipo de publicaciones en revistas de primer cuartil y segundo cuartil es la siguiente:

**Publicaciones por grupo en revistas de primer y segundo cuartil**



Además, de las 322 publicaciones en revistas de primer cuartil, un total de 155 (48%) están publicadas en revistas de primer decil y se distribuyen por grupos de la siguiente forma:

**Publicaciones por grupo en revistas de primer decil entre el total de revistas de primer cuartil**



## Proyectos

### Análisis por PCI

La actividad investigadora de los 35 grupos miembros del CIBERES durante el año 2013 ha sido muy importante. Debe destacarse que todos los grupos han participado en los Programas Corporativos de Investigación vigentes durante el 2013 y participarán en uno o dos de los nuevos proyectos estratégicos (9) del CIBERES, por lo que gran parte de su actividad es de carácter colaborativo.

Además de los 9 grandes proyectos estratégicos que se han puesto en marcha durante el 2013, los grupos han mantenido activos 294 proyectos de investigación financiados tanto por entidades públicas como privadas.

Además los grupos han participado en otros 76 proyectos enmarcados dentro de los 9 Programas Corporativos de Investigación (PCIs) del CIBERES según la siguiente distribución:

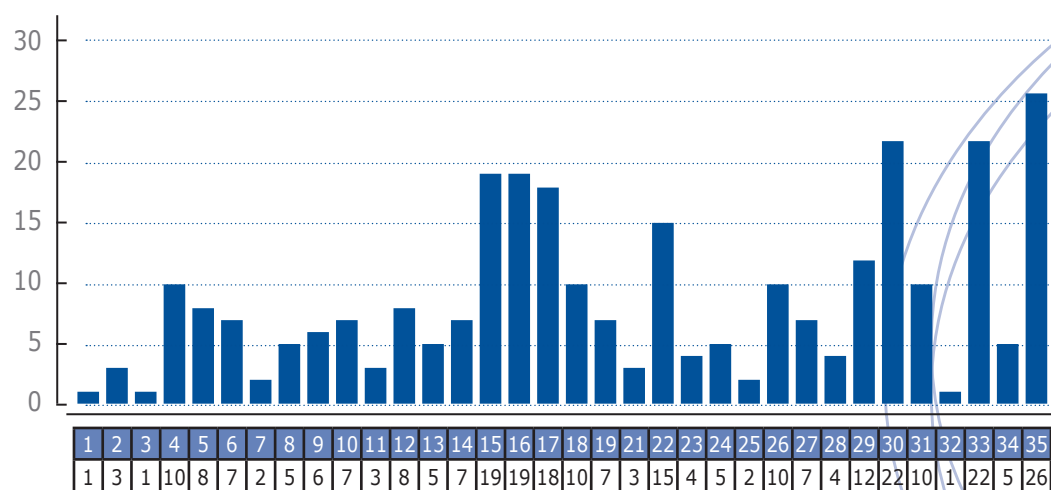
- PCI Asma: 7 proyectos.
- PCI Fibrosis Pulmonar: 6 proyectos.
- PCI Cáncer de pulmón: 8 proyectos.
- PCI Nuevas dianas terapéuticas: 7 proyectos.
- PCI Lesión pulmonar aguda: 8 proyectos.
- PCI Tuberculosis: 7 proyectos.
- PCI Neumonía: 12 proyectos.
- PCI Apnea del sueño: 10 proyectos.
- PCI Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 11 proyectos.

Según la evaluación interna de los PCIs CIBERES los proyectos se han desarrollado de acuerdo a los cronogramas previstos y ha alcanzado los objetivos científicos y los resultados esperados.

### Análisis por grupo

Los grupos CIBERES han mantenido durante el 2013 en 294 proyectos en activo. A continuación se presenta su distribución por grupos:

Proyectos  
activos 2013  
por grupo

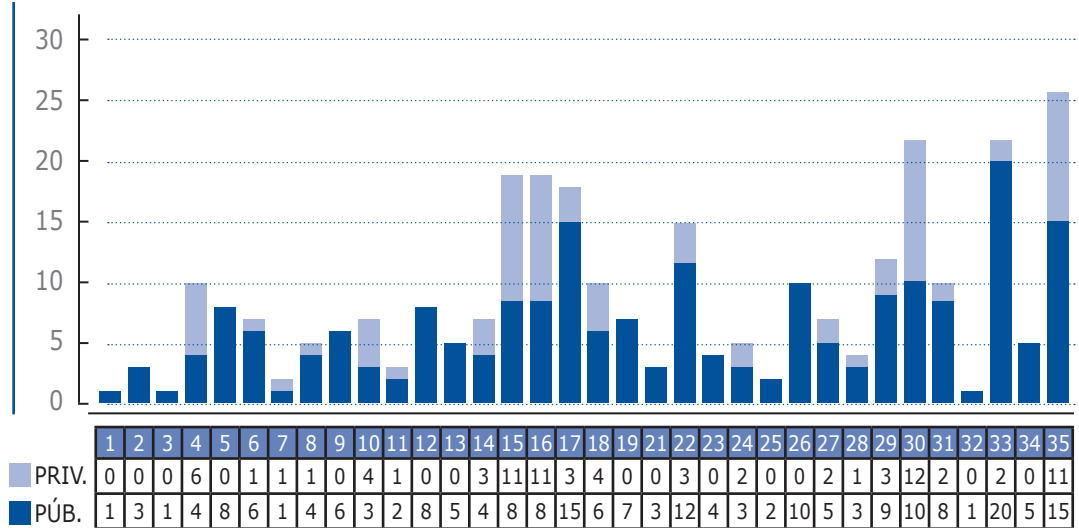


ORGANIZACIÓN

La financiación captada para la realización de los proyectos ha procedido de distintos ámbitos, como son los ámbitos públicos a nivel internacional, europeo, nacional, autonómico, local así como de ámbito privado.

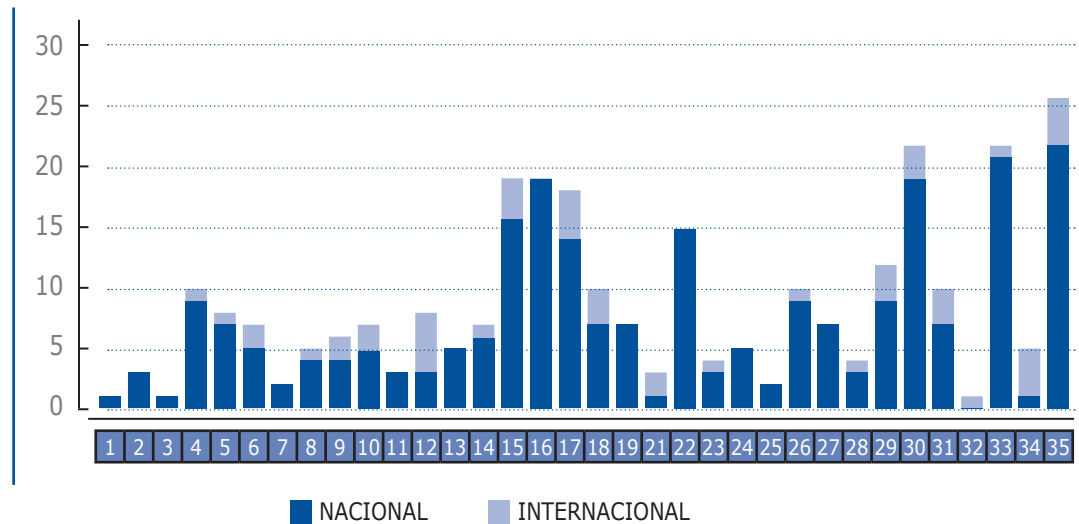
En el siguiente gráfico se muestra la distribución por grupo de los proyectos según sea el origen de su financiación.

Proyectos con financiación pública y privada por grupo



A continuación se detalla la participación por grupos CIBERES distinguiendo entre proyectos nacionales (nacional, autonómico y local) e internacionales (europeo e internacional), y podemos observar que todos los grupos participan en más proyectos nacionales que internacionales:

Proyectos 2013 Nacionales e internacionales por grupos CIBERES

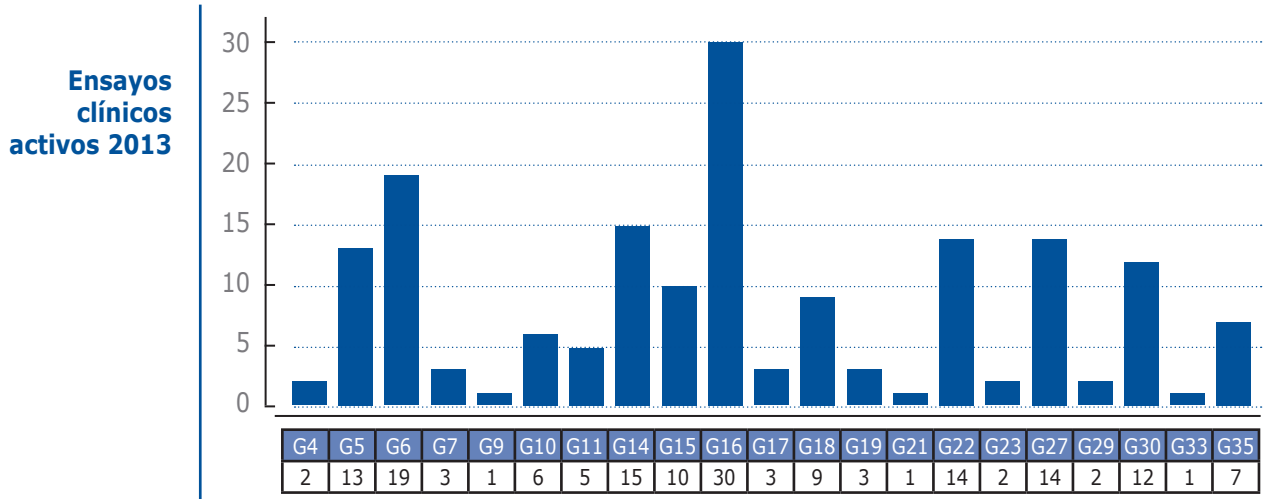




## Ensayos Clínicos

Los grupos del CIBERES han participado en un total de 172 ensayos clínicos activos durante el 2013.

La distribución de estos ensayos entre los grupos participantes se presenta en el siguiente gráfico:







2

Programas  
Corporativos  
de Investigación

Los Programas Corporativos de Investigación (PCI) constituyen la herramienta de trabajo científico corporativo del CIBERES. Un PCI se definió hasta 2013 como un conjunto de PROYECTOS de investigación agrupados en LINEAS que abordaba de forma cooperativa e integrada un problema sanitario relevante en el ámbito de las enfermedades respiratorias.

Durante 2012 bajo la guía de la Dirección Científica y el apoyo de la gestión científica del Centro los comités de los PCIs procedieron a un cambio fundamental en la estructura de los PCIs y los reorganizaron entorno a un proyecto estratégico por programa cuyo inicio llevó a cabo en 2013 tras la evaluación de la ANEP y el CCAE.

Los proyectos estratégicos se han estructurado en paquetes de trabajo siguiendo el formato de los proyectos financiados por la comisión europea en los diferentes programas marco de investigación y tienen una clara vocación de transferencia y traslación de los resultados buscando, por tanto, el retorno de la inversión pública a la sociedad. Como en años anteriores, para el ejercicio 2013 el Comité Directivo del CIBERES ha aprobado una partida presupuestaria destinada a cada PCI. Esta partida ha sido gestionada por el comité científico de cada programa que ha establecido las prioridades científicas de cada uno de ellos. La cantidad asignada a cada PCI ha sido variable y se ha calculado sobre la base del interés expresado por los propios investigadores del CIBERES en participar en cada uno de ellos y en base a las evaluaciones externas recibidas:

Naturaleza Recursos	Presupuesto 2013
Asma Grave	88.541,49€
Fibrosis Pulmonar	34.339,31€
EPOC	163.749,97€
Cáncer	97.559,60€
Lesión Pulmonar Aguda	251.275,66€
Síndrome de Apnea del Sueño	175.866,89€
Neumonía	254.656,02€
Tuberculosis	89.832,71€
Nuevas Dianas Terapéuticas	247.178,32€
<b>TOTALES</b>	<b>1.402.999,97€</b>

Al mismo tiempo que se ha comenzado el trabajo en los proyectos estratégicos, durante 2013, los PCI continuaron trabajando en los proyectos comprometidos durante los años anteriores y que, en su totalidad, deben finalizar durante 2014.

A continuación presentamos esquemáticamente los proyectos desarrollados y los principales resultados obtenidos por los PCIs durante el año 2013 así como una breve introducción de cada uno de los proyectos estratégicos y de sus objetivos.



## Lesión Pulmonar Aguda

### Coordinador

Dr. Andrés Esteban

### DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS NOVEDOSAS PARA LA LESIÓN PULMONAR AGUDA

Con un fuerte interés científico, el presente Programa Corporativo de Investigación (PCI) de ALI está dotado de una clara relevancia traslacional, encaminada a resolver cuestiones de gran impacto social. De hecho, la mayoría de los ciudadanos requerirán finalmente en su vida un ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Aproximadamente la tercera parte de ellos requiere ventilación mecánica, de los que más de dos tercios tienen insuficiencia respiratoria aguda como diagnóstico en el ingreso. Las causas comunes de insuficiencia respiratoria aguda son los estados denominados lesión pulmonar aguda (ALI) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS). El impacto social y económico de ALI y ARDS está documentado por la alta tasa de mortalidad asociada (aproximadamente del 50%), así como por las importantes secuelas de estos pacientes, que a menudo requieren tratamiento de rehabilitación prolongado. Esta alta mortalidad es comparable a la mortalidad de otros estados tales como infarto de miocardio agudo, cáncer o septicemia. Sin embargo, la financiación procedente de organismos públicos o privados en esta área está lejos de ser suficiente. Esta paradoja implica un enorme problema social y económico, dada la gravedad de la enfermedad, y el elevado coste del tratamiento, la rehabilitación y la pérdida de trabajo. La investigación insuficiente en este campo no ayudará a resolver estos problemas nacionales. Específicamente, el presente programa corporativo de investigación (PCI) está diseñado para ayudar a resolver el problema clínico y social del diagnóstico temprano y el tratamiento de ALI.

En este proyecto de investigación participarán diferentes grupos de excelencia científica, colaborando para lograr un objetivo común: **cómo diagnosticar antes y tratar mejor a pacientes con ALI y ARDS con el fin de disminuir su alta morbimortalidad**. Las cuestiones de la investigación incluyen: (a) ¿hay un biomarcador de diagnóstico específico?; (b) ¿cuáles son las rutas de señalización intracelular implicadas en el desarrollo y la reparación de ALI?; (c) ¿cuáles son las potenciales dianas terapéuticas basándose en las rutas implicadas relevantes para patogenia?; (d) ¿pueden definirse subgrupos de pacientes específicos que podrían beneficiarse de enfoques terapéuticos novedosos que surgirán a lo largo de los próximos 5 años?

Los diferentes grupos de investigación colaborarán con un enfoque de biología de sistemas integrados. Se recogerán muestras biológicas de los pacientes con ALI y ARDS participantes (es decir, suero, fluido de BAL, etc.) para su uso en investigaciones futuras. Estas muestras se almacenarán en y se gestionarán por la Plataforma Biobanco de CIBERES.

El PCI está construido sobre un número limitado de WP, definidos para orquestar de una manera eficaz las diferentes áreas de investigación, dirigidos al objetivo común del diagnóstico y el tratamiento de ALI/ARDS.



## Metas y objetivos

- 1. Identificar genes/procesos que están desregulados en modelos preclínicos de ALI (evaluados por genómica funcional), o que constituyen resultados en estudios de asociación en todo el genoma que están realizándose.** Examinar si las variantes genéticas de estos genes están asociadas con el desarrollo y el desenlace (mortalidad o protección) de lesión pulmonar aguda (ALI) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS). Encontrar nuevos genes enigmáticos que puedan explicar la diversidad de presentación clínica de ALI/ARDS, la respuesta al tratamiento médico actual y la predisposición genética del individuo.
- 2. Descubrir biomarcadores de ALI** entre las tres familias más relevantes de marcadores (es decir, marcadores de inflamación-citocinas, relacionados con células endoteliales y derivados de células epiteliales). Determinar la utilidad de MRS y MS como biomarcadores de ALI. Validar compuestos orgánicos volátiles en fluido de vías respiratorias y muestras de respiración exhalada recogidas mediante medios no invasivos o mínimamente invasivos como biomarcadores de ALI/ARDS. Determinar biomarcadores específicos para la detección temprana de alteraciones en la función del SNC en ALI/ARDS a nivel local del cerebro (alteraciones en la arquitectura tisular y mapeo de marcadores biológicos relacionados con activación neuronal de genes tempranos, apoptosis e inflamación); y definir su correlación con biomarcadores sistémicos.
- 3. Demostrar un papel clave de la activación del receptor TLR/NLR en la patogénesis de ALI.** Estos efectos se estudiarán en modelos animales de ALI y en suero de pacientes con ALI, así como en diferentes tipos celulares y en modelo de pulmón perfundido ventilado aislado.
- 4. Definir la relación de asincronismos con desenlaces clínicamente relevantes en pacientes con ALI,** con el fin de definir dianas terapéuticas basándose en el tratamiento con ventilación y definir estrategias de tratamiento con ventilación.
- 5. Explorar los mecanismos de reparación pulmonar que se inician inmediatamente tras el ataque** que conduce a ALI/ARDS (es decir septicemia, VILI). Estudiar las interacciones entre factores de inicio, elementos pulmonares estructurales y rutas de señalización que están implicados en la reparación pulmonar.  
  
Definir los factores bioquímicos que determinan cambios en la función y la estructura de surfactante en un modelo de rata de ALI. Definir los mecanismos de la reparación alveolar, por medio de células madre, en estructuras de soporte pulmonar descellularizadas y en un modelo de pulmón en un chip. Usar células madre de adulto en el tratamiento.
- 6. Difundir el conocimiento y la evidencia proporcionando nuevas ideas y formándose sobre los mecanismos de la lesión pulmonar aguda y sobre la reparación pulmonar.**

## Principales resultados del PCI 2013

### Publicaciones:

- SUN A, MA SF, WADE MS, ACOSTA-HERRERA M, VILLAR J, PINO-YANES M, ZHOU T, LLIU B, BELVITCH P, Moitra J Functional promoter variants in sphingosina 1 fosfate receptor 3 associate with susceptibility to sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;305: L467-77.
- THILLE A W, ESTEBAN A, FERNÁNDEZ-SEGOVIANO P, RODRÍGUEZ JM, ARAMBURU JA, VARGAS-ERRAZURIZ A, MARTÍN-PELLICER A, LORENTE JA, FRUTOS-VIVAR F. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a protective cohort study of clinical autopsies. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1: 395-401.
- PUIG F, FUSTER G, ADDA M, BLANCH L, FARRE R, NAVAJAS D, ARTIGAS A. Barrier-protective effects of activated protein C in human alveolar epithelial cells. *Plos One* 2013;8:e56965.
- MARIA J RIBEIRO, JOANA F SACRAMENTO, CONSTANCIO GONZÁLEZ, MARIA P GUARINO , EMILIA C MONTEIRO AND SILVIA V CONDE. Carotid body denervation prevents the development of insulin resistance and hypertension induced by hypercaloric diets. *Diabetes* 2013;62: 2905-2916.

### Patente:

- Jesús Ruíz Cabello. Nano-partículas recubiertas de gelatina. Solicitud PCT/ES2013/070462. Fecha solicitud 3/7/2013.



## Asma

**Coordinadora**

Dra. M<sup>a</sup> Victoria Del Pozo

### **MECANISMOS SUBYACENTES A LA GÉNESIS Y LA EVOLUCIÓN DEL ASMA**

El asma representa un problema de salud principal en todo el mundo. Ha habido un aumento epidémico en la prevalencia global de asma en las últimas décadas, estimándose 300 millones de personas afectadas en todo el mundo. Esto es particularmente relevante en el mundo industrializado desarrollado, que ha observado un aumento tremendo en la prevalencia de asma a lo largo de los últimos 50 años. El asma afecta actualmente al 8-12% de la población en el mundo desarrollado. Se reconoce que los pacientes afectados por esta enfermedad tienen una calidad de vida inferior, productividad laboral y asistencia escolar reducidas y comorbilidades asociadas. Y, aparte del padecimiento individual, debido a su carácter potencialmente mortal de curso crónico, estas enfermedades presentan un alto coste socioeconómico.

El asma se comporta como un espectro de trastornos iniciados en diferentes fases a lo largo de la vida con una variedad de factores medioambientales que interactúan con un trasfondo genético susceptible. En su forma más simple, el asma se divide en los subtipos alérgico (extrínseco) y no alérgico (intrínseco), pero incluso dentro de cada una de estas 2 amplias categorías, existe una heterogeneidad considerable con respecto a los mecanismos subyacentes, a las manifestaciones clínicas y fisiológicas, a la respuesta al tratamiento y a la historia natural. La mayor parte del asma está asociado con reclutamiento de células dirigido por linfocitos T de tipo TH2 y liberación de mediadores que implica mastocitos, eosinófilos, basófilos y macrófagos que contribuyen a las respuestas inflamatorias crónicas, subagudas y agudas.

Durante las últimas tres décadas, una comprensión mejorada de la patofisiología subyacente al asma ha conducido a los médicos a cambiar su enfoque de gestión de los ataques agudos para lograr el control del asma.

El asma grave representa sólo el 10% de los pacientes con asma, pero representa una parte considerable de los costes de atención sanitaria asociados con la enfermedad. Los pacientes con asma grave se caracterizan por una mala calidad de vida, frecuentes hospitalizaciones y alto riesgo de efectos secundarios sistémicos graves que resultan de la terapia con glucocorticoides orales y/o altas dosis de glucocorticoides inhalados. En conjunto, estas características confieren un papel relevante a este grupo de pacientes cuando se llega a diseñar un programa de investigación dirigido a lograr un mejor control de una enfermedad que afecta a un número de pacientes cada vez mayor.

**Las necesidades insatisfechas en el asma son:** Las causas del aumento epidémico en el asma; susceptibilidad genética; la interacción entendida de manera marginal entre factores medioambientales y el sistema inmunitario; mejor subclasificación del asma: fenotipos; nuevos agentes que actúan sobre rutas específicas en patogenia para el uso como nuevos enfoques terapéuticos; mejores modelos preclínicos para la inves-

tigación de traslación; mejores enfoques en diagnóstico y predicción de respuestas al tratamiento y la monitorización de la eficacia terapéutica; mejores herramientas para analizar los datos complejos obtenidos; nuevos y mejores biomarcadores.

En nuestro proyecto de PCI se enfocará el asma como una investigación transdisciplinar con experiencia de investigadores clínicos, epidemiológicos y biológicos para generar nuevas opciones terapéuticas basándose en un mejor diagnóstico.

**En nuestro enfoque de integración se enfocarán factores inmunológicos, genéticos y medioambientales que conducen a los complejos fenotipos del asma con el fin de identificar, describir y validar redes inmunológicas y moleculares implicadas en la génesis y la evolución del asma.** Para lograr nuestras metas proponemos estudiar de manera retrospectiva y prospectiva dos cohortes bien definidas.

## Metas y objetivos

En nuestro proyecto centraremos nuestros intereses en los siguientes problemas:

- Mecanismos que subyacen a la génesis y la evolución del asma.
- Caracterización de los fenotipos del asma.
- Caracterización de la gravedad del asma e identificación de los factores que están implicados en la gravedad del asma.
- Nuevas terapias para el asma.
- Identificar rutas y biomarcadores novedosos que puedan traducirse en dianas para las estrategias terapéuticas.
- Generar y diseminar la experiencia y los conocimientos obtenidos del consorcio para transferir información a la comunidad científica y a la sociedad.

## Principales resultados del PCI 2013

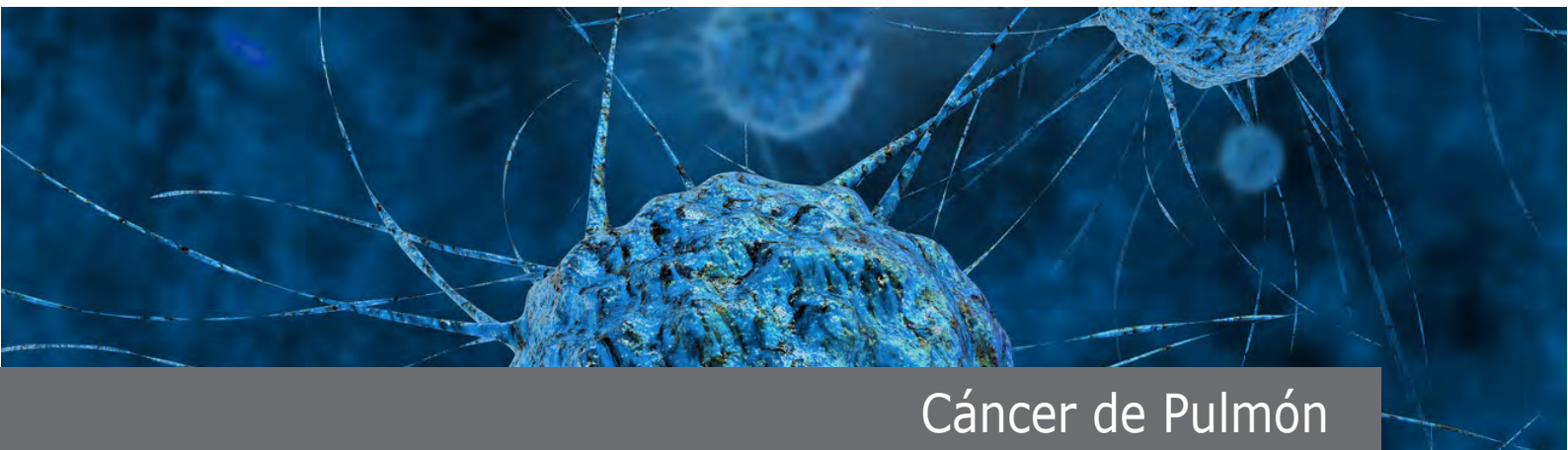
### Publicaciones:

- CASTILLO C, LARA B, CRUZ MJ, MUÑOZ X. Protein identification of two allergens of *Boletus edulis* causing occupational asthma. *Am J Respir Crit Care* 2013;187(10):1146-8.
- QUIRCE S, MUÑOZ X, URRUTIA I, PÉREZ-CAMO I, SABADELL C, DOMÍNGUEZ-ORTEGA J, BARRANCO P, PLAZA V. Changes in the asthma control test score with work-related asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(4):284-5.
- DE LLANO LP, VENNERRA M DEL C, ÁLVAREZ FJ, MEDINA JF, BORDERIAS L, PELLICER C, GONZÁLEZ H, GULLON JA, MARTÍNEZ-MORAGON E, SABADELL C, ZAMARRO PICADO C, MUÑOZ X. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a spanish multicenter registry. *J Asthma*. 2013;50(3):296-301.
- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ I, ROCA O, MASCLANS JR, MORENO R, SALCEDO MT, BAEKELANDT V, CRUZ MJ, RELLO J, ARAN JM. Human Mesenchymal Stem Cells Overexpressing the IL-33 Antagonist sST2 Attenuate Endotoxin-Induced Acute Lung injury. *Respir Cell Mol Biol* 2013;49(4):552-62.
- BERNSTEIN DI, KASHON M, LUMMUS ZL, JOHNSON VJ, FLUHARTY K, GAUTRIN D, MALO JL, CARTIER A, BOULET LP, SASTRE J, QUIRCE S, GERMOLEC D, TARLO MJ, MUÑOZ X, LUSTER MI, YUCESOY B. CTNNA3 (alpha-catenin) gene variants are associated with diisocyanate asthma, a replication study in a Caucasian worker population. *Toxicol Sci*. 2013;131(1):242-6.

### Guías clínicas:

- VAN KAMPEN V, DE BLAY F, FOLLETTI I, KOBIERSKI P, MOSCATO G, OLIVIERI M, QUIRCE S, SASTRE J, WALUSIAK-SKORUPA J, RAULF-HEIMSOTH M. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy*. Mayo de 2013;68(5):580-4.
- SIRACUSA A, DE BLAY F, FOLLETTI I, MOSCATO G, OLIVIERI M, QUIRCE S, RAULF-HEIMSOTH M, SASTRE J, TARLO SM, WALUSIAK-SKORUPA J, ZOCK JP. Asthma and exposure to cleaning products - a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy*. Diciembre de 2013;68(12):1532-45.
- CANONICA GW, ANSOTEGUI IJ, PAWANKAR R, SCHMID-GRENDELMEIER P, VAN HAGE M, BAENA-CAGNANI CE, MELIOLI G, NUNES C, PASSALACQUA G, ROSENWASSER L, SAMPSON H, SASTRE J, BOUSQUET J, ZUBERBIER T, ALLEN K, ASERO R, BOHLE B, COX L, DE BLAY F, EBISAWA M, MAXIMILIANO-GÓMEZ R, GONZÁLEZ-DIAZ S, HAAHTELA T, HOLGATE S, JAKOB T, LARCHÉ M, MATRICARDI PM, OPPENHEIMER J, POULSEN LK, RENZ HE, ROSÁRIO N, ROTHENBERG M, SANCHEZ-BORGES M, SCALA E, VALENTA R. A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 3 de octubre de 2013;6(1):17.





## Cáncer de Pulmón

**Coordinador**  
Dr. Eduard Monsó

### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE CÁNCER DE PULMÓN (LC) EN ESTADIO INICIAL

El LC es una enfermedad importante debido a su alta incidencia y gravedad, y al nivel de mortalidad asociada. A diferencia de la respuesta obtenida con otros tumores sólidos y pese al enorme esfuerzo de investigación, el pronóstico para el LC ha mejorado sólo ligeramente en las últimas décadas, con una supervivencia de 5 años menor del 15%.

La tipología del LC se define por criterios anatómo-patológicos que diferencian inicialmente el LC como carcinoma de células pequeñas y NSCLC, clasificándose este último adicionalmente como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes. En una proporción de casos de NSCLC, esta diferenciación no es posible, permaneciendo el carcinoma como no diferenciado. Pueden usarse marcadores inmunohistoquímicos para aclarar en parte la situación, pero la incertidumbre en la estimación del pronóstico y la respuesta al tratamiento es alta. La incorporación de marcadores moleculares de pronóstico, tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en células tumorales, que modula una respuesta terapéutica diferente cuando está presente una mutación, ha conducido a cambios significativos en los regímenes de tratamiento usados en NSCLC, que se han incorporado a las pautas clínicas.

La identificación temprana de la enfermedad favorece el uso de intervenciones terapéuticas asociadas con la supervivencia prolongada. El sistema TNM de estadificación según el grado de extensión del tumor primario (T), ganglios linfáticos (N) y metástasis (M) ha sido y es importante, pero es impreciso en relación con el pronóstico y la selección del tratamiento. El porcentaje de variación en la supervivencia con el modelo TNM es sólo del 30%, dependiendo el pronóstico de cada paciente de determinantes escasamente conocidos. De hecho, en pacientes que se considera que tienen LC en estadio inicial, apenas ha habido ninguna reducción a lo largo de los últimos 30 años en la mortalidad y la recidiva. En los casos que se han resecado y estadificado como I<sub>p</sub>, sin evidencia de metástasis en ganglios linfáticos o sistémicas en el nivel inicial, se observan tasas muy altas (35-50%) de mortalidad o recidiva durante el seguimiento. Además, pese a los beneficios observados con el uso de quimioterapia adyuvante a base de platino en casos de estadios avanzados, los datos disponibles no apoyan el uso de un tratamiento de este tipo en pacientes con cáncer en estadio IA y muestran resultados muy cuestionables en pacientes con cáncer en estadio IB. **Parece claro que la estadificación TNM basada en la extensión del tumor oculta en su aparente homogeneidad un nivel considerable de heterogeneidad biológica del tumor o relación tumor-huésped, que se pone de manifiesto en lo que se refiere al pronóstico y la predicción.**

La inclusión de nuevas variables moleculares predictivas para la estadificación del LC podría ser un enfoque prometedor para mejorar el establecimiento del pronóstico y la predicción de la respuesta al tratamiento, además y de manera complementaria a TNM;

un enfoque de este tipo podría incorporarse fácilmente en las pautas de la práctica clínica y podría permitir que se definieran terapias alternativas más allá de las que están actualmente en uso. Numerosos estudios han abordado este problema, con resultados inconcluyentes o contradictorios. La causa reside en la complejidad y la dificultad del problema que está estudiándose, los métodos usados, estudios con objetivos científicos muy específicos, series de casos pequeñas y resultados no validados en cohortes externas, independientes.

El proyecto de SP-LC dentro del PCI de CIBERES tiene como meta producir conocimiento válido y útil a partir de objetivos científicos específicos, evitando los problemas metodológicos que han puesto en tela de juicio los resultados de los estudios anteriores. El PCI también propone, además de usar la cohorte de GCCP-II-IASLC, generar una cohorte de CIBERES, una serie de casos de pacientes diagnosticados con LC del linaje celular de adenocarcinoma o escamoso, y estadificados tras la resección como I/IIp. Las muestras incluirán tejido tumoral, tejido pulmonar no tumoral, ganglios linfáticos y sangre periférica, aparte de la recogida de características clinicopatológicas del paciente en el momento del tratamiento y siguiendo la evolución de los pacientes incluidos en la cohorte prospectiva a los dos y cinco años tras el tratamiento, con información sobre el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia. Esto implicará sólo aquellos hospitales con unidad de cirugía torácica y asociados con SEPAR (N = 53).

SP-LC de CIBERES tiene como meta crear una cohorte de pacientes diagnosticados con LC mediante examen con LR-CT. Se generará una cohorte de EPOC inicial en el proyecto estratégico de CIBERES sobre EPOC. El objetivo de este trabajo es caracterizar clínica y molecularmente pacientes con LC en esta cohorte, establecer relaciones entre LC y EPOC, y verificar las variables moleculares que diferencian los casos identificados examinando casos diagnosticados en la práctica clínica.

## Metas y objetivos

### **1. Identificar un conjunto de variables clínico-moleculares que mejoran la capacidad predictiva y de pronóstico de la estadificación TNM en LC.**

El análisis de variables biológicas y moleculares que tienen valor de pronóstico y/o predictivo con respecto a la respuesta terapéutica, independientemente de la estadificación TNM, en muestras tumorales, tejido pulmonar, ganglios linfáticos y sangre periférica incluirá:

- a) Epigenética, según el patrón de metilación de genes elegidos.
- b) Inmunohistoquímica, determinando alteraciones del estroma.
- c) Análisis de inflamación y estrés oxidativo, midiendo niveles de biomarcadores en tejido tumoral y sangre.

### **2. Validar en una población de fumadores con EPOC las técnicas de examen desarrolladas para la población general, y validar en la población inicial las variables clínico-moleculares de pronóstico y predictivas.**

Las metas específicas para esta población son:

2.1 Crear una metodología de examen de alto rendimiento, rentable, para el LC de estadios I/IIp.

2.2 Identificar variables biológicas y moleculares con potencial valor pronóstico y/o predictivo independientemente de TNM patológico, en muestras de tejido tumoral, tejido de pulmón no tumoral, ganglios linfáticos y sangre periférica de pacientes con NSCLC de tipo escamoso/adenocarcinoma, identificadas por un programa de examen.

2.3 Identificar variables biológicas asociadas con el diagnóstico temprano de NSCLC mediante examen (cohorte de EPOC inicial), en comparación con el diagnóstico clínico de atención habitual (cohortes de GCCP-II-IASLC y CIBERES).

2.4. Estudiar la potencial correlación entre la actividad de las variables moleculares para EPOC y LC.

## Principales resultados del PCI 2013

El Programa ha conseguido crear un biobanco de tejido tumoral de los pacientes incluidos en la Cohorte de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) y en seguimiento hasta 2016, dotado de más de 250 muestras, disponibles para análisis de marcadores biológicos con potencial capacidad pronóstica. La información clínica basal de los pacientes incluidos en esta Cohorte habitantes de nuestro territorio ha sido publicada por investigadores de CIBERES participantes en el Programa (Sanchez de Cos J. Arch Bronconeumol [Barc] 2013) en 2013. En línea de identificación de marcadores con potencial capacidad pronóstica en el paciente con cáncer de pulmón en estadios iniciales, genéticos, epigenéticos y proteómicos, los investigadores de CIBERES participantes en el Programa han validado en muestras biológicas de pacientes con factores de riesgo para cáncer de pulmón y afectos de esta enfermedad, procedentes de series clínicas, los niveles de marcadores de estrés oxidativo en secreciones bronquiales y en sangre periférica por ELISA e inmunoblotting. Los niveles de carbonilación, aductos de proteína MDA, antioxidantes, TNF- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , TGF- $\beta$  y VEGF en secreciones bronquiales; y los niveles de superóxido, DNA dañado, TNF- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , VEGF y neutrófilos en sangre se han mostrado elevados en los pacientes con cáncer de pulmón, lo que justifica el estudio de su significado pronóstico en la enfermedad (Barreiro E. Free Radical Biology y Medicine 2013). Los investigadores participantes en el Programa también han examinado la respuesta inmune periférica en pacientes en riesgo de cáncer de pulmón por tabaquismo y EPOC, centrando la atención en el catabolismo de la L-arginina, y objetivando que las células supresoras mieloides (MDSCs) circulantes se activan en fumadores, y persisten activadas después del abandono del tabaco en el paciente con EPOC. Este análisis ha concluido que el tabaquismo modula las MDSCs circulantes, y que esta alteración persiste en los pacientes con EPOC que dejan de fumar, y ha permitido objetivar un efecto de la exposición al tabaco con potencial significado clínico (Schrimini Resp Med 2013). En lo que hace a la epigenética, se ha observado que la metilación de p16, objetivada en muestras obtenidas de manera no invasiva de ganglios mediastínicos, es un predictor de enfermedad avanzada, y por tanto, tiene valor pronóstico, con la ventaja de poder ser examinado en muestras no quirúrgicas (Millares, European Respiratory Society Congress).

### Publicaciones:

- BARREIRO E, FERMOSELLE C, MATEU-JIMÉNEZ M, SÁNCHEZ-FONT A, PIJUAN L, GEA J, CURULL V, Oxidative stress and inflammation in the normal air way sand blood of patients with lung cancer and COPD Free Radical Biology and Medicine 65(2013) 859–871.
- SCRIMINI S, PONS J, AGUSTÍ A, SORIANO J, COSIO B, TORRECILLA J, NÚÑEZ B, CÓRDOVA R, IGLESIAS A, JAHN A, CRESPI C, SAULEDA J Diferenteial effects of smoking and COPD upon circulating myeloid derived suppressor cells Respiratory Medicine – Diciembre de 2013 (Vol. 107, Número 12, Páginas 1895-1903, DOI: 10.1016/j.rmed.2013.08.002).
- J. SÁNCHEZ DE COS ESCUÍN ET AL Registro del Grupo Cooperativo de Cáncer de Pulmón-II de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Estudio descriptivo Arch Bronconeumol. 2013;49(11):462–467.

## Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

**Coordinador**  
Dr. Borja G. Cosío

### **DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA EN EPOC: DESDE EL PACIENTE FRÁGIL HASTA EL ESTADIO INICIAL DE LA ENFERMEDAD**

Es necesario estudiar pacientes con EPOC inicial para comprender la **historia natural de la enfermedad y para el diseño de intervenciones terapéuticas con potencial para modificar su pronóstico**. EPOC es una enfermedad altamente prevalente que afecta a aproximadamente 44 millones de personas en Europa. A diferencia con otras causas principales de muerte, su prevalencia ha estado aumentando en las últimas tres décadas. Sin embargo, la historia natural de EPOC todavía se entiende escasamente, lo que limita las dianas para la intervención. La naturaleza heterogénea de EPOC ha conducido a la propuesta de que podría haber diferentes historias naturales con diferentes mecanismos patogénicos en EPOC. De hecho, el estudio ECLIPSE ha mostrado que esta pérdida acelerada de la función pulmonar no está presente en el 40% de los pacientes diagnosticados y tratados para EPOC. Hay muchas cuestiones sobre la historia natural de la enfermedad sin resolver, tales como el efecto del desarrollo del pulmón durante la infancia y la adolescencia en el riesgo futuro de padecer EPOC, la progresión o actividad de la enfermedad desde los estadios iniciales, el papel de la hiperrespuesta bronquial, el papel de la infección, entre otros. **La falta de un modelo animal fiable ha contribuido a mantener este problema. Además, se sabe poco sobre los estadios iniciales de EPOC debido a que la mayoría de los pacientes o bien nunca se han diagnosticado o bien se han diagnosticado a la edad de sesenta años** cuando ya tienen enfermedad de moderada a grave. Además, el diagnóstico de EPOC está asociado con una peor calidad de vida y un mayor uso de recursos sanitarios.

**Existe la necesidad de biomarcadores de progresión de enfermedad** incluso en modelos animales. Se han realizado varios intentos en la última década por obtener biomarcadores adecuados de EPOC y sus diferentes estados asociados. Sin embargo, sólo se ha logrado un enfoque general para este objetivo, realmente sin aplicabilidad clínica amplia. El hecho de que sólo se haya explorado un número limitado de moléculas hasta ahora, especialmente en el área de la actividad inflamatoria, puede explicar tal deficiencia. Pese a estas consideraciones, todavía hay nuevas posibilidades interesantes tales como las relativas a la lesión pulmonar, y la estructura y el metabolismo de tejidos vasculares y musculares, entre otros. Por tanto, es necesario identificar marcadores biológicos de progresión y de la mayor importancia para definir y validar el concepto de actividad patológica en EPOC.

**Se desconoce el papel de los empeoramientos de EPOC y la infección de las vías respiratorias en la actividad patológica.**

Los empeoramientos de EPOC son acontecimientos intermitentes que se producen



en el transcurso de esta enfermedad. Aceleran la progresión de la enfermedad, reducen la calidad de vida relacionada con la salud y están asociados con mortalidad significativa, lo que puede traducirse en actividad patológica. Se desconoce el papel del tratamiento sobre la actividad patológica. Una auditoría europea reciente mostró que la prestación de atención basándose en las diferencias de recursos revelaba una enorme desigualdad de atención por toda Europa. Como consecuencia, el desenlace de EPOC en lo que se refiere a la tasa de nuevos ingresos y mortalidad en el plazo de 90 días es alarmante y se han identificado varios factores. Para el estudio, se requieren cohortes de pacientes frágiles en los que están presentes estos factores.

La infección y colonización del árbol traqueobronquial pueden estar relacionadas con la actividad biológica de la enfermedad. Una fuerte evidencia implica la infección bacteriana en el transcurso y la patogenia de EPOC: (I) se han notificado cambios en la microbiota respiratoria de pacientes con EPOC en comparación con individuos sanos; (II) la infección crónica y recurrente está asociada con bronquitis crónica, con aumento del riesgo de empeoramiento y con pérdida acelerada de la función pulmonar, lo que puede traducirse en actividad.; (III) el empeoramiento de la infección en EPOC es una causa frecuente de muerte.

En este contexto, lanzamos la hipótesis de que **EPOC tiene niveles diferentes de actividad que conducen a historias naturales diferentes de la enfermedad**, oscilando entre el paciente asintomático con función pulmonar conservada a lo largo del tiempo con pocos o ningún empeoramiento y el paciente sintomático frágil con pérdida acelerada de la función pulmonar y empeoramientos frecuentes. Los pacientes más frágiles mostrarán los marcadores de actividad de EPOC más destacados que pueden aplicarse más tarde a una corte de pacientes con EPOC inicial con el fin de predecir el tipo de progresión. Los marcadores de actividad pueden identificarse en los dominios clínico, de biopatología, microbiología y de obtención de imágenes.

## Metas y objetivos

La principal meta de este proyecto es demostrar y definir apropiadamente el concepto de actividad biológica en EPOC como el mecanismo subyacente que conduce a la evolución diferencial de la enfermedad, oscilando entre la baja actividad con poco impacto y poca progresión de la enfermedad y la alta actividad con alto impacto y rápida progresión. Como punto de partida, se supone que los pacientes frágiles con enfermedad más grave son aquellos en los que la enfermedad es o ha sido más activa. Por este motivo, este proyecto planea explorar el concepto de actividad en una población con EPOC frágil desde el punto de vista clínico, microbiológico y experimental como primera etapa, y posteriormente aplicar la información obtenida a partir de ellos en una población en los estadios iniciales de la enfermedad. Estudios mecanísticos en modelos animales de EPOC inicial, en casos frágiles e infección microbiana ayudarán a demostrar la hipótesis generada a partir de los estudios clínicos. Para lograr este objetivo general, se perseguirán los siguientes objetivos específicos:

- 1- Validar los criterios de fragilidad en relación con el pronóstico y evaluar el impacto** de diferentes enfoques de atención sanitaria para la gestión de la actividad patológica generando una cohorte de EPOC frágil.
- 2- Analizar marcadores de actividad clínicos, de obtención de imágenes y biológicos** como determinantes de la progresión y la gravedad de la enfermedad en pacientes con EPOC frágiles.



- 3- Identificar **patrones o cambios de microbiología** dentro del organismo patógeno o el huésped asociado con progresión de la enfermedad en pacientes con EPOC frágiles.
- 4- **Investigar potenciales marcadores de actividad en modelos animales.**
- 5.- Integrar los marcadores de actividad identificados anteriormente en pacientes frágiles en una cohorte de pacientes con EPOC inicial con el fin de **identificar los pacientes con enfermedad más activa y progresión más rápida.**

## Principales resultados del PCI 2013

### Publicaciones:

- AGUSTÍ A, BARBERÀ JA, WOUTERS EF, PEINADO VI, JEFFERY PK. Lungs, bone marrow, and adipose tissue. A network approach to the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de diciembre de 2013;188(12):1396-406.
- AGUSTÍ A, HURD S, JONES P, FABBRI LM, MARTINEZ F, VOGELMEIER C, VESTBO J, RODRIGUEZ-ROISIN R. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J.* Noviembre de 2013;42(5):1391-401.
- SOGO A, MONTANYÀ J, MONSÓ E, BLANCH L, POMARES X, LUJÀN M. Effect of dynamic random leaks on the monitoring accuracy of home mechanical ventilators: a bench study. *BMC Pulm Med.* Diciembre de 2013 10;13:75.
- DOMENECH A, ARDANUY C, PALLARES R, GRAU I, SANTOS S, DE LA CAMPÀ AG, LIÑARES J. Some pneumococcal serotypes are more frequently associated with relapses of acute exacerbations in EPOC patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e59027. doi: 10.1371.
- BLANCO I, SANTOS S, GEA J, GÜELL R, TORRES F, GIMENO-SANTOS E, RODRIGUEZ DA, VILARÓ J, GÓMEZ B, ROCA J, BARBERÀ JA. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J.* Octubre de 2013;42(4):982-92.



## Nuevas Dianas Terapéuticas

### Coordinadores

Dra. Juncal Garmendia  
y Dr. José A. Melero

### INFECCIONES RESPIRATORIAS: DESDE LOS MECANISMOS HASTA LOS AGENTES TERAPÉUTICOS

La principal estrategia para luchar contra enfermedades infecciosas se ha centrado en seleccionar como diana enzimas de organismos patógenos con antibióticos. El rápido desarrollo de resistencia acorta la vida útil de un agente terapéutico, lo que conduce a un interés disminuido de la industria para desarrollar nuevos agentes porque el coste es prohibitivo en comparación con el potencial económico del fármaco. Además, hay una necesidad urgente de terapias antivirales específicas. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar agentes terapéuticos eficaces basándose en nuevas dianas/enfoques y desarrollar medidas profilácticas eficaces. De manera importante, el Plan Español de Investigación y el próximo plan europeo de investigación, Horizon 2020, consideran las infecciones respiratorias y el desarrollo de nuevas terapias como una prioridad de investigación.

El nuevo proyecto se basa en el conocimiento generado en el Programa de Investigación anterior. **Hace un esfuerzo importante por analizar el transcriptoma de macrófagos alveolares infectados con diferentes organismos patógenos.** El análisis de los datos está actualmente en marcha. Los interesantes resultados incluyen la inducción de respuestas antivirales por macrófagos infectados por bacterias y la activación del metabolismo lipídico en los macrófagos infectados, independientemente del organismo patógeno usado. Estos resultados abren nuevas vías de investigación para luchar contra las infecciones. Los esfuerzos en colaboración también han revelado nuevos mecanismos de interacción huésped-organismo patógeno y similitudes entre estrategias bacterianas y virales. Además, el programa ha establecido una plataforma de micromatriz para el estudio de interacciones glicano-organismo patógeno que conduce a la identificación de algunas galectinas que interactúan específicamente con algunos organismos patógenos. También estudiamos la modulación de surfactante pulmonar en la respuesta inflamatoria en células epiteliales de las vías respiratorias infectadas por el virus sincitial respiratorio y otros organismos patógenos.

El proyecto se divide en 6 grupos de trabajo. Se pretende que tres de ellos persigan objetivos ambiciosos en la vanguardia de la investigación en biología de infección. De manera importante, uno de estos WP tiene como meta capitalizar el conocimiento generado para desarrollar nuevas terapias. Por tanto, se han planeado los primeros estudios preclínicos.

#### Valor añadido

**Nuestro proyecto se centra en organismos patógenos respiratorios importantes con diferentes estrategias de infección.** Empleamos una línea celular

de macrófagos alveolares como denominador común en todas nuestras investigaciones, y nos centramos en dianas celulares comunes (reconocimiento mediado por receptores de reconocimiento de patrones, respuestas inflamatorias y respuestas de defensa inducidas por IFN) con el fin de revelar esquemas comunes y diferencias principales de estrategias de infección microbiana. Estos estudios permitirán el diseño de tratamientos terapéuticos adaptados al paciente. El proyecto proporciona la masa crítica requerida para llevar a cabo las actividades de investigación y desarrollo reuniendo científicos destacados de instituciones importantes en biología de infección en España. Nuestro trabajo produce sinergias basadas en:

- Experiencia distinta pero complementaria de participantes de las disciplinas de microbiología, inmunología y biología celular.
- Uso común de células deficientes, reactivos y plataformas establecidos.
- Líneas celulares indicadoras, ensayos y sistemas de lectura comunes desarrollados con diferentes organismos patógenos.

Los participantes trabajarán en relación de cooperación y apoyo. Todos los WP se establecen de tal forma que el éxito depende absolutamente la estrecha interacción y colaboración.

## Metas y objetivos

Con el fin de comprender mejor cómo estimulan, inhiben y manipulan los organismos patógenos las funciones de la célula huésped, analizaremos bacterias (*K. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificable, *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *S. aureus*) y virus (virus Influenza A, paramixovirus y virus sincitial respiratorio) especificados por diversas estrategias de infección. El análisis de las rutas seleccionadas como diana por los organismos patógenos puede revelar las estrategias usadas para socavar las respuestas inmunitarias y conducir a la identificación de los diversos talones de Aquiles de la defensa del huésped. Aunque los mecanismos inmunomoduladores usados por virus y bacterias pueden parecer ser bastante diferentes, los organismos patógenos tienen que superar las mismas defensas inmunitarias del huésped. Por tanto, no es sorprendente que pueda haber mecanismos compartidos. Por consiguiente, la identificación de un núcleo central de sistemas implicado en la defensa del huésped frente a varios organismos patógenos, que podría seleccionarse como diana para la manipulación terapéutica, es un objetivo importante de este proyecto.

Nuestra principal hipótesis es que hay una respuesta de huésped común a las infecciones asociada con la eliminación del organismo patógeno. A su vez, los organismos patógenos tratan de contrarrestar esta respuesta usando procesos conceptualmente similares pero físicamente distintos. Por otra parte, diferentes señales (mediadas por moléculas inmunitarias innatas y/o fármacos) pueden inclinar la balanza de esta respuesta, afectando de este modo al desenlace de la interacción huésped-organismo patógeno.

Los principales objetivos de nuestro Programa son:

1. Identificar **estrategias antiinmunitarias de diferentes organismos patógenos, centrándose en su capacidad para modular la expresión génica y por tanto la función celular a través de la manipulación de la respuesta inmunitaria innata.**
2. **Analizar la activación de receptores de reconocimiento de patrones tras la infección** haciendo hincapié en aquellos receptores que impulsan respuestas dependientes de IFN y que controlan las infecciones virales.

## Principales resultados del PCI 2013

3. Identificar **un conjunto de determinantes anti-infección dependientes de IFN que podrían ser comunes para virus y bacterias.**
4. **Evaluar el impacto de las moléculas del sistema inmunitario innato** (galectinas y surfactantes) sobre las interacciones huésped-organismo patógeno.
5. **Descubrir estrategias para evitar la muerte intracelular.**

Estudios *in vitro* (incluyendo biofilms) e *in vivo* (utilizando por vez primera embriones de pez cebra) han puesto en evidencia que modificaciones introducidas en la lisozima Cpl-7 de un fago de neumococo producen un incremento notable de su actividad letal, así como una ampliación de su espectro de acción a otras bacterias, tanto Gram-positivas como Gram-negativas.

- DÍEZ-MARTÍNEZ R. ET AL. Improving the letal effect of cpl-7, a pneumococcal phage lysozyme with broad bactericidal activity, by inverting the net charge of its cell wall-binding module. *Antimicrob Agents Chemother.* (2013) 57:5355-65.

*Klebsiella pneumoniae* subvierte la respuesta inflamatoria del huésped mediante la transactivación del receptor humano EGFR a través del reconocimiento del antígeno capsular por TLR4.

- FRANK CG ET AL., *Klebsiella pneumoniae* targets an EGF receptor-dependent pathway to subvert inflammation. *Cell Microbiol.* (2013) 15:1212-33.

*Mycobacterium tuberculosis* modula la apoptosis celular en beneficio propio para favorecer significativamente la propagación de la infección. Este aspecto es observado únicamente en cepas virulentas, y no en las cepas vacunales BCG y MTBVAC.

- AGUILO JI, ET AL. ESX-1-induced apoptosis is involved in cell-to-cell spread of *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Microbiol.* (2013) 15:1994-2005.

Las proteínas presentes en el fluido alveolar, SP-BN y SP-A, actúan de forma sinérgica, *in vitro* e *in vivo*, frente a varios patógenos bacterianos pulmonares. Ambas proteínas tienen efecto terapéutico *in vivo* una vez establecida la infección por *Klebsiella pneumoniae*, sugiriendo la posible utilización terapéutica de sus formas recombinantes.

El virus respiratorio sincitial (VRS) modula los procesos de ubiquitinación e ISGilación durante la infección, y provoca una disminución de la expresión del receptor humano de glucocorticoides GCa en epitelio bronquial diferenciado, sugiriendo que dicha infección puede favorecer el fenómeno de corticoresistencia.



## Neumonía

**Coordinador**  
Dr. Antoni Torres

### **INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL MULTIDISPLINAR EN INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO.**

La infección respiratoria aguda grave (SARI) es la causa global principal de la morbilidad a partir de enfermedades infecciosas. Bajo este término, **incluimos neumonía adquirida en la comunidad grave (sCAP) y otras infecciones adquiridas en la comunidad que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos.** La neumonía adquirida en la comunidad grave (sCAP) es una preocupación sanitaria principal actual. Pese a la introducción de agentes antibióticos (años 1950), el desenlace de sCAP ha mostrado poca mejoría en las últimas 3 décadas y permanece entre el 25% y 40% en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

**La neumonía adquirida en el hospital (HAP)** es actualmente la segunda infección nosocomial más importante y está asociada con alta morbilidad. La presencia de HAP aumenta la estancia en el hospital en un promedio de 7 a 9 días por paciente y se ha notificado que produce un coste en exceso de más de 40.000 dólares por paciente. La incidencia aumenta en hasta de 6 a 20 veces en pacientes con ventilación mecánica, y en este caso las llamamos infecciones respiratorias asociadas a respirador (VARI) tales como neumonía, traqueobronquitis y otras infecciones broncopulmonares.

En la actualidad, el énfasis en el campo de SARI y VARI debe hacerse en las medidas de prevención eficaces, las técnicas de diagnóstico rápidas y el tratamiento y las herramientas de gestión clínica adecuados. **Nuestro grupo pretende realizar actividades que nos permitirán comprender mejor la epidemiología actual, los patrones de atención y tratamiento, y los desenlaces de pacientes.** Además, planeamos emprender estudios para mejorar el diagnóstico de SARI/VARI (centrándonos en pruebas rápidas y usando biomarcadores como predictores selectivos de la infección respiratoria) y **en lo que se refiere al tratamiento priorizaremos optimizar la dosificación de los antibióticos usados actualmente para las infecciones respiratorias e investigar el valor de los biomarcadores para potenciar la terapia** en SARI/VARI así como encontrar nuevas dianas para *S. pneumoniae*. Puesto que las DNA topoisomerasas y las proteínas de unión a colina cumplen este requisito, constituyen dianas atractivas para el tratamiento de enfermedades neumocócicas. Además, hemos realizado un examen inicial de la Prestwick Chemical Library **encontrando seis resultados (sin incluir los antibióticos conocidos)** que parecen inhibir el crecimiento de *S. pneumoniae* a concentraciones submilimolares. Si se confirma la actividad antimicrobiana de todos estos compuestos, se someterían a prueba estos resultados usando estudios in vitro (planctónicos o biofilm) e in vivo (modelos animales de infección)



También planeamos **abordar organismos patógenos emergentes que producen infecciones respiratorias graves** o aquellos que parecen complicar comorbilidades respiratorias existentes, tales como *C. difficile*.

Finalmente, puesto que esto constituye un problema importante, queremos hacer hincapié principal sobre la prevención y la seguridad de los pacientes investigando paquetes de medidas en VARI.

## Metas y objetivos

Las principales metas de este programa son:

1. Estudiar el **riesgo y los factores pronósticos de infecciones respiratorias adquiridas en la UCI y adquiridas en la comunidad agudas en España, incluyendo biomarcadores y factores genéticos**
2. Estudiar el riesgo y **el pronóstico de infecciones respiratorias adquiridas en el hospital y adquiridas en la comunidad en pacientes no ingresados en la UCI en España, también incluyendo biomarcadores.**
3. Estudiar en profundidad la **etiología microbiana y las resistencias de todas las poblaciones mencionadas anteriormente.** En este objetivo incluiremos la investigación de **nuevas técnicas moleculares rápidas.**
4. Estudiar si la **implementación de programas y paquetes de formación** puede disminuir la incidencia de neumonía adquirida en el hospital dentro y fuera de la UCI.
5. Investigar la **mejor manera de tratar microorganismos multirresistentes.**
6. Investigar la **epidemiología, virulencia, respuesta inflamatoria y desenlaces clínicos de serotipos de *S. pneumoniae* que producen enfermedad invasiva antes y después de la introducción de la nueva vacuna PVC 13.**
7. Investigar nuevos **mecanismos de virulencia, resistencia y tratamiento de *S. pneumoniae*.**
8. Usar **nuestros modelos animales disponibles de neumonía grave (*P. aeruginosa*, *MR S. aureus* y *S. pneumoniae*)** para la investigación traslacional.
9. Desarrollar **nuevas directrices clínicas** para la gestión de la neumonía adquirida en la comunidad, la neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada a respirador.

## Principales resultados del PCI 2013

### Guías:

- Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. ANTONI TORRES\*, JOSÉ BARBERÁN, MIQUEL FALGUERA, ROSARIO MENÉNDEZ, JESÚS MOLINA, PEDRO OLAECHEA Y ALEJANDRO RODRÍGUEZ, en nombre del Grupo de la Guía Multidisciplinar para el Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad; 1,2 Med Clin (Barc). 2013;140(5):223.e1-223.e19.
- A care bundle approach for prevención of ventilator-associated pneumonia. RELLO J, AFONSO E, LISBOA T, RICART M, BALSERA B, ROVIRA A, VALLES J, DÍAZ E; Investigadores del proyecto FADO. Clin Microbiol Infect. Abril de 2013; 19(4):363-9.

**Publicaciones:**

- Intensive Care Med. Abril de 2013; 39(4):672-81. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. MARTIN-LOECHES I1, DEJA M, KOULENTI D, DIMOPOULOS G, MARSH B, TORRES A, NIEDERMAN MS, RELLO J; Investigadores del estudio EU-VAP.
- ROLO D, FENOLL A, FONTANALS D, LARROSA N, GIMÉNEZ M, GRAU I, PALLARÉS R, LIÑARES J, ARDANUY C; Serotype 5 Study Group. Serotype 5 pneumococci causing invasive pneumococcal disease outbreaks in Barcelona, Spain (1997 to 2011). J Clin Microbiol. 2013;51:3585-90.
- Characterization of recombinant fluoroquinolone-resistant pneumococcus-like isolates. BALSALOBRE L, ORTEGA M, DE LA CAMPA AG. Antimicrob Agents Chemother. Enero de 2013; 57(1):254-60.
- Insight into the composition of the intercellular matrix of Streptococcus pneumoniae biofilms. DOMENECH M, GARCÍA E, PRIETO A, MOSCOSO M. Environ Microbiol. Febero de 2013; 15(2):502-16.



## Fibrosis Pulmonar

**Coordinadora**  
Dra. María Molina

### PLASTICIDAD CELULAR Y MICROENTORNO EN LA FIBROSIS PULMONAR: BÚSQUEDA DE SU REGULACIÓN COMO TRATAMIENTO POTENCIAL

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la enfermedad pulmonar intersticial (ILD) más letal, sin ningún tratamiento eficaz y con una supervivencia media de 2-4 años desde el diagnóstico. El patrón definido histológico es la neumonía intersticial usual (UIP), caracterizada por la pérdida de estructuras epiteliales, fibrosis colagenizada intersticial, formación de panal de abejas microscópico y áreas focales de "focos de fibroblastos". **La hipótesis patogénica actual supone lesión epitelial y reparación de heridas afectada como la etiología de la fibrosis.** La causa inicial se desconoce, pero se ha encontrado que están asociados factores genéticos tales como mutaciones en genes de la telomerasa, que implican un recambio y envejecimiento celulares afectados. La IPF se caracteriza por un estroma reactivo que rodea las unidades epiteliales alveolares alteradas que presenta una acumulación espacial de fibroblastos y miofibroblastos. El desequilibrio entre el aumento de factores de crecimiento pro-fibróticos, tales como el factor de crecimiento transformante beta1 (TGF- $\beta$ 1), angiotensina-II (ANGII) o especies reactivas de oxígeno (ROS), y la disminución de mediadores anti-fibróticos tales como la prostaglandina-E2 (PGE-2), potencian la perpetuación del proceso. Pese a los avances en el conocimiento de la patogénesis fibrótica, la relación compleja y potencialmente relevante desde el punto de vista terapéutico y las interacciones entre las células contenidas y la ECM siguen entendiéndose poco.

#### Respuesta de regeneración celular al daño tisular.

La pérdida de neumocitos va seguida por un intento de regeneración tisular y liberación exagerada de señales moleculares que desencadenan proliferación y migración de fibroblastos. La activación aumentada de la señalización de la ruta Wnt en IPF está directamente relacionada con la actividad de miofibroblastos anómala y la transición epitelial-mesenquimatosa (EMT). Ha habido varios estudios de caracterización de la población de células madre en el pulmón, así como marcadores de EMT y MET y su implicación en el proceso fibrótico. Hasta ahora, sin embargo, no se han caracterizado LRSC de ningún origen en pulmones enfermos humanos. Por otra parte, en modelos animales, la introducción de MSC en los pulmones mejora la lesión inducida por bleomicina puesto que una subpoblación de BM-MSc proporciona protección frente a la lesión pulmonar. Estos datos **sugieren que diferentes subpoblaciones de MSC pueden modular significativamente el comienzo de una respuesta fibrogénica.**

### **Signos característicos intersticiales de la cicatrización de heridas alterada en IPF.**

La distorsión y endurecimiento tisulares progresivos en la fibrosis se han asociado con curación de heridas anómala. Por tanto, en condiciones fisiológicas normales, nuestro organismo puede reparar la lesión epitelial formando una estructura provisional generada por la disposición de proteínas de la ECM, la proliferación de fibroblastos y la activación transitoria de miofibroblastos. La finalización de la reparación de lesiones va seguida por la degradación de la ECM provisional y la apoptosis de miofibroblastos. En estados patológicos, algunos componentes glicoproteicos de la ECM permanecen aumentados, el colágeno I y III no se degradan; los miofibroblastos eluden la apoptosis y desarrollan mecanismos de reparación disfuncionales. Es probable que las contribuciones de las diferentes alteraciones del entorno durante la reparación disfuncional a la cicatriz tisular dependan de la enfermedad y el órgano particulares y en general sigue entendiéndose poco. Nuestro grupo ha demostrado recientemente niveles anormalmente altos de componentes de la ECM en pulmones con IPF que están implicados en la remodelación tisular (adhesión celular, migración de fibroblastos). Los miofibroblastos son células efectoras clave intersticiales en la fibrosis pulmonar que pueden derivarse de fibroblastos residentes que experimentan transformación de fibroblastos a miofibroblastos (FMT), transición epitelial-mesenquimatosa (EMT) alveolar, de células madre mesenquimatosas (MSCs) o incluso de células endoteliales (EnMT). La FMT se caracteriza por un aumento drástico en los componentes de la ECM en heridas incluyendo colágenos y glicoproteínas. El microentorno extracelular puede regular FMT y EMT. Basándose en estas observaciones **se está intentando especular que hay un bucle de realimentación positiva entre la célula y el microentorno dependiente extracelular**. Aunque la EnMT se ha estudiado menos, se ha incluido como una de las características del proceso celular diferentes en la remodelación de IPF asociada con hipertensión pulmonar (PH), junto con disfunción endotelial. La PH en IPF presagia un mal pronóstico

### **Modelo de cultivo celular 3D avanzado para el estudio de interacciones de células-proteínas del ECM**

Los enfoques tradicionales para estudiar IPF incluyen sistemas de cultivo 2D convencionales, que carecen de componentes esenciales del tejido original, y modelos animales que contienen toda la complejidad del tejido pero que carecen del comportamiento irreversible de IPF. Hay una amplia evidencia de que las células crecidas en cultivos 3D con componentes apropiados de la ECM conservan muchas de sus características fenotípicas, comportándose de ese modo de manera más parecida a sus condiciones in vivo. **Nuestro programa está trabajando en un modelo de cultivo 3D.**

1. Estudiar **el efecto de glicoproteínas sobre células mesenquimatosas y alveolares pulmonares humanas** (migración, metabolismo y diferenciación) y la regulación de su síntesis en fibro-miofibroblastos.
2. **Evaluar las diferencias en el comportamiento celular y los resultados experimentales dependiendo de las longitudes del telómero y las mutaciones génicas de la telomerasa.**
3. Identificar, **caracterizar y evaluar, in vitro, el estado funcional y la capacidad de regeneración/reparación de ambas hLRSC**, incluyendo hMSC de pulmón y BM-hMSC, de pacientes con IPF, en comparación con los obtenidos de sujetos con función pulmonar normal.

## **Metas y objetivos**

4. **Comparar en estas células, los factores liberados relacionados con rutas de señalización** que inducen características proliferativas y fibrogenéticas de células diana pulmonares.
5. Investigar **la remodelación de aquellas células estructurales vasculares de pacientes con IPF complicada con PH**, y su posible regulación a través de algunos inhibidores.
6. Estudiar el **sistema de acuaporinas en la fibrosis pulmonar** y su modulación dependiendo del tipo celular y de las condiciones de crecimiento del entorno.

## Principales resultados del PCI 2013

### Publicaciones:

- ALMUDÉVER P, MILARA J, DE DIEGO A, SERRANO-MOLLAR A, XAUBET A, PÉREZ-VIZCAINO F, COGOLLUDO A, CORTIJO J. Role of tetrahydrobiopterin in pulmonary vascular remodelling associated with pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2013;68(10):938-48.
- UHAL BD, DANG M, DANG V, LLATJOS R, CANO E, ABDUL-HAFEZ A, MARKEY J, PIASECKI CC, MOLINA-MOLINA M. *Eur Respir J*. 2013;42(1):198-210.
- GABASA M, ROYO D, MOLINA-MOLINA M, ROCA-FERRER J, PUJOLS L, PICADO C, XAUBET A, PEREDA J. Lung myofibroblasts are characterized by down-regulated cyclooxygenase-2 and its main metabolite, prostaglandin-E2. *PLoS One*. 2013;8(6):e65445.

### Guías Clínicas (2013)

- Guía Española para el diagnóstico y tratamiento de FPI:  
XAUBET A, ANCOCHEA J, BOLLO E, FERNÁNDEZ-FABRELLAS E, FRANQUET T, MOLINA-MOLINA M, MONTERO MA, SERRANO-MOLLAR A. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol*. Agosto de 2013; 49(8):343-53.

### Innovación:

- Solicitud de patente europea; EP14382007.



## Apnea del Sueño

### Coordinador

Dr. Josep M. Montserrat

### APNEA DEL SUEÑO. NUEVAS POBLACIONES DIANA

SAHS es un estado común que afecta al 4-6% de la población adulta y al 2% de los niños, mientras que más del 50% de la población anciana experimenta más de 10 acontecimientos por hora. Los episodios repetidos de obstrucción de las vías respiratorias superiores alteran la arquitectura del sueño, inducen episodios de hipoxia-normoxia, y activan el sistema simpático y desencadenan inflamación sistémica y disfunción endotelial. SAHS se asocia normalmente con somnolencia durante el día excesiva, ronquidos y apneas presenciadas. Se considera un factor de riesgo cardiovascular (hipertensión) ya que también induce desregulación metabólica. Se ha descrito una mortalidad incremental.

En este momento, **toda la situación de la investigación en apneas del sueño está a punto de cambiar de varias formas muy importantes**. De hecho, ya se han producido algunos cambios. Nuestros datos y los de otros grupos han proporcionado ahora una buena guía (o al menos básica) para la gestión de la mayoría de los pacientes con SAHS. No obstante, es necesario realizar nuevos trabajos en varias direcciones. La investigación futura debe abarcar nuevos mecanismos, estudios clínicos y enfoques tecnológicos, pero también estudios de transferencia al sistema sanitario para garantizar procedimientos rentables, así como transferencia a empresas para garantizar retornos sobre el capital de investigación. Actualmente, un retorno sobre el capital de investigación se considera un componente esencial de la productividad y el crecimiento de una empresa, así como lo son los procedimientos de Medicine 2.

Además, toda la investigación hasta la fecha se ha realizado en la población adulta, mientras que otras poblaciones casi se han ignorado. **La principal meta de nuestro nuevo programa es abordar este desequilibrio investigando poblaciones incluso más prevalentes de SAHS, tales como las asociadas con la edad (ancianos o niños), la obesidad tal como el síndrome de hipoventilación por obesidad, así como otras formas que acaban de salir a la luz, tales como SAHS relacionada con cáncer y enfermedad coronaria aguda relacionada con SAHS**. Todos estos temas podrían abrir nuevas y apasionantes vías de investigación.

La agencia estadounidense para Healthcare Research and Quality (AHRQ) (N.º 12-EHC031-EF febrero de 2012) publicó una lista de recomendaciones con respecto a necesidades de investigación futuras. En nuestro proyecto, abordamos muchas de estas cuestiones con algunas diferencias. **La investigación que hemos emprendido coincide con las recomendaciones de AHRQ especialmente aquéllas relacionadas con las necesidades de investigación futuras para el diagnóstico y el tratamiento de la apnea del sueño obstructiva (OSA)**. Estas recomenda-

ciones reflejan muy estrechamente, no sólo nuestra investigación pasada, sino también nuestra investigación actual en curso, así como la propuesta. **Este programa trata de combinar investigación básica y clínica, junto con aspectos rentables, traslacionales, de transferencia y tecnológicos para poder producir retorno sobre el capital de investigación así como para usar los procedimientos de Medicine 2.**

Cuestiones clave que es necesario abordar:

### 1. Diagnóstico

- Diferentes pruebas diagnósticas, subgrupos de población o pacientes con diferentes características.
- ¿Cómo están funcionando las pruebas en fases en el diagnóstico de la apnea del sueño? Papel de las nuevas tecnologías.
- Consecuencias e impacto a largo plazo en la gestión clínica.
- Estudios orientados a los aspectos clínicos y básicos para la mejor comprensión y la mejor gestión.
- Desarrollar redes con el fin de detectar mejor a los pacientes (familia y médicos, entre otros).

### 2. Tratamiento

- Efectos comparativos de los diferentes tratamientos de la apnea del sueño, dependiendo de las diferentes características (características personales del paciente, diferentes variables fisiológicas (SaO<sub>2</sub>), entre otras).
- Características del tratamiento previo de los pacientes y cumplimiento.
- Intervenciones para mejorar el cumplimiento en los diferentes tratamientos. Papel de la telemedicina.
- Desarrollar redes para mejorar la gestión y el control de la apnea del sueño y seguimiento (enfermeros, familia, médicos...).
- Tratamiento con CPAP de la apnea del sueño.

Las principales metas son las siguientes:

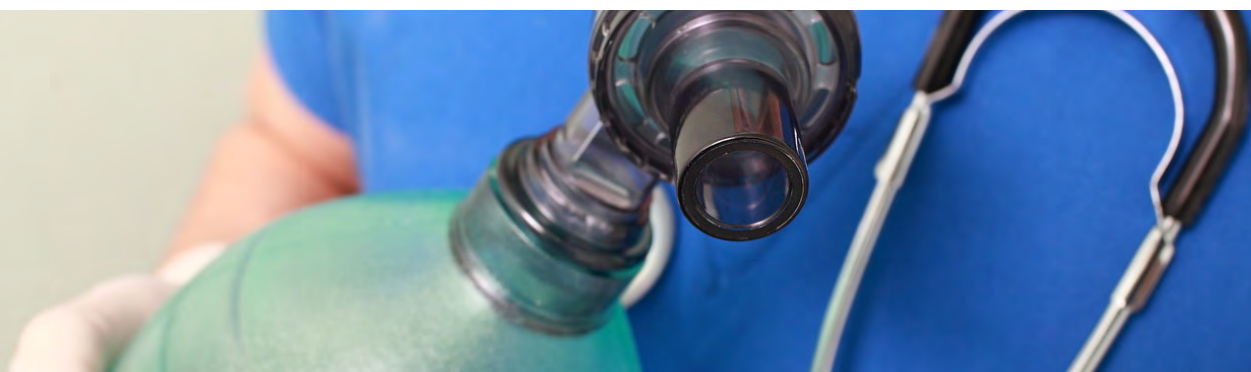
1. **Estudiar la gestión y el impacto de la apnea del sueño en las nuevas poblaciones diana mencionadas anteriormente;**
2. **Desarrollar nuevas tecnologías que van a aplicarse en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con SAHS,**
3. **Trabajar en los protocolos de transferencia, así como en nuevos protocolos clínicos rentables y**
4. **Comenzar a usar el sistema Medicine 2 para el trabajo.**

## Metas y objetivos

## Principales resultados del PCI 2013

### Publicaciones:

- ESQUINAS ET AL. (2013). Rationale and Methodology of the Impact of Continuous Positive Airway Pressure on Patients With ACS and Nonsleepy OSA: The ISAACC Trial. *Clinical cardiology*, 36(9), OI:10,1002/clc.22166.
- ALMENDROS I, MONTSERRAT JM, TORRES M, DALMASES M, CABAÑAS ML, CAMPOS-RODRÍGUEZ F, NAVAJAS D, FARRÉ R. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*, 186 (2013) 303– 307.
- CAMPOS-RODRÍGUEZ F, MARTÍNEZ-GARCÍA MA, MARTÍNEZ M, DURÁN-CANTOLLA J, DE LA PEÑA M, MASDEU MJ, GONZÁLEZ M, DEL CAMPO F, GALLEGO I, MARÍN JM, BARBE F, MONTSERRAT JM, FARRE R. Association between Obstructive Sleep Apnea and Cancer Incidence in a large multicenter Spanish Cohort. *Am J Respir Crit Med*, 2013; 187: 99-105.
- ALMENDROS I, WANG Y, BECKER L, LENNON FE, ZHENG J, COATS BR, SCHOENFELT KS, CARRERAS A, HAKIM F, ZHANG SX, FARRÉ R, GOZAL D. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor associated macrophages and tumor malignancy in a murine sleep apnea model. Submitted. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: 593-601.
- ISETTA V, LEÓN C, TORRES M, EMBID C, ROCA J, NAVAJAS D, FARRÉ R, MONTSERRAT. JM. Telemedicine-based approach for obstructive sleep apnea management: building evidence. *Interact J Med Res*. 9 de febrero de 2014; 3(1):e6. doi: 10.2196/ijmr.3060.



## Tuberculosis

**Coordinador**  
Dr. Vicente Ausina

### **NUEVA INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN SOBRE LA TUBERCULOSIS: INVESTIGACIÓN BÁSICA, PREVENCIÓN, RÉGIMENES FARMACOLÓGICOS Y DIAGNÓSTICO**

La tuberculosis (TB) es un problema de salud global principal. Cada año, hay aproximadamente nueve millones de casos nuevos de TB, y casi dos millones de muertes. Todos los países están afectados, pero el 85% de los casos se producen en África (30%) y Asia (55%), representando India y China solas el 35%. La TB está estrechamente conectada con el VIH. Las personas que viven con VIH representan más del 10% de los casos anuales de TB y es hasta 37 veces más probable que desarrollen TB que las personas que son negativas para el VIH.

Sin embargo, la TB, en la mayoría de los casos, es una enfermedad curable. Más del 90% de las personas con TB susceptible a fármacos puede curarse en seis meses usando combinaciones de fármacos de primera línea. El tratamiento de la TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) supone un reto mayor, requiriendo el uso de fármacos de segunda línea que son más costosos, producen más efectos secundarios graves y deben tomarse durante hasta dos años. Las tasas de curación para MDR-TB son menores, oscilando normalmente entre el 50% y el 70%

En 2006, la Stop TB Partnership lanzó el "Global Plan to Stop TB 2006-2015", una hoja de ruta para ampliar la prevención y el tratamiento, para la investigación y el desarrollo, y para la financiación. Para 2015, se espera que habrá: pruebas en el punto de atención que puedan usarse en centros sanitarios para diagnosticar la TB activa, diagnosticar la infección de TB latente y predecir el riesgo de progresión a enfermedad de TB, y detectar la resistencia a fármacos; un nuevo régimen de tratamiento de la TB de cuatro meses para pacientes con TB susceptible a fármacos; al menos un nuevo fármaco en el mercado para el tratamiento de la TB resistente a fármacos; un régimen más seguro, de eficacia más alta para el tratamiento de la infección de TB latente; cuatro nuevos candidatos a vacuna de la TB en ensayos clínicos de Fase III para la seguridad y la eficacia. Si no se realizan mejoras en el control de la TB, aproximadamente 10 millones de personas morirán de TB para 2015.

Este programa de investigación es el resultado de la evolución de versiones anteriores del Programa Corporativo de Investigación sobre la Tuberculosis desde que se estableció el consorcio CIBERES en 2006. **Algunos temas en el programa coinciden con los enumerados en "The Global Plan to Stop TB 2011-15".**

## Metas y objetivos

### 1. Investigación básica. Nuevos enfoques sobre la naturaleza de la infección de tuberculosis latente (LTBI) y su tratamiento en modelos experimentales.

LTBI afecta a una tercera parte de la humanidad, con falta de síntomas clínicos, en cuyo caso puede pasar desapercibida. Sin embargo, aproximadamente el 10% de estos casos se desarrollan dando lugar a enfermedad activa. **El principal problema es la falta de comprensión de los mecanismos subyacentes de la infección y la evolución de la enfermedad activa.** Pese a la teoría clásica para explicar el origen y la progresión de LTBI, los datos obtenidos en los últimos años generaron dudas científicas. Por otra parte, hasta la fecha, y pese a la existencia de modelos animales muy útiles para evaluar las diferentes características de los nuevos candidatos terapéuticos, **no se ha establecido la presencia de un modelo que pueda imitar fielmente la infección y la enfermedad en seres humanos.** Una excepción es quizá el modelo en cerdos, establecido por Cardona et al. Por tanto, la investigación basada en el desarrollo de modelos experimentales animales desempeña un papel cada vez más esencial en lo que se refiere a su importancia para traslación.

En CIBERES, los investigadores han estado trabajando en el campo de la investigación básica en la infección de tuberculosis latente desde 1997. Este trabajo se basa esencialmente en un esfuerzo por determinar sus mecanismos subyacentes y **se han desarrollado modelos experimentales animales novedosos que pueden imitar mejor la infección y su progresión dando lugar a enfermedad activa** con la idea de poder usarlos en la evaluación de nuevos candidatos de vacunas o fármacos desarrollados por otros grupos de investigación, con los que pueden establecerse redes de colaboración estables para facilitar la evolución de estos candidatos en el desarrollo clínico.

### 2. Diseño y evaluación de nuevos candidatos de vacunas contra la tuberculosis.

La vacuna de la tuberculosis BCG actual ofrece poca protección frente a las formas respiratorias de la tuberculosis, entre las que se encuentran las cepas resistentes a fármacos, así como la alta incidencia de SIDA en los países del tercer mundo y las dificultades en el seguimiento de programas de tratamiento, lo que hace necesaria una nueva vacuna eficaz para sustituir a la vacuna BCG actual.

Desde 1999, nuestros esfuerzos se han invertido en crear una nueva vacuna atenuada contra la tuberculosis, estudiando los conceptos de prueba y desarrollando esta nueva vacuna viva atenuada. Se ha creado una nueva vacuna atenuada basándose en la delección doble de los genes *phoP* y *fadD*, la **MTBVAC. La primera vacuna basada en M. tuberculosis atenuada que satisface los criterios de seguridad del "consenso de Ginebra"** para la entrada de nuevas vacunas contra la TB en los ensayos clínicos. Considerados juntos, la producción de GMP de MTBVAC liofilizada y la caracterización preclínica rigurosa desde el ratón hasta primates no humanos proporciona las bases para la entrada en ensayos clínicos primero en seres humanos.

### 3. Diseño y evaluación de nuevas estrategias terapéuticas contra la tuberculosis (resistencia, acción y descubrimiento de nuevos fármacos).

La terapia anti-tuberculosis constituye uno de los pilares fundamentales en la batalla contra esta enfermedad. El éxito del tratamiento puede verse comprometido cuando las cepas adquieren resistencia a cualquiera de los fármacos usados en el tratamiento. Entonces, el arsenal de fármacos activos contra esta enfermedad es extremadamente limitado. Además, diversos mecanismos de resistencia intrínseca a fármacos en *M. tuberculosis* podrían desempeñar un papel principal en favorecer la adquisición de mutaciones que confieren incluso mayores niveles de resistencia.

Basándose en estos hechos, **el descubrimiento de nuevos fármacos activos contra**



***M. tuberculosis* es una de las principales prioridades de la investigación de la tuberculosis a nivel mundial.** Se ha obtenido nueva información sobre la utilidad de inhibidores de eflujo como fármacos complementarios en la terapia de la tuberculosis.

#### **4. Diseño y evaluación de nuevos métodos diagnósticos y de epidemiología molecular en tuberculosis.**

El control eficaz de la TB se basa en la rápida detección de *M. tuberculosis*, seguido por la implementación de una terapia anti-tuberculosis adecuada. Como resultado de varios estudios epidemiológicos, se han identificado nuevos retos analíticos, para los que debe darse una respuesta. Principalmente, se requiere mayor velocidad para obtener los genotipos, identificar los acontecimientos de transmisión más tempranos y por tanto, facilitar la intervención. Asimismo, debe mejorarse la precisión en la identificación del entorno de transmisión. **Los investigadores de CIBERES han realizado importantes contribuciones en el diagnóstico de la infección de TB latente y la enfermedad de TB. Las técnicas moleculares** son herramientas esenciales para mejorar el control de la tuberculosis. Estas técnicas permiten diferenciar las cepas de orígenes clonales diferentes con mayor eficacia.

## **Principales resultados del PCI 2013**

### **Publicaciones:**

- Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated *M. tuberculosis*-based vaccine to enter clinical trials. ARBUÉS A, AGUILLO JI, GONZALO-ASENSIO J, MARINOVA D, URANGA S, PUENTES E, FERNÁNDEZ C, PARRA A, CARDONA PJ, VILAPLANA C, AUSINA V, WILLIAMS A, CLARK S, MÁLAGA W, GUILHOT C, GICQUEL B, MARTÍN C. *Vaccine*. 1 de octubre de 2013. Volumen: 31 Número: 42 Páginas: 4867-73.
- Analysis of mutations in streptomycin-resistant strains reveals a simple and reliable genetic marker for identification of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. VILLELLAS C, ARISTIMUÑO L, VITORIA MA, PRAT C, BLANCO S, GARCÍA DE VIEDMA D, DOMÍNGUEZ J, SAMPER S, AÍNSA JA. *Journal of clinical microbiology*. Julio de 2013. Volumen: 51 Número: 7 Páginas: 2124-30.
- Ibuprofen therapy resulted in significantly decreased tissue bacillary loads and increased survival in a new murine experimental model of active tuberculosis. VILAPLANA C, MARZO E, TAPIA G, DIAZ J, GARCÍA V, CARDONA PJ *The Journal of infectious diseases*. 15 de julio de 2013 Volumen: 208 Número: 2 Páginas: 199-202.

### **Spin-off**

- Creación de una spin-off (MANREMYC. Manresana de Microbiología SL) con vistas a la comercialización de un nuevo prebiótico que puede permitir acortar el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

### **Captación de fondos**

- Fondos conseguidos en el 2013 por el PCI de la UE y de agencias nacionales han sido 1.741.391€



The background features a dark blue color with a faint, repeating pattern of tree branches and leaves. Overlaid on this are several thin, white, concentric circles that are partially visible, framing the central text.

3

Internacionalización  
de la actividad  
CIBERES





## Internacionalización de la Actividad

Uno de los objetivos estratégicos del CIBERES durante 2013 fue continuar fomentando el proceso de internacionalización de su actividad en todos sus aspectos para aumentar la calidad de las actividades científicas y tecnológicas, la formación de recursos humanos, la proyección de los resultados y la consecución de mayores sinergias en el entramado internacional de la cooperación.

Así pues, durante 2013 CIBERES dio continuidad a su apuesta decidida por la internacionalización de su actividad científica considerando que los resultados de excelencia solo pueden obtenerse en colaboración con los mejores grupos internacionales.

El plan de internacionalización 2010-2013 fijaba para 2013 los siguientes objetivos:

- Participación y firma de acuerdos de colaboración con instituciones y sociedades científicas internacionales.
- Acreditación internacional de la plataforma Biobanco pulmonar.
- Incrementar el nº de investigadores que forman parte de los comités directivos de las redes, consorcios y asociaciones en las que se participa.
- Incrementar el nº de investigadores que han recibido premios y distinciones científicas internacionales.
- Incrementar el nº de investigadores nacionales en comités editoriales de revistas internacionales.
- Incrementar el nº de investigadores evaluadores de proyectos internacionales.

Con el ánimo de alcanzar estos objetivos, la internacionalización CIBERES durante 2013 se ha visto plasmada en las siguientes actividades:

- Publicación de artículos y guías clínicas en colaboración con grupos internacionales de investigación.
- Desarrollo de proyectos en colaboración con grupos internacionales.
- Presentación y financiación de proyectos en convocatorias competitivas de carácter internacional.
- Contratos con la industria internacional.
- Coordinación con agencias y oficinas nacionales e internacionales de promoción de la internacionalización de la investigación, entre otras:
  - Oficina de proyectos europeos del Instituto de salud Carlos III (OPE ISCiii).
  - Centro para el desarrollo tecnológico industrial (CDTI).
  - Innovative medicines initiative (IMI).

- Coordinación de proyectos internacionales.
- Promoción de la internacionalización entre los investigadores CIBERES.
- Formación del personal de gestión CIBERES en el ámbito de la internacionalización de la investigación.
- Otras actividades:
  - Conferencias de investigadores CIBERES en foros internacionales.
  - Pertenencia de los investigadores CIBERES al comité editorial o científico en revistas internacionales.
  - Pertenencia de los investigadores CIBERES al comité científico de asociaciones científicas internacionales.
  - Otras colaboraciones con grupos internacionales.
  - Captación de personal internacional.
  - Formación de personal propio en el exterior.
  - Evaluación de programas internacionales de financiación.

A pesar de los recortes presupuestarios producidos en relación a la I+D+i y su internacionalización, de manera general puede decirse que CIBERES mantuvo en 2013 los resultados y actividades de internacionalización en comparación con los años anteriores y alcanzó los objetivos propuestos para este periodo.

Sirva como ejemplo que, en lo relativo a a las publicaciones y proyectos, y como se destacaba en el apartado correspondiente, CIBERES mejoró su indicador de "Colaboración Internacional" que hace referencia a la producción científica de una institución producida en colaboración con instituciones extranjeras.

Además, se han continuado las actuaciones con las oficinas de proyectos internacionales tanto del Instituto de Salud Carlos III como del Centro de desarrollo tecnológico industrial (CDTI). Y se han desarrollado acciones conjuntas con estas entidades destinadas a la promoción de topics de interés para el CIBERES con el objetivo de incluirlos en las próximas convocatorias del programa Horizonte 2020.

Los gestores del CIBERES han participado durante 2013 en formación específica, fundamentalmente On-line sobre internacionalización promovida por la propia Comisión Europea a través de proyectos como Fit To Health o de otras instituciones como el Innovative Medicines Initiative (IMI)

Durante 2013 CIBERES ha continuado participando y coordinando los proyectos europeos aún en marcha en los que es socio y/o coordinador y se han presentado varias propuestas de proyectos para la última convocatoria de proyectos del VII Programa Marco. Se ha manteniendo el objetivo de incrementar la participación en proyectos internacionales y, además se ha tratado de hacerlo en la posición de coordinadores de proyectos. Se ha seguido con la prospección y difusión de todas aquellas convocatorias internacionales a las que pudieran concurrir los grupos de investigación propios.

En el marco de la planificación de la internacionalización del CIBERES, elemento de dimensión transversal, también deben tenerse en cuenta las actividades de Internacionalización que realizan las Plataformas en activo, como la Plataforma Biobanco Pulmonar (PBP), el desarrollo del proyecto europeo Initial Training Network Pulmonary Imaging Network (P-NET), Ref: 264864, del FPVII-PEOPLE-2010-ITN, financiado por la Unión Europea y coordinado por CIBERES en el marco del programa docente, así como las actividades de comunicación y difusión orientadas al objeto de favorecer la internacionalización de la actividad del CIBERES que se detallan en cada uno de los apartados correspondientes.







4

# Plataformas Transversales

de apoyo a la Investigación



## Plataforma Biobanco Pulmonar

Con objeto de facilitar la labor de investigación a sus grupos CIBERES dispone de diversas plataformas transversales de apoyo:

### **Biobanco Nacional en Red de Enfermedades Respiratorias**

La Plataforma Biobanco Pulmonar (PBP) se creó en 2009 para la promoción de la investigación en patologías respiratorias y relacionadas, mediante el suministro de muestras y datos a cualquier investigador (nacional o internacional) que lo solicite. Es una iniciativa impulsada por el Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Respiratorias (CIBERES) en el que participan 10 hospitales de 4 comunidades autónomas (Hospital U 12 de Octubre, Hospital U de Getafe, Fundación Jiménez Díaz Capió, Hospital Clínic, Hospital U Germans Trias i Pujol, Hospital U Bellvitge, Hospital del Mar, Hospital U de Tarragona Joan XXII, Consorcio Hospital General U de Valencia y el Hospital U Son Espases), coordinando su actividad en el Hospital Universitario Son Espases (Baleares).

#### **Coordinador**

Dr. Germán Peces-Barba

#### **Responsable**

Dra. Cristina Villena

#### **Misión**

Poner a disposición de cualquier investigador con un proyecto financiado, muestras biológicas humanas bien caracterizadas para promover la investigación traslacional en patologías respiratorias y relacionadas.

#### **Visión**

El trabajo en red de la PBP nace de la propia casuística de la entidad que la crea, fortaleciendo las colaboraciones multicéntricas y reforzando la participación a iniciativas estratégicas, para cubrir necesidades no resueltas e indispensables en proyectos corporativos nacionales e internacionales en red de alto nivel.

#### **Calidad**

Su funcionamiento está certificado por cumplir con los requisitos de la norma ISO 9001:2008, y su actividad registrada en el Registro Nacional de Biobancos - ISCIII (B.0000471), superando anualmente auditorías y evaluaciones externas.

#### **Estructura**

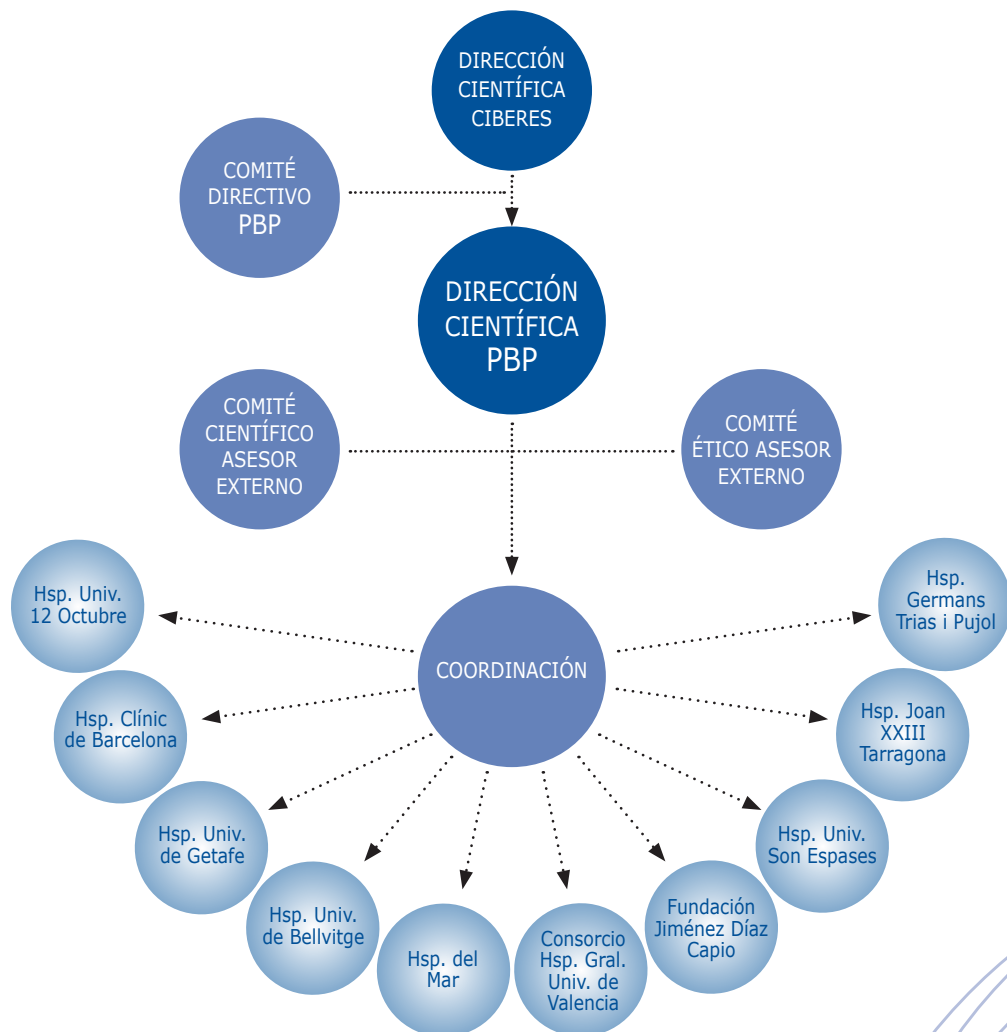
La PBP se ha organizado como un consorcio de entidades hospitalarias coordinadas por el CIBERES, para la organización, gestión y armonización de muestras bien caracterizadas clínicamente. Toda esta actividad ha sido consensuada y formalizada mediante acuerdos de colaboración con las entidades participantes. Además, se ha organizado todo el sistema de captación de muestras e información clínica mediante la creación

de grupos de trabajos en el seno de los hospitales participantes. Estos grupos de trabajo están constituidos por responsables de las áreas y servicios implicados para el correcto funcionamiento de la actividad, siendo también sus compromisos formalizados previamente. Las instituciones y personas responsables de la actividad se encuentran detalladas en

<http://biobancopulmonar.ciberes.org/index.php/es/redhospitales>.

Así, se encuentra constituida por una oficina de coordinación formada por 2 personas, un director científico, diez grupos de trabajo con 57 personas adscritas en los centros participantes, un comité directivo PBP, un comité ético asesor externo y un comité científico asesor externo.

Su organigrama es el siguiente:



El **comité directivo PBP** está constituido por miembros delegados de los hospitales participantes, gerencia del CIBERES, el director científico y la coordinación de la PBP. Su función es de asesoramiento al director científico, planificación y toma de decisiones que afectan al conjunto de la PBP.

El **comité científico asesor externo** es un órgano independiente, consultivo e interdisciplinario, cuyas funciones básicas son las de velar por la idoneidad y calidad científica en la utilización de muestras gestionadas por la PBP. Está formado por miembros expertos en las disciplinas implicadas sin vinculación a CIBERES.

## Servicios

- Suministro de muestras tisulares y hemoderivados con estrictos criterios de calidad (colecciones multicéntricas obtenidas y procesadas bajo los mismos procedimientos normalizados de trabajo, los mismos requisitos y con registro de tiempos de isquemia de las muestras tisulares) para estudios relacionados en patologías respiratorias.
- Suministro de datos clínicos consensuados y normalizados para estudios relacionados en patologías respiratorias.
- Suministro de imágenes (Tomografías Computarizadas) en archivos originales DICOM anonimizados para estudios relacionados en patologías respiratorias.
- Almacenamiento centralizado de colecciones de muestras.
- Gestión de envíos de muestras nacionales e internacionales.
- Creación de nuevas colecciones en estudios multicéntricos (gestión, coordinación y formación para la obtención, manipulación, conservación y envío de muestras armonizadas y normalizadas).
- Control, seguimiento y auditorias de las colecciones de muestras multicéntricas (tanto colecciones centralizadas como descentralizadas, para garantizar los requisitos de calidad exigidos, el cumplimiento de la normativa vigente y la satisfacción del cliente).
- Instauración de sistemas de gestión de calidad.
- Plataforma de registro de datos normalizados.
- Asesoramiento de aspectos ético-legales (creación, utilización y conservación de nuevas colecciones o de muestras retrospectivas al amparo de la normativa vigente).
- Asesoramiento científico-técnico para la creación y utilización de nuevas colecciones.
- Asesoramiento en materia de gestión y creación de biobancos.

## Inventario

El número de casos registrados en la PBP suman 1.618 donantes (tabla 1), de los que se han obtenido unas 37.000 muestras totales (tabla 2). Desde la puesta en marcha de la PBP, se reclutaba un promedio de 25 pacientes mensuales procedentes en su mayoría (cerca del 90%) de cirugías por cáncer de pulmón. Sin embargo, durante este 2013 se ha focalizado el reclutamiento en la obtención de pulmón sano y de pulmón patológico en los últimos estadios de la enfermedad. Así, se han incluido 10 pulmones sanos procedentes de donaciones de órganos de pacientes sanos y 36 explantes (15 EPOC severo, 14 Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa, 6 Hipertensión Pulmonar y 1 Bronquiectasias).

Centro hospitalario	Año						Nº Casos totales
	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	
Fundación Jiménez Díaz-Capio	6	9	5	25	1		46
Hospital 12 de Octubre	33	89	77	67	25	11	302
Hospital Clínico de Barcelona	8	27	41	42	15	1	134
Hospital de Bellvitge	28	19					47
Hospital de Getafe	18	17	8	16	20	13	92
Hospital de Tarragona Joan XXIII			10	53	37	7	107
Hospital del Mar	19	29	19	39	30	9	145
Hospital General de Valencia	36	28	26	28			118
Hospital Germans Trias i Pujol				29	17	4	50
Hospital Son Espases	89	109	87	109	93	41	528
Proyecto GRIPE			49				49
<b>Nº Casos Totales</b>	<b>237</b>	<b>327</b>	<b>322</b>	<b>408</b>	<b>238</b>	<b>86</b>	<b>1.618</b>

Tabla 1. Número de casos totales registrados anualmente en la PBP en cada uno de los hospitales participantes. Algunos de los casos registrados están en proceso de completarse. \*El año 2014 es incompleto pues corresponde a los datos registrados en el momento de elaboración del presente documento.



El 37% de pacientes reclutados presentan un patrón obstructivo, el 13% son posibles restrictivos y el 27% tienen una función pulmonar normal. El resto (23%) no se ha podido determinar. Por otro lado, el 16% no son fumadores, el 33% son fumadores habituales y el 40% son ex fumadores de hace más de 6 meses previa a la intervención quirúrgica. La distribución por género son mayoritariamente varones (75%), caucásicos (98%), de entre 50-80 años (88%). Las comorbilidades mayoritarias son EPOC (grado I y II), enfisema, asma, bronquiectasias, y otras con antecedentes de tuberculosis y apneas del sueño.

Centro hospitalario	Año						Nº Muest. totales
	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	
Fundación Jiménez Díaz-Capio	168	257	157	1.016	57		1.655
Hospital 12 de Octubre	264	622	611	999	2.905	1.307	6.709
Hospital Clínico de Barcelona	120	385	795	950	352	4	2.606
Hospital de Bellvitge	525	372					897
Hospital de Getafe	458	422	198	370	622	287	2.357
Hospital de Tarragona Joan XXIII			162	1.360	854	113	2.491
Hospital del Mar	469	932	448	913	804	243	3.809
Hospital General de Valencia	296	219	223	306			1.044
Hospital Germans Trias i Pujol				860	474	106	1.440
Hospital Son Espases	2.019	2.659	1.946	2.635	2.704	1.700	13.663
Proyecto GRIPE			500				500
Nº Muestras Totales	4.319	5.868	5.040	9.409	8.772	3.760	37.171

Tabla 2. Número de muestras totales registradas en la PBP anualmente en cada uno de los hospitales participantes. \*El año 2014 es incompleto pues corresponde a los datos registrados en el momento de elaboración del presente documento.

Las muestras recogidas en la PBP son en su mayoría tejido pulmonar (tabla 3-7) y hemoderivados de sangre periférica (tabla 8-11), aunque desde finales de 2013 ya se han puesto en marcha la gestión y organización para recoger otra tipología de muestras demandadas por los investigadores (tabla 12). En las tablas siguientes se resumen el total de muestras registradas anualmente según su tipología en cada uno de los hospitales (tabla 3-12), y detalladas según el tipo de preservación en el caso del tejido pulmonar según sus posteriores aplicaciones (tabla 3-7).

Centro hospitalario	Año						Nº Muest. (RNAlater)
	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	
Fundación Jiménez Díaz-Capio	6	7	5	21	1		40
Hospital 12 de Octubre	34	87	76	66	28	11	302
Hospital Clínico de Barcelona	8	27	41	41	15	1	133
Hospital de Bellvitge	28	19					47
Hospital de Getafe	18	17	8	16	20	13	92
Hospital de Tarragona Joan XXIII			4	52	36	6	98
Hospital del Mar	19	29	18	37	29	9	141
Hospital General de Valencia	36	28	26	28			118
Hospital Germans Trias i Pujol				28	17	3	48
Hospital Son Espases	74	72	56	99	95	40	436
Nº total muestr. tejido (RNAlater)	223	286	234	388	241	83	1.455

Tabla 3. Número de muestras registradas anualmente en la PBP en cada uno de los hospitales participantes de tejido pulmonar conservado en RNAlater. \*El año 2014 es incompleto pues corresponde a los datos registrados en el momento de elaboración del presente documento.

Centro hospitalario	Año						Nº Muest. (Flash-frozen)
	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	
Fundación Jiménez Díaz-Capio	6	8	5	21	1		41
Hospital 12 de Octubre	29	83	76	65	28	13	294
Hospital Clínico de Barcelona	8	27	41	41	15		132
Hospital de Bellvitge	28	19					47
Hospital de Getafe	18	16	8	15	18	13	88
Hospital de Tarragona Joan XXIII			9	46	26	3	84
Hospital del Mar	19	29	19	37	25	8	137
Hospital General de Valencia	29	17	21	24			91
Hospital Germans Trias i Pujol				28	17	3	48
Hospital Son Espases	71	72	56	99	81	34	413
<b>Nº total muest. tejido (Flash-frozen)</b>	<b>208</b>	<b>271</b>	<b>235</b>	<b>376</b>	<b>211</b>	<b>74</b>	<b>1.375</b>

Tabla 4. Número de muestras registradas anualmente en la PBP en cada uno de los hospitales participantes de tejido pulmonar congelado inmediatamente. \*El año 2014 es incompleto pues corresponde a los datos registrados en el momento de elaboración del presente documento.

Centro hospitalario	Año						Nº Muest. (Bloques parafina)
	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	
Fundación Jiménez Díaz-Capio	4	9	4	20	1		38
Hospital 12 de Octubre	33	85	65	66	26	11	286
Hospital Clínico de Barcelona	8	27	41	42	15	1	134
Hospital de Bellvitge	22	18					40
Hospital de Getafe	18	16	8	16	13	7	78
Hospital de Tarragona Joan XXIII			12	48	25		85
Hospital del Mar	18	29	19	34	20	8	128
Hospital General de Valencia	35	28	26	28			117
Hospital Germans Trias i Pujol				27	16	3	46
Hospital Son Espases	70	66	55	74	92	43	400
<b>Nº total muest. tejido (Bloques parafina)</b>	<b>208</b>	<b>278</b>	<b>230</b>	<b>355</b>	<b>208</b>	<b>73</b>	<b>1.352</b>

Tabla 5. Número de muestras registradas anualmente en la PBP en cada uno de los hospitales participantes de tejido pulmonar fijado en formol y conservado embebido en parafina. \*El año 2014 es incompleto pues corresponde a los datos registrados en el momento de elaboración del presente documento.

Centro hospitalario	Año						Nº Muest. (Parafor-OCT)
	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	
Fundación Jiménez Díaz-Capio	6	6	5	21	1		39
Hospital 12 de Octubre	4		1	1	1		7
Hospital Clínico de Barcelona	8	27	41	41	15		132
Hospital de Bellvitge	21	16					37
Hospital de Getafe	18	17	8	16	20	13	92
Hospital del Mar	18	25	18	34	22	8	125
Hospital General de Valencia	27	15	21	25			88
Hospital Germans Trias i Pujol				26	15	3	44
Hospital Son Espases	69	60	46	75	79	32	361
<b>Nº total muest. tejido (Parafor-OCT)</b>	<b>171</b>	<b>166</b>	<b>140</b>	<b>239</b>	<b>153</b>	<b>56</b>	<b>925</b>

Tabla 6. Número de muestras registradas anualmente en la PBP en cada uno de los hospitales participantes de tejido pulmonar fijado en paraformaldehído y congelado embebido en Optimum Cutting Temperature (O.C.T.). \*El año 2014 es incompleto pues corresponde a los datos registrados en el momento de elaboración del presente documento.

Centro hospitalario	Año						Nº Muest. (FF-OCT)
	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	
Fundación Jiménez Díaz-Capio	5	9	5	21	1		41
Hospital 12 de Octubre	30	88	71	67	28	12	296
Hospital Clínico de Barcelona	7	27	40	41	15		130
Hospital de Bellvitge	22	16					38
Hospital de Getafe		1		1	2		4
Hospital de Tarragona Joan XXIII				37	2		39
Hospital del Mar		2					2
Hospital Germans Trias i Pujol				28	17	3	48
Hospital Son Espases	26	17	6	14	32	13	108
Nº total muestr. tejido (FF-OCT)	90	160	122	209	97	28	706

Tabla 7. Número de muestras registradas anualmente en la PBP en cada uno de los hospitales participantes de tejido pulmonar congelado inmediatamente embebido en Optimum Cutting Temperature (O.C.T.). \*El año 2014 es incompleto pues corresponde a los datos registrados en el momento de elaboración del presente documento.

Centro hospitalario	Año						Nº Muest. sangre totales
	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	
Fundación Jiménez Díaz-Capio				24	1		25
Hospital de Tarragona Joan XXIII			1	51	35	7	94
Hospital del Mar		19		1	7		27
Hospital Germans Trias i Pujol				28	17	4	49
Hospital Son Espases	83	101	79	86	28	19	396
Proyecto GRIPE-coordinación			34				34
Nº muestr. totales sangre entera	83	120	114	190	88	30	625

Tabla 8. Número de muestras registradas anualmente en la PBP en cada uno de los hospitales participantes de sangre total congelada tras menos de 1h desde la venopunción. \*El año 2014 es incompleto pues corresponde a los datos registrados en el momento de elaboración del presente documento.

Centro hospitalario	Año						Nº Muest. suero totales
	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	
Fundación Jiménez Díaz-Capio				24	1		25
Hospital de Tarragona Joan XXIII			10	52	37	7	106
Hospital del Mar		18		1	7		26
Hospital Germans Trias i Pujol				28	17	4	49
Hospital Son Espases	83	101	78	86	45	36	429
Proyecto GRIPE-coordinación			34				34
Nº muestras totales suero	83	119	122	191	107	47	669

Tabla 9. Número de muestras registradas anualmente en la PBP en cada uno de los hospitales participantes de suero congelado tras menos de 1h desde la venopunción. \*El año 2014 es incompleto pues corresponde a los datos registrados en el momento de elaboración del presente documento.

Centro hospitalario	Año						Nº Muest. plasma totales
	2009	2010	2011	2012	2013	2014*	
Fundación Jiménez Díaz-Capio				24	1		25
Hospital de Tarragona Joan XXIII			7	51	35	7	100
Hospital del Mar		19		1	7		27
Hospital Germans Trias i Pujol				28	17	4	49
Hospital Son Espases	2	102	79	86	28	19	316
Proyecto GRIPE-coordinación			34				34
Nº muestras totales plasma	2	121	120	190	88	30	551

Tabla 10. Número de muestras registradas anualmente en la PBP en cada uno de los hospitales participantes de plasma congelado tras menos de 1h desde la venopunción. \*El año 2014 es incompleto pues corresponde a los datos registrados en el momento de elaboración del presente documento.

Centro hospitalario			Nº Muest. totales leucocitos
	2011	2012	
Hospital de Tarragona Joan XXIII		12	12
Proyecto GRIPE-coordinación	49		49
Nº muestras totales leucocitos	49	12	61

Tabla 11. Número de muestras registradas anualmente en la PBP de concentrados de leucocitos purificados.

Centro hospitalario			Nº Muest. totales tejido graso
	2013	2014*	
Hospital Son Espases	1	10	11
Nº muestras totales tejido graso	1	10	11

Tabla 12. Número de muestras de tejido graso registradas anualmente en la PBP. \*El año 2014 es incompleto pues corresponde a los datos registrados en el momento de elaboración del presente documento.

## Participación en proyectos cooperativos

Nombre del proyecto	Financiador / promotor	Tipo de actividad
Programa de Investigación del MICINN sobre la GRIPE pandémica A/H1N1	CIBERES-REIPI (Red Española de Investigación en Patología Infecciosa)-SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias)	Asesoramiento en procedimientos, gestión y manipulación de muestras
Proyecto OSIRIS (Tromboembolismo Pulmonar)	SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica)	Creación de colección multicéntrica de recogida estandarizada de muestras (pendiente de firma de convenio)
Proyecto Estadificación Cáncer de Pulmón (Proyecto estratégico del Programa Corporativo de Cáncer de Pulmón)	SEPAR-FIS-CIBERES	Coordinación, gestión y creación de nueva red de hospitales para la recogida retrospectiva y prospectiva de muestras
Desde 2008 – 2012	ISBER	Participación comité: Marketing y Promoción
Desde 2011 – actualidad	ESBB	Participación en grupo de trabajo: Biospecimen Science
Desde 2012 – actualidad	Red Nacional de Biobancos	Participación en grupo de trabajo LIBM

Participan Servicios de Cirugía Torácica, Anatomía Patológica, Neumología, Medicina Intensiva, Equipos de Coordinación de Trasplantes con la Organización Nacional de Trasplantes, Enfermería e Investigación de los hospitales participantes.

## Estructuras cooperativas a las que pertenece

La PBP es miembro de la nueva estructura nacional denominada "Plataforma Red Nacional de Biobancos" de la convocatoria de la Acción Estratégica en Salud 2013-2016 coordinada por la antigua Red Nacional de Biobancos. En esta nueva estructura se pretende potenciar los biobancos de calidad y dar un valor añadido a la red, principalmente mediante la promoción de colecciones de valor estratégico nacional y la mejora en la armonización y calidad de las muestras y datos asociados.

Además también es miembro de las siguientes sociedades científicas internacionales:

- International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER).
- European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation & Biobanking (ESBB).

## Actividad

Durante 2013 se han recibido 8 peticiones de muestras, enviándose muestras ya disponibles en 5 de ellas. Además, fruto de cesiones de muestras anteriores han dado lugar en 2013 a varias presentaciones en congresos, artículos y tesis:

### Congresos

- SOBRADILLO, P, ET AL. Role of NLRP3 in COPD. European Respiratory Society, Barcelona (2013).
- Faner, R, et al. Caspase-1 regulated cytokines in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. XXXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Inmunología, Salamanca (2013).
- CATALINA BALAGUER, AMANDA IGLESIAS, MERCEDES RODRÍGUEZ, ÁNGEL CARVAJAL, ÁNGEL RÍOS, BORJA G COSÍO, CARLOS RÍO, MARÍA ANTONIA DURÁN, ÀLVAR AGUSTÍ, ERNEST SALA. Expresión de la eritropoyetina y de su receptor (Epo-R) en tejido pulmonar de pacientes con EPOC. 46 Congreso Nacional SEPAR, Barcelona (2013).
- FANER, R, ET AL. The NLRP3 inflammasome in COPD. European Congress of Immunology. Glasgow (2012).

### Artículos

- UHAL BD, DANG M, DANG V, LLATOS R, CANO E, ABDUL-HAFEZ A, MARKEY J, PIASECKI CC, MOLINA-MOLINA M. Cell cycle dependence of ACE-2 explains downregulation in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2013 Jul;42(1):198-210. (IF 6.355).
- R. FANER, P. SOBRADILLO, A NOGUERA, C. GOMEZ, T. CRUZ, N. GONZALEZ, E. BALLESTER, N. SOLER, JI AROSTEGUI, R. RODRIGUEZ-ROISÍN, J. YAGÜE, B COSIO, M. JUAN, A. Agustí. Caspase-1 regulated inflammation in COPD patients during stability, exacerbations and recovery. Thorax, Submitted. (IF 6.840).
- FANER, R. Plos One, Submitted. (IF 3.730).
- MOLINA-MOLINA, M. BMC Pulmonary Medicine, Submitted (IF 2.760).



## Tesis

- The detection and characterization of partial deletions of the human mitochondrial genome in lung tissue of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Angela Steinmann, Honours thesis for the Bachelor of Biotechnology, University of Wollongong, Australia.
- Identification and characterization of large deletions of the mitochondrial genome in the lungs of asthmatics and sufferers of chronic obstructive pulmonary disease. Erin Treadwell, Honours thesis for the Bachelor of Science (Advanced), University of Wollongong, Australia.

## Difusión y docencia

Participación en jornadas, congresos nacionales e internacionales:

- **Congreso de la European Respiratory Society (Barcelona, 2013).**

C Villena, P Giménez, F Pozo-Rodríguez, AP Gámez, JL Rodríguez-Peralto, A Maroto, AB Enguita, EM Arias, C Marrón, JC Meneses, JA Barberà, L Molins, J Ramírez, VI Peinado, A Esteban, L Jiménez, B de Olaiz, E Camarero, JA Aramburu, M Casares, I Sánchez, A Rosell, J Moya, E Condom, M Molina, S Estany, DR Montserrat, J Gea, J Minguella, L Pijuan, C Casadevall, R Pedreny, J Cortijo, R Guijarro, M Martorell, G Juan, J Lluch, G Peces-Barba, J Fernandez-Arias, M Escribano, J Zapatero, I Muguruza, M Fernández J, MJ Rodríguez-Nieto, E Monsó, P López de Castro, C Martínez, MT Fernández, A Marín, E Pedrosa, M García-Nuñez, JJ Sirvent, E Canalís, JF Garcia, MA Bodí, LL Gallart, A Carvajal, A Torrecilla, V Perna, O Gigirey, C Gómez, J Sauleda, B Cosio, A Agusti, on behalf of Pulmonary Biobank Consortium. CIBERES Pulmonary Biobank Consortium.

- **III Congreso de la European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation & Biobanking. (Verona, 2013).**

C Villena, P Giménez, F Pozo-Rodríguez, AP Gámez, JL Rodríguez-Peralto, A Maroto, AB Enguita, EM Arias, C Marrón, JC Meneses, JA Barberà, L Molins, J Ramírez, VI Peinado, A Esteban, L Jiménez, B de Olaiz, E Camarero, JA Aramburu, M Casares, I Sánchez, A Rosell, J Moya, E Condom, M Molina, S Estany, DR Montserrat, J Gea, J Minguella, L Pijuan, C Casadevall, R Pedreny, J Cortijo, R Guijarro, M Martorell, G Juan, J Lluch, G Peces-Barba, J Fernandez-Arias, M Escribano, J Zapatero, I Muguruza, M Fernández J, MJ Rodríguez-Nieto, E Monsó, P López de Castro, C Martínez, MT Fernández, A Marín, E Pedrosa, M García-Nuñez, JJ Sirvent, E Canalís, JF Garcia, MA Bodí, LL Gallart, A Carvajal, A Torrecilla, V Perna, O Gigirey, C Gómez, J Sauleda, B Cosio, A Agusti, on behalf of Pulmonary Biobank Consortium. Quality management system on a multicenter biobank: challenges and opportunities.

- **IV Congreso Red Nacional de Biobancos (Madrid, 2013).**

C Villena, P Giménez, F Pozo-Rodríguez, AP Gámez, JL Rodríguez-Peralto, A Maroto, AB Enguita, EM Arias, C Marrón, JC Meneses, JA Barberà, L Molins, J Ramírez, VI Peinado, A Esteban, L Jiménez, B de Olaiz, E Camarero, JA Aramburu, M Casares, I Sánchez, A Rosell, J Moya, E Condom, M Molina, S Estany, DR Montserrat, J Gea, J Minguella, L Pijuan, C Casadevall, R Pedreny, J Cortijo, R Guijarro, M Martorell, G Juan, J Lluch, G Peces-Barba, J Fernandez-Arias, M Escribano, J Zapatero, I Muguruza, M Fernández J, MJ Rodríguez-Nieto, E Monsó, P López de Castro, C Martínez, MT Fernández, A Marín, E Pedrosa, M García-Nuñez, JJ Sir-

vent, E Canalís, JF Garcia, MA Bodí, LL Gallart, A Carvajal, A Torrecilla, V Perna, O Gigirey, C Gómez, J Sauleda, B Cosio, A Agusti, on behalf of Pulmonary Biobank Consortium. Implantación de un sistema de gestión de la calidad en un biobanco multicéntrico.

• **Jornadas de formación CIBERES (Bunyola, 2013).**

C Villena, P Giménez, F Pozo-Rodríguez, AP Gámez, JL Rodríguez-Peralto, A Maroto, AB Enguita, EM Arias, C Marrón, JC Meneses, JA Barberà, L Molins, J Ramírez, VI Peinado, A Esteban, L Jiménez, B de Olaiz, E Camarero, JA Aramburu, M Casares, I Sánchez, A Rosell, J Moya, E Condom, M Molina, S Estany, DR Montserrat, J Gea, J Minguella, L Pijuan, C Casadevall, R Pedreny, J Cortijo, R Guijarro, M Martorell, G Juan, J Lluch, G Peces-Barba, J Fernandez-Arias, M Escribano, J Zapatero, I Muguruza, M Fernández J, MJ Rodríguez-Nieto, E Monsó, P López de Castro, C Martínez, MT Fernández, A Marín, E Pedrosa, M García-Nuñez, JJ Sirvent, E Canalís, JF Garcia, MA Bodí, LL Gallart, A Carvajal, A Torrecilla, V Perna, O Gigirey, C Gómez, J Sauleda, B Cosio, A Agusti, on behalf of Pulmonary Biobank Consortium. CIBERES Pulmonary Biobank Consortium.

Difusión con trípticos informativos, página web, boletines informativos, catalogación en organizaciones internacionales y notas de prensa:

- 28/02/2013 "La Plataforma Biobanco Pulmonar del CIBERES, primer biobanco centrado en la investigación de enfermedades respiratorias inscrito en el Registro Nacional"
- 9/12/2013 "La Plataforma Biobanco Pulmonar del CIBERES incorpora pulmones sanos y con patologías de muy difícil acceso para investigación".

Formación impartida en:

- Máster Universitario en Biobancos (Universidad Católica de Valencia).
- Máster Universitario en Medicina Traslacional (Universidad de Barcelona).
- Máster Universitario en Derecho Sanitario (Universitat de les Illes Balears).



## Plataforma de Transferencia Tecnológica

### Coordinador

Dr. Lluís Blanch

### Responsible

Dra. Cristina Broceño

La Plataforma de Desarrollo y Transferencia Tecnológica (PDTT-CIBERES) es un instrumento transversal del CIBERES que tiene como objetivo principal potenciar las actividades de investigación y desarrollo tecnológico de nuestros grupos en el ámbito de la medicina respiratoria y enfocar sus resultados hacia su traslación clínica y transferencia empresarial. La PDTT constituye una vía unificada de canalización de las ofertas y demandas en temas de transferencia tecnológica e innovación para CIBERES.

Los objetivos de la PDTT son:

- Fomento de la innovación y transferencia en CIBERES.
- Aumentar la proyección y visibilidad de las actividades tecnológicas del CIBERES.
- Asegurar una respuesta operativa, rápida y eficaz de todo el proceso de transferencia a los investigadores y a CIBERES.
- Proteger la Propiedad intelectual y derechos de CIBER (ES) y sus investigadores.
- Conseguir una buena coordinación y comunicación entre los diferentes agentes en temas de transferencia/innovación de CIBERES.

La PDTT desarrolla, dentro de sus posibilidades, todas las acciones necesarias para promover la innovación y a la transferencia de resultados CIBERES. Las acciones se agrupan por ejes de actuación. A lo largo de 2013 ha llevado a cabo:

### Resumen acciones PDTT 2013

#### 1. Promoción de la innovación en el CIBERES

- **Promoción de Innovación entre nuestros investigadores.** Mediante entrevistas individuales y en presentaciones de la PDTT sobre innovación en las Jornadas Científicas (mesa redonda con 6 investigadores innovadores CIBERES y discusión en torno a preguntas sobre innovación) y las Jornadas de Formación CIBERES anuales.
- **Asesoramiento continuo en temas de propiedad industrial y transferencia a investigadores contratados y adscritos.**
- **Gestión de Proyectos conjuntos multidisciplinares CIBERES-BBN-SEPAR2012.**
- **Gestión de propiedad intelectual e industrial CIBERES.**

### Valorización de ideas.

En 2013 desde la PDTT se han evaluado 6 ideas. Para 3 de ellas la PDTT ha liderado la valorización mediante un trabajo de **evaluación de estado de la técnica y mercado**. Las otras 3 se ha liderado desde las instituciones cotitulares mayoritarias. Para las 6 se ha evaluado el interés y gestionado la información y procedimiento de protección junto cotitulares, inventores y agentes de patentes.

En la siguiente tabla se presentan ideas CIBERES que en este momento se encuentran en fase de protección y/o búsqueda de empresa

Grupo/s CIBERES	Título invento	Titularidad	Lidera transferencia	Estado
17	Método de genotipaje de clones bacterianos por IS	IGTP: 50% / CIBERES: 50%	CIBERES	Buscando empresa
23	miRNA biomarkers set for Diffuse Alveolar Damage	CIBERES: 66,7% / FIB Hospital Universitario de Getafe: 33,3%	CIBERES	En acuerdo colaboración con empresa
35	miRNA biomarkers for Assesment of CPAP use in SAOS and RH patients	U. Lleida: 50% / 50%: CIBERES	IRB Lleida/ CIBERES	Evaluando mercado
29	Diagnóstico precoz VILI por micropartículas.	CIBERES: 66,6 % / Sistema Canario Salud: 33,3%	CIBERES	Buscando empresa

### Gestión de patentes.

A lo largo del 2013 hasta Enero del 2014 se han solicitado 4 nuevas patentes con cotitularidad CIBERES y se han llevado a cabo todas las gestiones necesarias para las 11 patentes en curso. Esta gestión incluye: Peticiones y evaluación de presu-puestos, memorias, información, comunicación con cotitulares, inventores y agentes, extensiones de patentes. Seguimiento de tiempo ,correcciones y solicitudes. Redacción y gestión de acuerdos específicos: de inventores, cotitularidad, cesión, confidencialidad, colaboración, informes de cierre ....

En la siguiente tabla se presentan todas las patentes con titularidad CIBERES en la actualidad:

Fecha y nº solicitud prioritaria	Título invención	Grupo/s CIBERES	Titulares	Extensiones	Lidera transf.	Estado
16/12/2009 P200931177	Detección de Streptococcus pneumoniae mediante genosensores magneto-amperométricos empleando cebadores y sondas específicos del gen lytA	2	CSIC: 50% UCM: 26% CIBERES: 24%	PCT/ ES2010/070836 19/12/10	CSIC	Vigente. Licenciado a Alphasip fecha 19/12/2012
17/12/2009 P200931186	Uso de Seconolitsina y N-Metil-Seconolitsina para la fabricación de medicamentos	3	ISCI: 50% U. Valencia: 40% CSIC: 5% CIBERES: 5%	PCT/ ES10/070808 03/12/2010	ISCI	Española vigente. PCT abandonada
29/07/2010 ES 201031183	Dispositivo para generar una obstrucción de las vías respiratorias superiores en animales	12	UB: 33,3% IDIBAPS: 13,3% H. Clinic: 33,3% CIBERES: 20%		Univ. de Barcelona	Abandonada
28/12/2010 P201031978	Compuesto Derivado de Urea Pirimidínica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias	29	CIBERES: 50% U.La Laguna: 25% Sistema Canario Salud: 25%	PCT/ ES2011/070822 25/11/2011	CIBERES	Española vigente. PCT abandonada

08/11/2011 P201131785	Uso de un compuesto químico derivado de un pirrol 1,2,3,5 - tetrasustituídos en la elaboración de un medicamento útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que cursan con procesos apoptóticos celulares	29	CIBERES50%/U. La Laguna 25% / Sistema Canario Salud 25%	PCT/ ES2012/070767 31/10/2012	CIBERES	Abandonada
24/11/2011 EP11382362	"Engineered stem cells and theyr therapeutic use"	16	IDIBELL50% / FUVall de Hebron 37,5%/ CIBERES12,5%	PCT/ ES2012/070823 23/11/2012	IDIBELL	Vigente. Licencia Histocell 4/12/2012
11/10/2012 EP 12382393.2,	"Marker for assessing the risk of developing acute kidney injury"	23	CIBERES 66,7%/ FIB Hospital Universitario de Getafe 33,3%		CIBERES	Abandonada
31/12/2012 P201232075	Compuestos ciclopentanonas, procedimiento de obtención y su uso en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que cursan con procesos apoptóticos y fibróticos celulares.	29	CIBERES50%/U. La Laguna 16,67% /Sistema Canario Salud 16,67%/ CSIC 16,67%	PCT/ ES2013/070909 20/12/ 2013	CIBERES	Vigente
15/06/2012 P201200640	Micobacterias inactivadas para su uso por vía oral en la prevención de la tuberculosis	17	Institut germansTries i Pujol (IGTP) 66,7%/ CIBERES 33,3%	PCT/ ES2013/000145 13/06/2013	IGTP	Vigente. Licencia a Manremyc.
28/05/2013 P201330777	Enzibióticos bactericidas mejorados frente a neumococo y otras bacterias	34	CSIC 90%/ CIBERES10%	PCT. Mayo 2014	CSIC	Vigente.
10/01/2014 EP14382007	"Methods and systems for providing oxygen to a patient"	5/ 30	IDIBELL57,5%/ UAB 37,5%/ CIBERES 5%		IDIBELL	Vigente
17/03/2014 EP14382093	"Micellar nanoparticles containing antitumoralglycosides"	31	CNIC 40%/CSIC 40%/CIBERES 20%		CNIC	Vigente

### Gestión de la transferencia a empresa.

Desde la PDTT y junto a la Unidad de Innovación del Parc Taulí se han realizado 3 nuevos **estudios de mercado** de ideas CIBERES, que han servido para la búsqueda de empresas y presentación del producto a éstas.

Asimismo para mejorar la visibilidad de nuestra oferta tecnológica se ha actualizado el espacio de transferencia de nuestra web y se ha **creado un espacio nuevo dedicado a la oferta tecnológica CIBERES** en el que se presentan actualmente las 10 ofertas tecnológicas de ideas CIBERES ( estos documentos se han redactado desde la PDTT para la página web CIBERES y envío a empresas y presentan ideas tanto con cotitularidad CIBERES como de patentes de grupos CIBERES). Además se han preparado documentos específicos de estas oferta para **difusión en la Europe Enterprise Network (EEN)**.

Esta documentación ha sido necesaria para **presentar a empresas específicas del área**, las cuales se han buscado y contactado activamente en atención al producto presentado. Se ha contactado al menos 10 empresas por patente de transferencia gestionada por PDTT CIBERES.



Con el fin de asegurar una respuesta operativa en el proceso de protección y transferencia la PDTT se ha encargado asimismo de la **redacción y/o revisión y gestión de acuerdos** de confidencialidad, colaboración y licencia entre otros.

## 2. Promoción de la innovación CIBERES fuera de CIBERES

Aparte de difundir la oferta tecnológica CIBERES directamente a las empresas la PDTT realiza tareas dirigidas a la promoción tanto de las ideas como de las capacidades de nuestros programas de trabajo y de nuestros investigadores y grupos. Algunas de las llevadas a cabo a lo largo del 2013 son:

- **Solicitud e ingreso de CIBERES como colaborador en la Plataforma ITEMAS.** Participación en el grupo de trabajo de Valorización de ITEMAS.
- **Redacción y preparación de documentación CIBERES para presentar a reuniones, empresas y entidades.** Posters PDTT, dossiers de PDTT CIBERES, oferta tecnológica y objetivos de los Programas corporativos.
- **Envío de noticias relacionadas con empresa/innovación a web CIBERES.**
- **"Network CIBERES"**. Presentación de CIBERES, oferta y capacidades CIBERES (con cotitularidad CIBERES o de grupos CIBERES) en Foros; a empresas; a entidades de apoyo a la innovación; a redes; en reuniones informativas y en cursos de formación específicos.

## 3. Establecimiento de sistemática de procedimientos en innovación y transferencia en CIBERES.

Con el fin de mejorar día a día en la transparencia de procedimientos en el área de transferencia/innovación CIBERES, y por tanto generar confianza y cercanía en torno a estos temas entre los investigadores CIBERES y las entidades consorciadas, la PDTT ha llevado a cabo un trabajo de establecimiento de procesos que para el 2013 incluyen:

- **Reunión anual y consultoría puntual al Comité de Innovación CIBERES.** Con el fin de discutir temas relacionados con la innovación y transferencia en CIBERES, asesorar a dirección científica y establecer procesos.
- Bajo el acuerdo de colaboración firmado a finales del 2011 con la Unidad de Innovación de la Corporación Sanitaria Parc Taulí se ha trabajado en la **sistematización de procedimientos en innovación y en la valorización y transferencia de ideas.**
- **Se ha presentado ante el ISCIII un documento de Normativa de Propiedad industrial e intelectual CIBERES, consensado por las diferentes instituciones consorciadas CIBERES.** En este documento se establecen las bases sobre los derechos y deberes de CIBERES, de sus investigadores y de las instituciones consorciadas en lo que a PI se refiere.
- **Redacción, dotación y corrección de documentos modelo** para la gestión del cumplimiento legal en marco CIBERES. Acuerdos de confidencialidad, de inventores, de cotitularidad, de colaboración con empresa, de consorcios, de cesión, de contratos de licencia....
- **Asistencia en el proceso unificación CIBERES para transferencia CIBERES.** Así como redacción de **memorias y planes de acción** PDTT, presentaciones PDTT, resúmenes ejecutivos, actas etc.

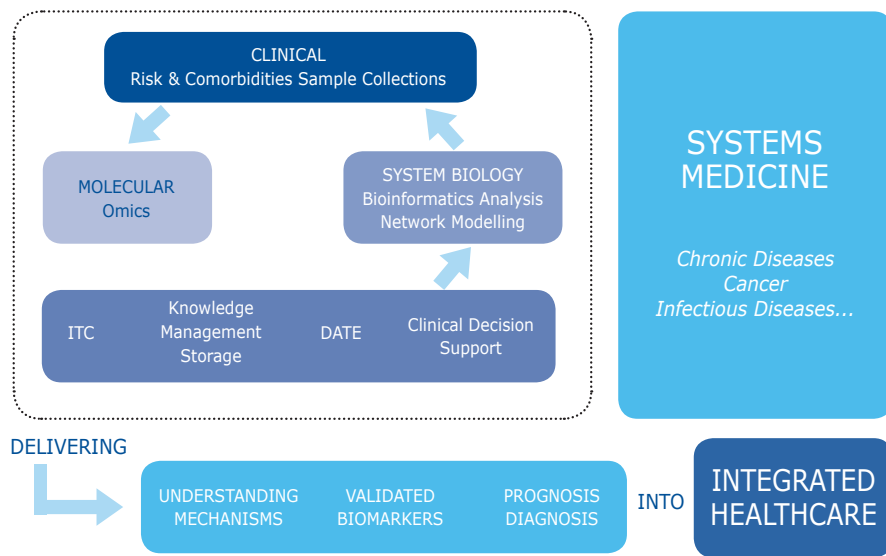


## Unidad de Bio-medicina de Sistemas

La Biología de Sistemas es una nueva aproximación a la investigación biomédica que pretende integrar información relevante a diversos niveles (ómicos, clínicos y socio-ambientales). Su impacto en el diagnóstico, clasificación y tratamiento de las enfermedades puede ser de gran relevancia. Se espera que esta transferencia dé lugar a la denominada "Medicina P4" (Predictiva, Profiláctica, Personalizada y Participativa).

Se trata de una temática transversal de gran potencial y futuro que integra de forma global la información genómica, proteómica y metabolómica a través de herramientas de bioinformática.

Por todo ello, CIBERES promueve la organización de una Unidad de Biomedicina de sistemas en colaboración con otras instituciones, que permita el inicio de este tipo de aproximación de investigación.



Esta iniciativa se ha puesto en marcha realizando las siguientes actuaciones en paralelo:

- Identificando áreas y proyectos que permitan desarrollar "Historias de Éxito".
- Promoviendo las alianzas y colaboraciones con otras instituciones y la industria. Se cuenta con la colaboración de la Universidad de Harvard (Prof. AL Barabasi) y del Institute for Systems Biology (Seattle, USA).
- Valorando la posibilidad de incluir este ámbito en el plan de formación.
- Promoviendo la suscripción de acuerdos que doten al CIBERES de servicios en bioinformática.



5

Programa  
docente



## Programa Docente

### Coordinadores

Dr. Joan A. Barberà  
y Dra. Ana Obeso

Los objetivos principales del programa de formación y docencia son:

- Promover la adquisición de conocimiento integrado clínico-básico entre los investigadores del CIBERES, a fin de facilitar una aproximación traslacional a los objetivos científicos.
- Fomentar el interés por la investigación en enfermedades respiratorias entre los jóvenes en periodo de formación dentro del ámbito de la Biomedicina, para que puedan nutrir en el futuro los equipos de investigación del CIBERES, así como atraer a aquellos con mayor talento.
- Facilitar la interacción y la movilidad de personal entre los equipos integrados en el CIBERES con el fin de mejorar sus habilidades técnicas y capacidad científica.

Para alcanzar estos objetivos se plantearon tres programas de actuación que han tenido la siguiente actividad durante el 2013:

### Programa de formación de personal investigador

#### Becas de Iniciación a la Investigación (BII).

Este programa ha tenido notable éxito en el CIBERES, tanto por el interés de la convocatoria como por los resultados obtenidos. Las becas pretenden servir de ayuda a investigadores jóvenes para que inicien su formación incorporándose durante 1 año a un proyecto de investigación financiado por organismos oficiales, dentro de uno de los grupos de investigación que forman parte del CIBERES. Se pretende que durante este año los beneficiarios puedan acceder a un programa oficial de formación de personal investigador (FPI), quedando vinculados al grupo del CIBERES. Las becas están cofinanciadas en un 66% por el programa de formación y docencia del CIBERES y en un 33% por el propio grupo receptor.

Como en años anteriores, de acuerdo con las disponibilidades presupuestarias, en el 2013 se han desarrollado 5 contratos de becas adjudicados a finales del 2012. En el último trimestre de 2013 se han vuelto a convocar 5 becas (7ª Convocatoria de BII), adjudicando las 5 en el mes de diciembre de 2013.

De acuerdo con las recomendaciones del comité científico externo, en 2010 se implementaron mecanismos de evaluación de los resultados de este programa, tanto por parte de la comisión de formación del CIBERES como de los propios beneficiarios. En 2013 se han mantenido estos mecanismos de evaluación.



### Implementación del Initial Training Network Pulmonary Imaging Network (P-NET), Ref: 264864, del FPVII-PEOPLE-2010-ITN, financiado por la Unión Europea y coordinado por CIBERES.

El proyecto n-net ITN, iniciado en octubre de 2010, reúne esfuerzos de diferentes equipos de Investigación europeos para contribuir en el campo funcional pulmonar de MRI (Imagen de Resonancia Magnética). P-net propone investigaciones y actividades de formación muy complementarias y altamente entrelazadas con estos estudios funcionales. La principal línea de investigación tiene por objetivo la aplicación de las técnicas MRI para diagnóstico (actividades humanas y preclínicas) y tratamiento (sólo preclínico), coordinar enfermedades pulmonares (COPD, cáncer de pulmón, fibrosis quística, asma) sin excluir la posibilidad de otras técnicas ópticas (nuclear, CT y optical imaging) y estudios moleculares (incluyendo óptica molecular y análisis metabólicos) que puedan ser de utilidad. P-net plantea un programa de formación para proporcionar una nueva materia educativa y multidisciplinar de alto nivel científico ESR y técnica para el estudio animal, MRI y otras técnicas ópticas, y aspectos translacionales de investigación. La red del proyecto está formada por 10 grupos, localizados en 5 países (España, Francia, Reino Unido, Alemania y Suecia). Los centros mantienen a investigadores con experiencia previa de trabajo en red y a investigadores con un alto y cualitativo porcentaje de producción científica y con experiencia en física, terapia, clínico y fisiopatológico MRI y los aspectos moleculares de enfermedades respiratorias.

El CIBERES tiene asignado presupuesto para la contratación de dos Early-Stage Researchers o ESR (investigadores juniors) para el desarrollo de las actividades planteadas en el programa de trabajo presentado a la Unión Europea. Su contrato tiene la duración prevista de tres años. En el año 2011 se contrataron a los siguientes dos ESR tras la pertinente convocatoria:

Nombre	País Origen	Centro de trabajo	Grupo CIBERES	Investigador responsable CIBERES	Fecha Alta	Fecha Final
Hugo Groult	Francia	CNIC	31	Jesús Ruíz-Cabello	24/03/2011	23/03/2014
Pablo Cardinal	Uruguay	Hospital de Getafe	23	Andrés Esteban	20/05/2011	19/05/2014

### \* Actividades de formación 2012

Durante el ejercicio 2012 se han realizado dos actividades de formación (webinars) y la Mid-term Review Meeting que se celebró en Mallorca con un resultado altamente satisfactorio:

Reunión	Actividad	Fechas	Organizador	Lugar
1	<i>New PINET Website</i>	31 Mayo 2012	CIBERES	Virtual (Webinar)
2	<i>Introduction to patents</i>	17 Julio 2012	CIBERES	Virtual (Webinar)
3	<i>Mid-term Review Meeting</i>	28-29 Septiembre 2012	CIBERES	Virtual (Webinar)



## Programa de perfeccionamiento y movilidad

En la actualidad existen 3 líneas de actuación:

- **Co-financiación de tasas de matrícula** (en general, cursos de 3er ciclo universitario). Módulos de hasta 500 euros/módulo.
- **Bolsas de viaje** para la asistencia a cursos o actividades formativas fuera del lugar de residencia. Módulos de hasta 500 euros/módulo.
- **Co-financiación de estancias** en otra ciudad para el aprendizaje de técnicas. Módulos de hasta 1200 euros. Se prevé un total de 16 ayudas.

En 2013 se han presentado 19 solicitudes, habiéndose financiado todas. En el siguiente cuadro se muestran las solicitudes 2013, y las resoluciones emitidas en el marco de este programa:

### Convocatoria de perfeccionamiento y movilidad. Resoluciones 2013

Resolución	Nombre	Grupo	Tipo solicitud		
			Tasas Matrícula	Bolsa Viajes	Estancias
25 <sup>a</sup>	Laura Chimenti	33 (Lluís Blanch)	✓	---	---
	Ester Puig	22 (Joaquim Gea)	✓	---	---
	Mercè Mateu	22 (Joaquim Gea)	✓	---	---
	Marina Benito	31 (Jesús Ruiz.-Cabello)	---	✓	---
	David Moranta	08 (José A. Bengoechea)	✓	---	---
	Manuel Sánchez	35 (Ferran Barbé)	---	---	✓
	Sara Yubero	24 (Constancio González)	---	---	✓
	Raquel Herrero	23 (Andrés Esteban)	✓	---	---
26 <sup>a</sup>	Andrea Martínez	28 (F.Pérez-Vizcaíno)	✓	---	---
	Arnau Domenech	19 (Josefina Liñares)	---	✓	---
	Bianca Barreira	28 (F.Pérez-Vizcaíno)	✓	---	---
	Daniel Morales	28 (F.Pérez-Vizcaíno)	✓	---	---
	Ioanna Kalograiaki	34 (Margarita Menéndez)	---	---	✓
	Izaskun Bilbao	31 (Jesús Ruiz-Cabello)	---	✓	---
	Laura Millares	30 (Eduard Monsó)	---	✓	---
	Nuria Coll	06 (Joan Albert Barberà)	---	---	✓
	Nuria Esther Cabrera	29 (Jesús Villar)	---	---	✓
	Palma Rico	34 (Margarita Menéndez)	---	---	✓
	Rachele Pandolfi	28 (F.Pérez-Vizcaíno)	✓	---	---

De acuerdo con las recomendaciones del comité científico externo, a partir del ejercicio 2010 se aplican criterios más restrictivos para su concesión, se efectúa un seguimiento estrecho de las acciones y se fomentan, especialmente, las estancias en centros extranjeros y el intercambio de investigadores entre los grupos CIBERES.

## Programa de fomento del interés en la investigación respiratoria

### Jornadas de Formación de Personal Investigador

Así como lleva ocurriendo desde su inicio, las cuartas jornadas se han llevado a cabo en Mallorca los días 17 y 18 de octubre de 2013, con la participación de más de 70 investigadores y gran éxito de discusión e interacción entre ellos. En dicho encuentro se presentaron 36 comunicaciones en formato poster y 10 comunicaciones orales por parte de los investigadores más jóvenes (predoctorales y postdoctorales recientes) y 6 ponencias magistrales por parte de 6 consolidados investigadores del CIBERES.

En el año 2013 la logística organizativa de las Jornadas fue asumida por la oficina central del CIBERES, continuando con el propósito de disminución del coste de la misma.

Estas jornadas se realizan con periodicidad anual y por tanto se prevé que la séptima edición de dichas jornadas se efectúe en otoño de 2014 en Valladolid.

### Convenio con la Univesitat de Barcelona y la Universitat Pompeu Fabra para el desarrollo del Máster de Medicina Respiratoria.

Mediante este acuerdo el CIBERES asigna una partida presupuestaria destinada a cofinanciar hasta el 30% del importe de la matrícula de los alumnos pertenecientes a alguno de los grupos del CIBERES. Se prevé mantener la co-financiación de las matrículas. Asimismo, para el próximo año, el Máster se desarrollará fundamentalmente de forma no presencial, lo que facilitará su seguimiento por parte de estudiantes radicados en las distintas ciudades españolas. A la finalización del curso se valorará el desarrollo de las actividades del Máster con vistas a la continuidad de la co-financiación.

En el curso 2012-2013 se concedieron las siguientes ayudas:

ALUMNO	GRUPO	IP
Alejandro Robles Pérez	Grupo 5	César picado
Anna Rodó Pin	Grupo 22	Joaquim Gea
Mercè Mateu Jiménez	Grupo 22	Joaquim Gea
Roberto Chalela Rengifo	Grupo 22	Joaquim Gea
Xavier Alsina Restoy	Grupo 6	Joan Albert Barberà

### Acciones de mejora 2012-2013

- Alinear las acciones del plan de formación con las necesidades formativas de los Programas Corporativos de Investigación (PCI) del CIBERES.
- Incrementar las acciones formativas destinadas a promover la internacionalización del CIBERES. Inclusión durante las jornadas docentes CIBERES celebradas en octubre de 2013 de una presentación sobre la internacionalización de la investigación científica.
- Fomentar la "cultura" de innovación y transferencia de los resultados de la investigación.
- Incrementar la colaboración científica con otras organizaciones que trabajan en el ámbito de las enfermedades respiratorias.
- Desarrollo de las recomendaciones de acción derivadas del estudio de necesidades de formación del CIBERES realizado en el 2011, planteando un borrador de sistema de evaluación de resultados de impacto de las actividades formativas.



The background is a dark blue gradient with a faint, light blue word cloud. The words are of various sizes and orientations, including 'but', 'national imp', 'was a se', 'The', 'taken on', 'slogans', 'beg', 'presented as', 'dis', 'collect', 'test', 'rely on', 'confi', 'day's sta', 'ing', 'tiger pr', 'ronic ja', 'ur', 'hav', 'chives', 'the servin', 'ted from', 'T', 'even co', 'd the card', 'ng this tin', 'plac', 'China.', 'd that all', 'mbers of', 'hai', 'by excomm', 'Le-Tan m', '“cr', 'elegant', 'is an ext', 's now in', 'wil', 'are frag', 'likely tha', 'em, the be', 'mo', 'Yan-kit', 'the end', 'wrapped', 'the', 'PW more i'.

5

# Comunicación Científica



## Comunicación Científica

Durante este año se dio continuidad a las actividades de Comunicación del CIBER de Enfermedades Respiratorias de 2012.

De esta forma, se potenciaron las redes sociales - Twitter-, y se consolidó el servicio de noticias diarias del sector respiratorio a través de la página web del CIBERES. Igualmente, se envió mensualmente el boletín de convocatorias, premios, cursos y otros eventos relevantes considerados de interés para los investigadores, especialmente de nuestro CIBER, así como el boletín del CIBERES: TITULARES, con las noticias más relevantes del Centro.

Comunicación, como en años anteriores, apoyó la coordinación de las VII Jornadas de Comunicación del CIBERES realizadas en junio en la Escuela Nacional de Sanidad de Madrid y de las VI Jornadas de Formación para investigadores pre y post-doctorales que tuvieron lugar en octubre en Mallorca.

En Comunicación Externa se dio visibilidad al CIBERES y las publicaciones científicas de mayor interés social, gestionando notas de prensa, tribunas y encuentros digitales en los medios.

Entre la cooperación entre los Departamentos de Comunicación de los CIBER cabe señalar los eventos realizados durante la Semana de la Ciencia de 2013. Así, en Barcelona en noviembre tuvo lugar en el centro CIBEK una mesa redonda en la que participaron los 9 CIBER y expusieron 9 casos prácticos de investigación traslacional al servicio del paciente. Y en Madrid, la presentación en el Instituto de Salud Carlos III de 9 mini talleres científicos-interactivos del CIBER a 200 estudiantes de los últimos cursos de bachillerato.

Finalmente, destacar la participación en 2013 del CIBERES en el proyecto europeo de Comunicación CommHERE, iniciado en octubre de 2011 y subvencionado con 2M euros. CommHERE -liderado por el Karolinska Institute de Suecia y en el que el CIBERES participa como Third Party asociado al Instituto de Salud Carlos III, socio oficial del proyecto- tiene como objetivo principal mejorar la comunicación y gestión de conocimiento de los resultados obtenidos en los proyectos europeos del área de Salud a los medios, al público en general y a otro público objetivo incluyendo a la Comisión Europea, dentro de la Unión Europea.



The background is a dark blue, monochromatic image of various cells, likely from a tissue sample, showing different shapes and textures. Overlaid on this is a large, white, double-lined circle that frames the text. The number '6' is positioned at the top right of the circle, and the text 'Grupos de Investigación' is centered below it.

6

Grupos de  
Investigación



PROGRAMA:  
**EPOC / Fibrosis**

## Grupo 10

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Iglesias Coma, Amanda  
Sunyer Dequigiovanni, Gemma

#### ADSCRITOS

Barceló Martín, Bernardino  
Faner Canet, María Rosa  
Ferrer Balaguer, Joana Maria  
García-Cosío Piqueras, Fco. de Borja  
González Sánchez, Nuria  
López Zamora, Meritxell  
Molins López-Rodo, Laureano  
Noguera Bennaser, Francisca Ana  
Pons de Ves, Jaime  
Ríos Olivencia, Angel  
Sala Llinas, Ernest  
Sauleda Roig, Jaume  
Sibila Vidal, Oriol  
Soler Cataluña, Juan José  
Togores Solivellas, Bernat  
Valera Felices, José Luis

### Investigador Principal

**Agustí García-Navarro, Àlvar**



#### Contacto:

Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.  
Servicio de Neumología Esc. 6-8 Planta 2ª.  
C/ Villarroel, 170. Barcelona · Teléfono: (+34) 93 227 17 01  
E.mail: [alvar.agusti@clinic.ub.es](mailto:alvar.agusti@clinic.ub.es)  
Website: [www.isciii.es](http://www.isciii.es)

### Principales líneas de investigación

- La denominada línea de "Historia natural", que busca profundizar en los diferentes aspectos clínicos, fisiopatológicos y estructurales de la EPOC, con especial énfasis en la obtención de variables predictoras de su evolución.
- La línea de "Patobiología" se centra en los aspectos más relacionados con el origen o causa de la enfermedad y sus alteraciones a nivel molecular y celular, incluyendo desde los efectos iniciales del tabaco hasta los subsiguientes mecanismos inflamatorios, inmunitarios y de remodelación.
- En tercer lugar, con el estudio de los "Efectos sistémicos y polimorbilidad" de la EPOC se quieren identificar los mecanismos de afectación extrapulmonar de la entidad, así como sus consecuencias clínicas. Fundamentalmente, esta línea se dirige a los efectos cardiovasculares y en el músculo esquelético.
- La línea de "Exacerbaciones" se refiere al fenómeno de agudización de la EPOC, desde sus causas a las consecuencias que comporta en la evolución de la propia enfermedad.

## Publicaciones científicas más relevantes

- POLKEY MI, SPRUIT MA, EDWARDS LD, WATKINS ML, PINTO-PLATA V, VESTBO J ET AL.. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):382-6.
- RENNARD SI, VESTBO J, AGUSTÍ A. What is chronic obstructive pulmonary disease anyway?: Continua, categories, cut points, and moving beyond spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 15;187(10):1036-7.
- ROCHE N, REDDEL HK, AGUSTI A, BATEMAN ED, KRISHNAN JA, MARTÍN RJ ET AL.. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework. *Lancet Respir Med*. 2013 Dec;1(10):e29-30.
- MÜLLEROVA H, AGUSTI A, ERQOU S, MAPEL DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013 Oct;144(4):1163-78.
- FANER R, CRUZ T, AGUSTI A. Immune response in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Sep;9(9):821-33.

## A destacar

### PROYECTOS:

- Instituto Carlos III- Proyecto –PI12/01117: “Capacidad regenerativa pulmonar en pacientes con EPOC: análisis integrado de la funcionalidad de las células madre y el micro-ambiente inflamatorio. Proyecto duración 3 años (2013-2015). IP: Alvar Agustí.
- “Envel·liment pulmonar prematur i MPOC”. Duración 2 años. Dotación: (Obra Social de la Caixa) RecerCaixa. 2012-2013. Barcelona. IP: Alvar Agustí.
- Proyecto de Investigación: “Riboleucograma en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica”. Fundación Mutua Madrileña. Duración: 1 año (2013). IP: Alvar Agustí.
- PI192/2012: Título: Detección y correlación de células madre pulmonares y micro-ambiente inflamatorio en pacientes con EPOC. Entidad financiadora: SEPAR. Duración: 2013-2014 Investigador principal: Maria Rosa Faner Canet.
- Título: Detección y correlación de células madre pulmonares y micro-ambiente inflamatorio en pacientes con EPOC. Entidad financiadora: FUCAP. FUNDACIÓ CATALANA DE PNEUMOLOGIA. Duración: 2013-2014. Investigador principal: Maria Rosa Faner Canet.
- Proyecto 065. “ Epigenética e Inflamación Sistémica persistente en la EPOC” Becas Separ 2013. Duración 2014-2015.

### CURSOS O DOCENCIA:

- Coordinador Científico. IX Symposium Internacional de Neumología Siglo XXI. Sesión de bienvenida y presentación. Resumen de las jornadas y clausura. Madrid 15/16 de Febrero 2013.
- “Ens serveix d'alguna cosa el GOLD ABCD?” Sessions Científiques del Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria del Hospital Clinic i Provincial de Barcelona. 22 gener de 2013.
- Hacia la Medicina Personalizada en EPOC. VII Jornadas Científicas del CIBERES. Madrid 20-21 de Junio de 2013.
- Medicina Personalizada y Enfermedades Crónicas. UIMP Barcelona. Centre Ernest Lluch. La Atención a la cronicidad entre la mejora y la transformación. 10-11 Julio 2013. Barcelona.
- Inauguración Curso Academico 2013/2014. “ Conferencia Magistral”. Universidad de Vic/Complejo Hospitalario de Vic. 03 de Octubre de 2013.





PROGRAMA:  
**EPOC/Cáncer de Pulmón/  
 Hipertensión Pulmonar**

## Grupo 21

### Integrantes

#### CONTRATADOS

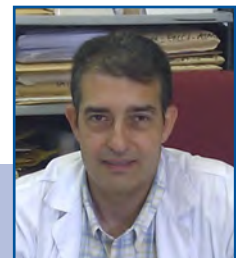
Castro Acosta, Ady Angélica  
 Esteban García-Navas, Sara

#### ADSCRITOS

Diaz de Atauri, María Josefa  
 Enguita Valls, Ana Belén  
 Gámez García, Antonio Pablo  
 García Lujan, Ricardo  
 García Río, Francisco  
 Rami Porta, Ramón  
 Villena Garrido, M<sup>a</sup> Victoria

### Investigador Principal

**Álvarez Martínez, Carlos**



#### Contacto:

Instituto de Investigación I+12  
 Hospital Universitario 12 de Octubre  
 Centro de Actividades Ambulatorias.3º planta, Módulo B, Psiquiatría.  
 Avda de Córdoba, s/n, 28041 Madrid  
 Teléfono: (+34) 91 779 28 68 · E.mail: carlosjose.alvarez@salud.madrid.org  
[http://www.ciberes.org/index.php?option=com\\_](http://www.ciberes.org/index.php?option=com_personal&view=personal&grupo_id=21&Itemid=77)  
[personal&view=personal&grupo\\_id=21&Itemid=77](http://www.ciberes.org/index.php?option=com_personal&view=personal&grupo_id=21&Itemid=77)

### Principales líneas de investigación

Líneas de investigación consolidadas:

- EPOC: Evolución clínica, Comorbilidad, Modelo de gestión clínica, Mortalidad y Reingresos.
- Cáncer de pulmón: Diagnóstico, Estadificación clínica, Evolución clínica, Modelo de gestión clínica, Mortalidad y Recidivas.
- Hipertensión pulmonar: Caracterización clínica y biológica de la enfermedad, Evolución clínica, Modelo de gestión clínica, Mortalidad y Reingresos.

Otras temáticas desarrolladas:

- Asma.
- Fibrosis pulmonar.
- Apnea, Hipoventilación y Sueño.
- Trasplante pulmonar.

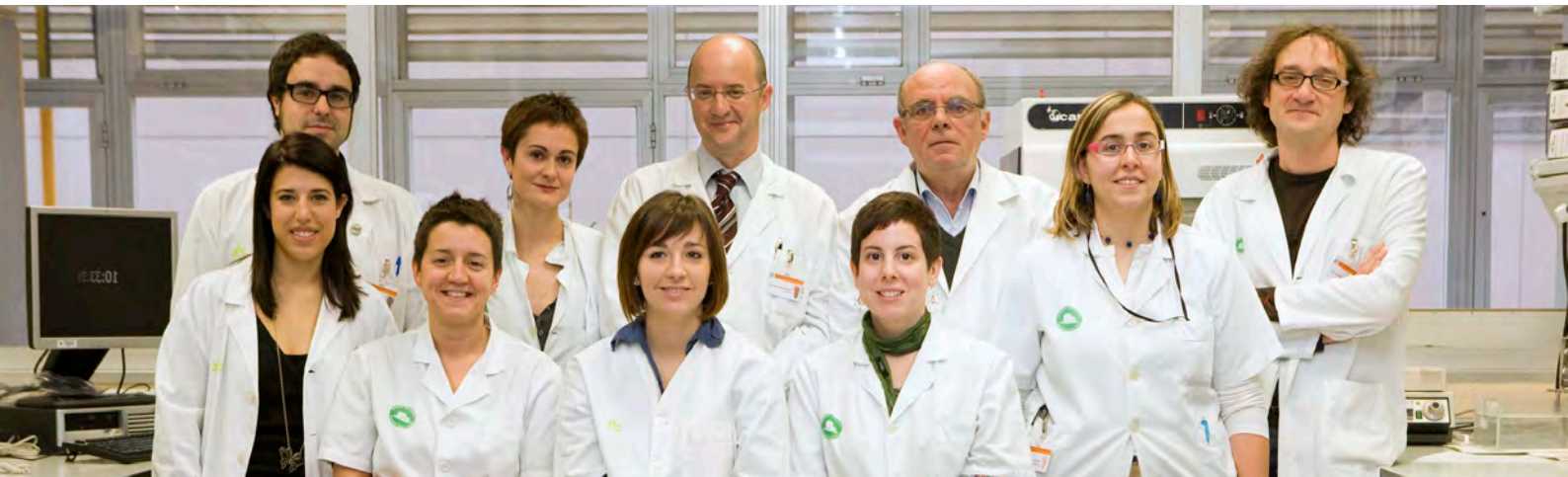
## Publicaciones científicas más relevantes

- LÓPEZ-CAMPOS JL, HARTL S, POZO-RODRÍGUEZ F, ROBERTS CM, EUROPEAN COPD AUDIT TEAM. European COPD Audit: design, organisation of work and methodology. *Eur Respir J*. 2013 Feb;41(2):270-6.
- ROBERTS CM, LOPEZ-CAMPOS JL, POZO-RODRÍGUEZ F, HARTL S, EUROPEAN COPD AUDIT TEAM. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation admissions. *Thorax*. 2013 Dec;68(12):1169-71.
- MARTÍNEZ-GARCÍA MA, CAPOTE F, CAMPOS-RODRÍGUEZ F, LLOBERES P, DÍAZ DE ATAURI MJ, SOMOZA M, MASA JF, GONZÁLEZ M, SACRISTAN L, ET AL.. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA-J AM MED ASSOC*. 2013;(310):2407-15.
- OSAROGIAGBON RU, RAMI-PORTA R. Early stage non-small-cell lung cancer: surgical implications of the new adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol*. 2013 May;8(5):e45-6.
- SIMONNEAU G, GATZOULIS MA, ADATIA I, CELERMAJER D, DENTON C, GHOFrani A. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41.

## A destacar

1. Participación en la construcción de los proyectos estratégicos de investigación de los PCI a 3 años en las áreas temáticas de EPOC, Cáncer e Hipertensión pulmonar:
  - PCI en Enfermedad Pulmonar Obstrucciona Cronica (EPOC).
  - PCI Cancer de pulmón: Estadificación molecular del cáncer de pulmón estadios I/IIp.
  - Programa corporativo de Investigación en Hipertensión Pulmonar del CIBERES.
2. Consolidación de una red hospitalaria de investigación en EPOC con la participación de todas las regiones españolas (CCAA):
  - Proyecto DELICATO: Design and local implementation of clinical audits in different types of old (EPOC frágil).
  - Cohorte española de EPOC Avanzado (CEPA).
    - Subproyecto CEPA 1: Incidencia anual y distribución espacial de mortalidad. Estudio longitudinal de una cohorte de pacientes con EPOC Severa.
    - Subproyecto CEPA 2: Caracterización fenotípica y evolución clínica a 3 años.
    - Subproyecto CEPA 3: Inflammosoma comorbilidad y curso clínico.
  - European ERS COPD AUDIT.
  - Proyecto AUDIPOC España.
3. Participación en la coordinación y análisis de los datos obtenidos en la primera auditoría europea de exacerbaciones de EPOC (European ERS COPD Audit): Miembros del Steering Group y del Data analysis team.
4. Participación en la construcción y coordinación del registro español para la TNM 2016 asociado a un repositorio de muestras de tejido: Cohorte retrospectiva de cáncer pulmonar (GCCP-II/IASLC).
5. Participación en la construcción y coordinación del registro español de hipertensión pulmonar: REHAP.
6. Coordinación y participación en la elaboración de las normativas SEPAR: Espirometría, e Hiperrespuesta bronquial inespecífica en Asma.
7. Coordinación de la normativa SEPAR para el manejo del nódulo pulmonar solitario.





PROGRAMA:

**Tuberculosis\* /  
Nuevas Dianas Terapéuticas\***

## Grupo 17

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Lacoma de la Torre, Alicia  
Muñoz Quinto, Aroa  
Vilaplana Massaguer, Cristina

#### ADSCRITOS

Cardona Iglesias, Pere Joan  
Domínguez Benitez, José Antonio  
Gil Sánchez, Olga  
Guirado Cáceres, Evelina  
Latorre Moreno, Irene  
Prat Aymerich, Cristina  
Ruiz Manzano, Juan

### Investigador Principal

**Ausina Ruiz, Vicente**



#### Contacto:

Servicio de Microbiología. 2ª Planta. Edificio Maternal.  
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

Carretera Canyet, 08916 Badalona, Barcelona.

Teléfono: (+34) 93 497 88 94 · E.mail: [vausina.germanstrias@gencat.cat](mailto:vausina.germanstrias@gencat.cat)

Websites: [http://www.gencat.cat/ics/germanstrias/web\\_micro/](http://www.gencat.cat/ics/germanstrias/web_micro/)

<http://unitatdetuberculosisexperimental.wordpress.com/>

### Principales líneas de investigación

- Desarrollo y evaluación de nuevos modelos experimentales animales en tuberculosis.
- Estudios sobre la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis latente.
- Nuevas vacunas contra la tuberculosis.
- Fármacos antituberculosos: resistencia, acción y evaluación de nuevos fármacos.
- Nuevos métodos diagnósticos y de epidemiología molecular de la tuberculosis.
- Nuevas aproximaciones moleculares al estudio epidemiológico, patogénico y diagnóstico de la infecciones respiratorias causadas por virus respiratorios, *Haemophilus influenzae* y *Mycoplasma pneumoniae*.
- Caracterización del ciclo de vida intracelular de *Staphylococcus aureus*. Implicaciones en la evolución y tratamiento de las infecciones estafilocócicas.
- Diseño y evaluación de un nuevo inmunosensor impedimétrico para el diagnóstico de la sepsis de origen respiratorio.
- Nuevos métodos moleculares de diagnóstico de la sepsis de origen respiratorio: PCR y espectrometría de masas.
- Detección de bacterias causantes de sepsis mediante un nuevo inmunoensayo de base nanotecnológica.

\* Proyecto estratégico 2013-2015: "Investigación e innovación en tuberculosis: investigación básica, prevención, nuevos tratamientos y diagnóstico"

\*\* Proyecto estratégico 2013-2015: Infecciones respiratorias: de mecanismos patogénicos a tratamiento

## Publicaciones científicas más relevantes

- AABYE MG, LATORRE I, DIAZ J, MALDONADO J, MIALDEA I, EUGEN-OLSEN J. Dried plasma spots in the diagnosis of tuberculosis: IP-10 release assay on filter paper. *Eur Respir J*. 2013 Aug;42(2):495-503.
- VILAPLANA C, MARZO E, TAPIA G, DIAZ J, GARCÍA V, CARDONA PJ. Ibuprofen therapy resulted in significantly decreased tissue bacillary loads and increased survival in a new murine experimental model of active tuberculosis. *J Infect Dis*. 2013 Jul 15;208(2):199-202.
- AUSINA RUIZ V, FERNÁNDEZ-RIVAS G, VILAPLANA MESSEGUER C. Selected culture and drug-susceptibility testing methods for drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* screening in resource-constrained settings. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013 Apr;13(3):247-9.
- VILLELLAS C, ARISTIMUÑO L, VITORIA MA, PRAT C, BLANCO S, GARCÍA DE VIEDMA D. Analysis of mutations in streptomycin-resistant strains reveals a simple and reliable genetic marker for identification of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *J Clin Microbiol*. 2013 Jul;51(7):2124-30.
- ARBUES A, AGUILO JI, GONZALO-ASENSIO J, MARINOVA D, URANGA S, PUENTES E. Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated *M. tuberculosis*-based vaccine to enter clinical trials. *Vaccine*. 2013 Oct 1;31(42):4867-73.

## A destacar

Siguiendo las directrices marcadas por el "Plan Global para frenar la tuberculosis 2006-2015" auspiciado por la OMS, los investigadores pertenecientes al grupo 17 de CIBERES han generado considerable conocimiento científico en colaboración con otros grupos del CIBERES y diferentes grupos nacionales e internacionales en el ámbito de la patogenia, prevención, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Los investigadores del grupo han trabajado en el desarrollo de nuevas vacunas profilácticas y terapéuticas contra la tuberculosis, han desarrollado nuevos modelos experimentales animales para el estudio de la tuberculosis latente y también han aportado conocimientos en el ámbito de las resistencias de *M. tuberculosis*. Han realizado estudios para evaluar nuevas técnicas inmunológicas para diagnosticar la infección tuberculosa latente. Estos estudios han generado importantes publicaciones en revistas internacionales de prestigio realizados en colaboración con otros grupos del CIBERES e internacionales. Investigadores del grupo han participado activamente en el desarrollo de guías clínicas para el uso de nuevos tests diagnósticos (IGRAs) de la infección tuberculosa latente.

Los miembros del grupo también desarrollan diferentes proyectos de investigación relacionados con otros patógenos respiratorios: *S. aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y virus respiratorios. Una de las líneas de investigación en las que ha participado activamente el grupo en los últimos años ha sido en el estudio de la importancia de la respuesta inflamatoria en las infecciones respiratorias. El objetivo principal es describir e identificar los factores propios del huésped y del patógeno que juegan un papel determinante en la evolución clínica.

Los investigadores del grupo están actualmente implicados en cinco proyectos financiados por la UE en el contexto de 7º PM y en diferentes proyectos financiados por agencias nacionales (FIS, Ministerio de Economía y Competitividad y otras), la industria y las Administraciones. También participan en diferentes proyectos de investigación en colaboración con otros CIBER (CIBER-BBN, CIBEResp y otros). Las actividades de investigación del grupo han permitido generar en los últimos años seis nuevas patentes y recientemente se ha creado una *spin-off* con vistas a la comercialización de un nuevo probiótico que puede permitir acortar el tratamiento de la infección tuberculosa latente.



PROGRAMA:  
**Apneas del Sueño**

## Grupo 35

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Cubero Marín, José Pablo  
De Andrés Eciolaza, Jacqueline L.  
Forner Vicente, Marta  
Sánchez de la Torre, Manuel

#### ADSCRITOS

Alonso Fernández, Alberto  
Barceló Bennassar, Antonia  
Carrera Lamarca, Miguel  
Carrizo Sierra, Santiago  
De la Peña Bravo, Mónica  
Duran Cantolla, Joaquín José  
Egea Santaolalla, Carlos Javier  
Esquinas López, Cristina  
Gómez Falguera, Silvia  
Marín Trigo, José María  
Martínez Alonso, Montserrat  
Martínez Gonzalez, Cristina  
Mediano San Andrés, Olga  
Pifarre Teixido, Ricardo  
Rubio Aramendi, Ramón  
Sánchez de la Torre, Alicia  
Vicente González, Eugenio  
Vila Justribo, Manuel

### Investigador Principal

**Barbé, Ferrán**



#### Contacto:

Departamento de Ciencias Médicas Básicas.  
Instituto de Investigación Biomedica de Lleida.  
Avda. Alcalde Rovira Roure, 80. Lleida · Teléfono: (+34) 973 705 372  
E.mail: febarbe.lleida.ics@gencat.cat  
Website: [http://www.ciberes.org/index.php?option=com\\_personal&view=personal&grupo\\_id=35&Itemid=77](http://www.ciberes.org/index.php?option=com_personal&view=personal&grupo_id=35&Itemid=77)

### Principales líneas de investigación

Trastornos respiratorios durante el sueño:

- Evaluación de nuevos métodos diagnósticos y de tratamiento.
- Patogenia de las complicaciones cardiovasculares y metabólicas.
- Desarrollo tecnológico.



## Publicaciones científicas más relevantes

- MARTÍNEZ-GARCÍA MA, CAPOTE F, CAMPOS-RODRÍGUEZ F, LLOBERES P, DÍAZ DE ATAURI MJ, SOMOZA M, MASA JF, GONZÁLEZ M, SACRISTAN L, ET AL.. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA-J AM MED ASSOC*. 2013;(310):2407-15.
- SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M, CAMPOS-RODRÍGUEZ F, BARBÉ F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1(1):61-72.
- CAMPOS-RODRÍGUEZ F, MARTÍNEZ-GARCÍA MA, MARTÍNEZ M, DURAN-CANTOLLA J, PEÑA MDE L, MAS-DEU MJ. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan 1;187(1):99-105.
- MUNIESA MJ, HUERVA V, SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M, MARTÍNEZ M, JURJO C, BARBÉ F. The relationship between floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol*. 2013 Nov;97(11):1387-90.
- BARCELÓ A, ESQUINAS C, PIÉROLA J, DE LA PEÑA M, SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M, MONTSERRAT JM. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2013;86(4):295-301.

## A destacar

El grupo 35 del Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) ha participado durante el año 2013 en los principales foros nacionales e internacionales de medicina respiratoria (SEPAR, ATS, ERS, Sleep & Breathing) tanto en conferencias por invitación como presentación de los resultados de los proyectos en curso. Actualmente continúa en marcha unos de los proyectos referentes a nivel internacional en el estudio del impacto del síndrome de apnea del sueño en la evolución del síndrome coronario agudo (ISAACC Study, NCT NCT01335087). Durante el mismo año el grupo ha producido más de 20 publicaciones originales, 5 artículos de revisión y tiene activos un total de 20 proyectos de investigación.



PROGRAMA:  
**Cáncer de Pulmón / EPOC**

## Grupo 6

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Arismendi Núñez, Ebymar  
Más Pérez, Julio Tomás  
Peinado Cabré, Víctor Ivo  
Torralba García, Yolanda

#### ADSCRITOS

Blanco Vich, Isabel  
Burgos Rincon, Felipe  
Gómez Yeron, Federico Pablo  
Hernández Carcereny, Carmen  
Ramírez Ruz, Josep  
Ribas Solá, Jesús  
Roca Torrent, Josep  
Rodríguez Roisin, Roberto  
Tura-Ceide, Olga  
Zavala Zegarra, Elizabeth

### Investigador Principal

**Barberá Mir, Joan Albert**



#### Contacto:

Servicio de Neumología. Subterráneo Esc. 4b.  
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.  
Teléfono: (+34) 93 227 57 47  
E.mail: jbarbera@clinic.ub.es

### Principales líneas de investigación

- Hipertensión Pulmonar:
  - Biopatología, papel de las células progenitoras en la lesión y reparación.
  - Identificación de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas. Modelos experimentales.
- EPOC:
  - Actividad física, biogenética celular y efectos sistémicos.
  - Alteraciones intercambio gaseoso.
  - Biopatología de las alteraciones vasculares pulmonares.
- Continuidad asistencial y tecnologías de la información y comunicación en las enfermedades respiratorias crónicas:
  - Modelo de control de calidad de la espirometría forzada con soporte de tecnologías de la información y comunicación (TIC).
  - Detección precoz de los trastornos respiratorios del sueño con soporte de TICs.



## Publicaciones científicas más relevantes

- VESTBO J, HURD SS, AGUSTÍ AG, JONES PW, VOGELMEIER C, ANZUETO A ET AL.. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):347-65.
- SEEGER W, ADIR Y, BARBERÀ JA, CHAMPION H, COGHLAN JG, COTTIN V ET AL.. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D109-16.
- FREIXA X, PORTILLO K, PARÉ C, GARCÍA-AYMERICH J, GÓMEZ FP, BENET M ET AL.. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J*. 2013 Apr;41(4):784-91.
- BLANCO I, SANTOS S, GEA J, GÜELL R, TORRES F, GIMENO-SANTOS E ET AL.. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J*. 2013 Oct;42(4):982-92.
- PEINADO VI, GÓMEZ FP, BARBERÀ JA, ROMAN A, ANGELS MONTERO M, RAMÍREZ J ET AL.. Pulmonary vascular abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Dec;32(12):1262-9.

## A destacar

Presentación de la expresión de interés del Programa Corporativo de Investigación en Hipertensión Pulmonar.

### PROYECTOS INICIADOS 2013

- Comisión Europea
  - ROCA, J. Advancing Care Coordination & Telehealth Deployment (ACT). nº 20121209. 2013-2015. 117.053,29 € (Total EC Funding: 1,6 M Euros. Coordinador: Philips Healthcare Boeblingen).
- FIS
  - BARBERA, JA. Biomarcadores endoteliales en la hipertensión arterial pulmonar: relación con la heterogeneidad clínica y la respuesta terapéutica. PI12/00510. 2013-2015. 183.315 €
  - ROCA, J. PITES-ISA: Escalabilidad regional de los servicios de atención integrada y ayuda a la decisión clínica. PI12-01241. 2013-2015. 38.115 €
- FCHP
  - BARBERA, JA. Marcadores biológicos de integridad y función endotelial en la evaluación y seguimiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar. 2013-2014. 12.000 €
- SOCAP
  - BARBERA, JA / CHAMORRO, N. Marcadors biològics d'integritat i funció endotelial en l'avaluació i seguiment dels pacients amb hipertensió arterial pulmonar. Juliol 2013-Juliol 2014. 12.000 €

### TRASLACIÓN. GUÍAS.

- VACHIÉRY JL, ADIR Y, BARBERÀ JA ET AL. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D100-108. PMID: 24355634.
- SEEGER W, ADIR Y, BARBERÀ JA ET AL. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D109-116. PMID: 24355635.
- VESTBO J, HURD SS, AGUSTI AG, JONES PW, VOGELMEIER C, ANZUETO A, BARNES PJ, FABRI LM, MARTÍNEZ FJ, NISHIMURA M, STOCKLEY RA, SIN DD, RODRÍGUEZ-ROISIN R. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 347-365. PMID: 22878278.
- GARCÍA-RÍO F, CALLE M, BURGOS F, CASAN P, DEL CAMPO F, GALDIZ JB, GINER J, GONZÁLEZ-MANGADO N, ORTEGA F, PUENTE MAESTU L. Espirometría. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 388-401. PMID: 23726118.



PROGRAMA:  
**Lesión Pulmonar Aguda  
/ Neumonía**

## Grupo 33

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Montanyà Castells, Jaume  
Puig Cotado, Maria Ferranda  
Quílez Tierno, María Elisa

#### ADSCRITOS

Artigas Raventós, Antonio  
Fernández Fernández, Rafael  
Ferrer Roca, Ricard  
López Aguilar, Josefina  
Martí Sistac, Octavi  
Martínez Pérez, Melcior  
Martín-Loeches Carrondo, Ignacio-E.  
Muñiz Albaiceta, Guillermo  
Ochagavia Calvo, Ana  
Sales López, Bernat  
Vallés Daunis, Jorge  
Villagra García, Ana Maria

### Investigador Principal Blanch Torra, Lluís



#### Contacto:

Centre de Crítics.  
Corporacion Sanitaria Parc Tauli.  
Parc Taulí, S/N · 08208 Sabadell, Barcelona.  
Teléfono: (+34) 93 723 10 10 ext. 22229 · E.mail: lblanch@tauli.cat

### Principales líneas de investigación

Las principales líneas de investigación de nuestro grupo se enmarcan en los dos programas corporativos de investigación en los que participamos:

- Lesión Pulmonar Aguda: Proyecto de Diagnóstico precoz y nuevas estrategias terapéuticas en la Lesión Pulmonar Aguda (EDIT-ALI).
- Neumonía: Proyecto de Investigación Traslacional Multidisciplinar en Infecciones del Tracto Respiratorio (MARTIN).

#### LÍNEAS:

- Prevalencia de las asincronías durante la ventilación mecánica en el paciente crítico.
- Modelos de lesión pulmonar aguda y sus tratamientos específicos.
- Interacción cerebro-pulmón durante la ventilación mecánica y efecto de la posición en modelos experimentales.
- Lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo y prevención de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica en el paciente crítico.
- Estudio epidemiológico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV).

## Publicaciones científicas más relevantes

- VALLÉS J, PALOMAR M, ALVÁREZ-LERMA F, RELLO J, BLANCO A, GARNACHO-MONTERO J. Evolution over a 15-year period of clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with community-acquired bacteremia. *Crit Care Med*. 2013 Jan;41(1):76-83.
- PUIG F, FUSTER G, ADDA M, BLANCH L, FARRE R, NAVAJAS D ET AL.. Barrier-protective effects of activated protein C in human alveolar epithelial cells. *PLoS One*. 2013;8(2):e56965.
- GONZÁLEZ-LÓPEZ A, LÓPEZ-ALONSO I, AGUIRRE A, AMADO-RODRÍGUEZ L, BATALLA-SOLÍS E, ASTUDILLO A. Mechanical ventilation triggers hippocampal apoptosis by vagal and dopaminergic pathways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):693-702.
- FERNÁNDEZ R, GILI G, VILLAGRA A, LOPEZ-AGUILAR J, ARTIGAS A. Assessment of the inflammatory effect of low-dose oxygen in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2013 Apr;39(4):711-6.
- MARTÍN-LOECHES I, DEJA M, KOULENTI D, DIMOPOULOS G, MARSH B, TORRES A. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med*. 2013 Apr;39(4):672-81.

## A destacar

- Hemos desarrollado y validado un sistema de monitorización (spin-off Better-Care y patente US2010106825) con el cual hemos registrado durante todo el periodo ventilatorio más de 160 pacientes en 5 UCIs. Este estudio ha puesto de manifiesto la alta incidencia de asincronías y su asociación con el riesgo de la mortalidad en la UCI (proyectos financiados en este ámbito PI13/02204, TSI-020302-2010-134).
- Hemos demostrado que la ventilación modula la respuesta inflamatoria y la activación neuronal y la apoptosis en un modelo experimental ALI (PMID 23962032).
- La monitorización de la oxigenación tisular es útil para determinar el resultado del destete en los pacientes ventilados (PMID 23314894).
- La isquemia traqueal podría prevenirse mediante el control manual o continuo de la presión del manguito (PMID 24572178).
- Eficacia de una sola dosis de profilaxis antibiótica en la intubación para disminuir la incidencia de la neumonía precoz en pacientes comatosos ventilados (PMID 23715136).
- Finalizado el estudio que analiza la incidencia de traqueobronquitis y VAP (TAVeM).
- Evaluado el efecto inflamatorio de oxígeno en pacientes con ventilación mecánica (PMID 23296630).
- Hemos aplicado sistemas de control biológico no invasivo para detectar compuestos orgánicos volátiles relacionados con la peroxidación lipídica en el aire exhalado de los pacientes con ventilación mecánica con SDRA.
- La terapia Celular en el SDRA basada en el trasplante de células neumocytes tipo II en un modelo experimental de SDRA sostenidos en ratas ha demostrado una mejora en la remodelación pulmonar (PI12/02548).
- Tratamiento anticoagulante con APC y heparina en cultivos primarios de células alveolares (PMID 23451122).
- Hemos firmado un convenio para estudiar el efecto de la antitrombina en un modelo in vitro de lesión pulmonar aguda (Grifols) .
- Actividades educativas de posgrado: 18º Simposio Internacional sobre Infecciones en pacientes Críticos (Sevilla 2013), ATS "Monitorización Cardiorespiratoria" (Philadelphia 2013), Fisiología respiratoria aplicada, Máster en Cuidados Críticos.





PROGRAMA:  
**Neumonía**

## Grupo 27

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Herranz Martín, Marta  
Iglesias Arribas, Cristina  
Pérez García, Laura  
Rodríguez Sánchez, Belén

#### ADSCRITOS

Alcala Hernández, Luis  
Alonso Martínez, María  
Barrio Gutiérrez, José María  
Cercenado Mansilla, Emilia  
Fernández del Rey, Rocío  
García de Viedma del Alamo, Darío  
Guinea Ortega, Jesús Vicente  
Hortal Iglesias, Francisco Javier  
Marín Arriaza, M<sup>a</sup> de las Mercedes  
Martín-Rabadán Caballero, Pablo  
Muñoz García, Patricia  
Pelaez García de la Rasilla, Teresa  
Pérez Granda, M<sup>a</sup> Jesús  
Rodríguez Creixems, Marta  
Ruiz Serrano, María Jesús

### Investigador Principal

**Bouza Santiago, Emilio**



#### Contacto:

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital Gregorio Marañón.  
C/ Ibiza 43. Madrid · Teléfono: (+34) 91 586 84 53  
E.mail: micro.hgugm@gmail.com

### Principales líneas de investigación

- Infección grave del tracto respiratorio inferior.
- Infección bacteriémica e infección relacionada con el catéter.
- Infección en pacientes inmunocomprometidos y trasplantados.
- Micosis sistémicas hospitalarias.
- *C. difficile*.
- Tuberculosis y enfermedades producidas por micobacterias.

## Publicaciones científicas más relevantes

- PÉREZ GRANDA MJ, BARRIO JM, HORTAL J, MUÑOZ P, RINCÓN C, BOUZA E. Routine aspiration of subglottic secretions after major heart surgery: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect.* 2013 Dec;85(4):312-5.
- GUINEA J, PADILLA C, ESCRIBANO P, MUÑOZ P, PADILLA B, GIJÓN P. Evaluation of MycAssay™ Aspergillus for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients without hematological cancer. *PLoS One.* 2013;8(4):e61545.
- IÑIGO J, GARCÍA DE VIEDMA D, ARCE A, PALENQUE E, HERRANZ M, RODRÍGUEZ E. Differential findings regarding molecular epidemiology of tuberculosis between two consecutive periods in the context of steady increase of immigration. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Mar;19(3):292-7.
- BOUZA E, GRANDA MJ, HORTAL J, BARRIO JM, CERCENADO E, MUÑOZ P. Pre-emptive broad-spectrum treatment for ventilator-associated pneumonia in high-risk patients. *Intensive Care Med.* 2013 Sep;39(9):1547-55.
- ESCRIBANO P, PELÁEZ T, MUÑOZ P, BOUZA E, GUINEA J. Is azole resistance in *Aspergillus fumigatus* a problem in Spain? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jun;57(6):2815-20.

## A destacar

El grupo CIBER del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) ha tenido en 2013 un año muy exitoso en datos de investigación y producción científica.

El listado de publicaciones del grupo que se incluye alcanza la cifra de 70 con un factor acumulado de impacto de más de 240 puntos

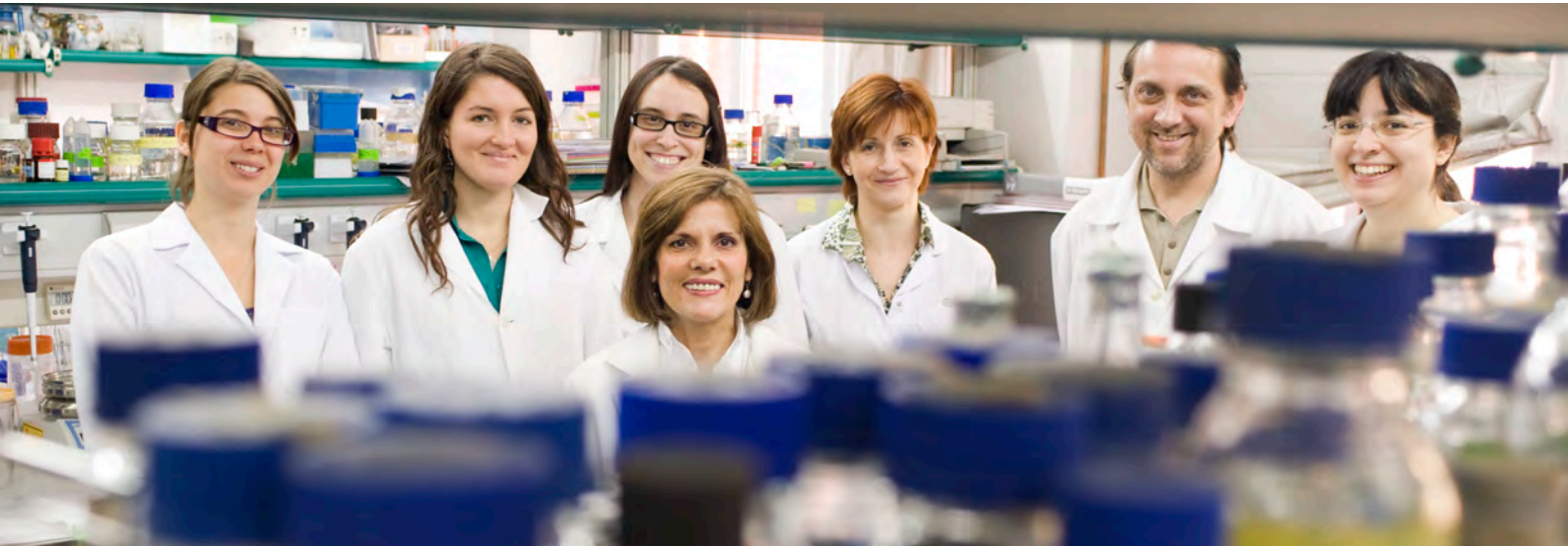
La producción ha sido buena en las diferentes áreas de trabajo, el porcentaje de publicaciones en 1er decil y 1er cuartil es respectivamente de 12 y 47.

En la línea de neumonía asociada a ventilación mecánica se ha completado los estudios de evaluación de la implantación de la aspiración subglótica continua. El estudio de la utilidad de la terapia anticipada con antibióticos de amplio espectro para prevenir la aparición de NAVM ha demostrado la disminución global de las infecciones y retraso de la aparición de neumonías para el precio de un cambio ecológico sustancial con el desarrollo de resistencia a Linezolid en todo el Centro. La idea es buena pero deben buscarse otros fármacos para llevarlo a cabo.

Los datos de tuberculosis muestran igualmente que se sigue progresando en las líneas de trabajo del grupo Se ha generado producción científica alrededor de los siguientes aspectos: desarrollo de nuevas técnicas de bajo coste dirigidas al genotipado de MTB con fines de epidemiología molecular, puesta a punto de técnicas rápidas de detección de cepas de MTB de alto riesgo, optimización de detección de complejidad clonal en la infección por MTB, estudio poblacional de infecciones complejas (infecciones mixtas y coinfecciones con variantes clonales), análisis genotípico y fenotípico de variantes de MTB surgidas en el seno de eventos de microevolución y evaluación de su significado funcional.

El grupo de micosis respiratoria ha tenido también una producción muy elevada particularmente el campo de la aspergillosis invasora y en el de la candidiasis y candidemia





PROGRAMA:  
**Nuevas Dianas Terapéuticas/  
Lesión Pulmonar Aguda**

## Grupo 1

### Integrantes

#### CONTRATADOS

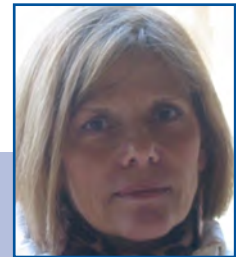
Cañadas Benito, Olga  
García-Fojeda García-Valdecasas, M<sup>a</sup> Belén  
Lorenzo Avilés, Alba  
Sáenz Martínez, Alejandra

#### ADSCRITOS

Anaya Suárez, Celia  
Caballero Díaz, Francisco Félix  
Gutiérrez Recacha, Pedro  
Leal Leturia, Itziar  
López García, Pilar  
Martorell Cafranga, Almudena  
Mellor Marsa, Blanca  
Nuevo Benítez, Roberto  
Provencio Ortega, María  
Rico Uribe, Laura Alejandra  
Rivas Rodríguez, M. del Mar  
Valle Fernández, Jesús

### Investigador Principal

**Casals Carro, Cristina**



#### Contacto:

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular I.  
Facultad de Biología.

Ciudad Universitaria, S/N. Madrid · Teléfono: (+34) 91 394 42 61

E.mail: [ccasalsc@ucm.es](mailto:ccasalsc@ucm.es)

Website: <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/respira/>

### Principales líneas de investigación

El epitelio respiratorio ha evolucionado hacia la producción de una complicada red de membranas extracelulares, llamadas surfactante pulmonar, que son esenciales para la respiración y por tanto para la supervivencia. El objetivo del grupo de investigación es entender cómo los componentes lipídico y proteico del surfactante pulmonar ejercen su acción en la respuesta inmune innata en el alveolo, así como en proteger al pulmón del colapso alveolar durante los sucesivos ciclos de inspiración-espирación.

Las líneas de investigación establecidas son las siguientes:

- L1. Estudiar los mecanismos moleculares por los cuales los componentes del surfactante limitan una respuesta inflamatoria excesiva, utilizando modelos de cultivo celular de inflamación e infección (PCI Nuevas Dianas Terapéuticas -Interacción Huesped Patógeno).
- L2. Determinar las potenciales interacciones moleculares entre la proteína del surfactante A (SP-A) y péptidos antimicrobianos presentes en el fluido alveolar (SP-BN, LL-37 y beta-defensinas) que pueden facilitar (o bloquear) actividades antimicrobianas (PCI Nuevas Dianas Terapéuticas -Interacción Huesped Patógeno).
- L3. Evaluar los mecanismos de resistencia de las membranas del surfactante frente a inactivación por factores que incrementan en el fluido alveolar durante la infección o inflamación (PCI- Nuevas Dianas Terapéuticas).

- L4. Estudiar las interacciones moleculares entre la proteína alveolar SP-A y nanopartículas vehiculadoras de fármacos (PCI- Nuevas Dianas Terapéuticas).
- L5. Estudiar los mecanismos de respuesta del pulmón frente al daño y el papel del surfactante pulmonar en la lesión pulmonar aguda inducida por ventilación mecánica (PCI- Daño Pulmonar Agudo).
- L6. Evaluar el potencial terapéutico de surfactantes naturales o sintéticos y fármacos antiinflamatorios vehiculados por el surfactante pulmonar en la lesión pulmonar aguda inducida por ventilación mecánica (PCI- Daño Pulmonar Agudo).

Estos estudios tienen relevancia directa en el desarrollo de nuevas terapias para enfermedades inflamatorias e infecciosas del pulmón.

## Publicaciones científicas más relevantes

- MONFORTE V, LÓPEZ-SÁNCHEZ A, ZURBANO F, USSETTI P, SOLÉ A, CASALS C ET AL.. Prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B for Aspergillus infection in lung transplant patients does not cause changes in the lipid content of pulmonary surfactant. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Mar;32(3):313-9.
- CAÑADAS O, CASALS C. Differential scanning calorimetry of protein-lipid interactions. *Methods Mol Biol*. 2013;974:55-71.

## A destacar

Proyecto del Plan Nacional Concedido: Ministerio de Economía y Competitividad (Área Biomedicina: SAF2012-32728). Título: El surfactante pulmonar como agente protector y modulador de la inflamación e infección en el pulmón. IP: C. Casals.

### RESULTADOS RELEVANTES:

- Línea 1: Se ha demostrado el efecto inmunomodulador de un surfactante sintético basado en la proteína recombinante SP-C humana sobre macrófagos alveolares y neumocitos en presencia de lipopolisacárido bacteriano (LPS) y/o virus respiratorio sincitial o *H. Influenzae*.
- Línea 2: Se ha demostrado que las proteínas presentes en el fluido alveolar, SP-BN y SP-A, actúan de forma sinérgica "in vitro" e "in vivo" contra varios patógenos pulmonares. Además se ha demostrado que ambas proteínas tienen efecto terapéutico in vivo una vez establecida la infección por *Klebsiella p.* en un modelo de ratón.
- Línea 5: Se ha demostrado que el daño pulmonar agudo inducido por ventilación mecánica (VILI) se desencadena sólo en aquellos animales donde se produce una inactivación del surfactante pulmonar. Hay una clara relación entre una respuesta pro-inflamatoria exacerbada y la inactivación del surfactante pulmonar. Además, los resultados demuestran que una respuesta inflamatoria atenuada junto con un aumento de la secreción endógena de surfactante activo, en respuesta a la ventilación, protegen del desarrollo de edema intraalveolar e hipoxemia.

TESIS DEFENDIDAS: 14/10/2013. Virginia Egidio Martín. Respuesta del pulmón frente al daño por ventilación mecánica: papel del surfactante pulmonar. Universidad Complutense de Madrid: Programa de Doctorado en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina (Mención hacia la excelencia). Calificación: Sobresaliente "cum laude". Director: Cristina Casals.

COLABORACIONES INTERNACIONALES RELEVANTES: 1) Prof. Dr. Timothy Weaver, Cincinnati's Children Hospital (Ohio, E.E.U.U.), en cuyo laboratorio Juan Manuel Coya realizó una estancia predoctoral en 2013; 2) Prof. Dr. Jan Johansson, Karolinska Institute, Stockholm Sweden (Solicitud de un Proyecto Europeo Conjunto en 2013 no concedido y en 2014); 3) Compañía farmacéutica Nycomed GmbH-Takeda (Alemania) dentro del campo biomédico/biotecnológico.



PROGRAMA:  
**Asma**

## Grupo 7

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Mazzeo, Carla Silvana  
Sanz Serrano, Verónica

#### ADSCRITOS

Barranco Sanz, Pilar  
Cardaba Olombrada, Blanca  
Fernández Nieto, María del Mar  
Gámez Gámez, Cristina  
Lahoz Navarro, Carlos  
Palomino Diaz, Pilar  
Quirce Gancedo, Santiago  
Sastre Domínguez, Joaquín  
Zafra Martín, M<sup>a</sup> Paz

### Investigador Principal

Del Pozo Abejón, M<sup>a</sup> Victoria



#### Contacto:

Servicio de Inmunología.  
Edificio Investigación. 4<sup>a</sup> Planta.  
Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD).  
Avda. Reyes Católicos, 2, 28040 Madrid · Teléfono: (+34) 91 550 48 91  
E.mail: vpozo@fjd.es

### Principales líneas de investigación

- Estudio de los mecanismos que subyacen en la generación y evolución del asma.
- Caracterización de los fenotipos asmáticos.
- Caracterizar la severidad en el asma e identificar los factores que están implicados en dicha severidad.
- Nuevas terapias para el asma.
- Eosinófilos.
- Exosomas y asma.



## Publicaciones científicas más relevantes

- BERNSTEIN DI, KASHON M, LUMMUS ZL, JOHNSON VJ, FLUHARTY K, GAUTRIN D ET AL.. CTNNA3 ( $\alpha$ -catenin) gene variants are associated with diisocyanate asthma: a replication study in a Caucasian worker population. *Toxicol Sci.* 2013 Jan;131(1):242-6.
- SASTRE B, FERNÁNDEZ-NIETO M, RODRÍGUEZ-NIETO MJ, AGUADO E, SASTRE J, DEL POZO V. Distinctive bronchial inflammation status in athletes: basophils, a new player. *Eur J Appl Physiol.* 2013 Mar;113(3):703-11.
- SIRACUSA A, DE BLAY F, FOLLETTI I, MOSCATO G, OLIVIERI M, QUIRCE S ET AL.. Asthma and exposure to cleaning products - a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy.* 2013 Dec;68(12):1532-45.
- VAN KAMPEN V, DE BLAY F, FOLLETTI I, KOBIERSKI P, MOSCATO G, OLIVIERI M ET AL.. Evaluation of commercial skin prick test solutions for selected occupational allergens. *Allergy.* 2013;68(5):651-8.
- AGUERRI M, CALZADA D, MONTANER D, MATA M, FLORIDO F, QUIRALTE J ET AL.. Differential gene-expression analysis defines a molecular pattern related to olive pollen allergy. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013 Apr-Jun;27(2):337-50.

## A destacar

El asma bronquial se define como una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias que provoca hiperrespuesta bronquial y/o obstrucción del flujo de aire y que se manifiesta por síntomas tales como tos, sibilancias o disnea. El asma se ha considerado clásicamente como una enfermedad asociada con atopia y/o enfermedad alérgica, que comienza en la infancia y puede persistir o no en la edad adulta. Sin embargo, en la actualidad, se considera una enfermedad heterogénea y multifactorial que incluye diferentes fenotipos, cada uno con su propia historia natural y distinta respuesta al tratamiento. En este sentido, además del asma alérgica o extrínseca y asma no alérgica o intrínseca, durante las dos últimas décadas se han definido otros fenotipos basados en características clínicas o fisiológicas (gravedad, edad de inicio, grado de obstrucción, resistencia al tratamiento), en desencadenantes del asma (ejercicio, alergenos, ocupación, asma inducido por aspirina), o tipo de inflamación (eosinofílica, neutrofílica o paucicelular). Estas definiciones se basan en características parciales de la enfermedad y si bien pueden ser de ayuda, no explican la complejidad total del asma.

Por ello, en la actualidad hay una necesidad de una mejor clasificación de los fenotipos del asma y hay una falta de conocimiento con respecto a muchas cuestiones, tales como las causas del aumento del asma, la susceptibilidad genética y la interacción entre los factores ambientales (microbios, contaminantes, etc) y el sistema inmunológico etc. Todo ello hace que el principal enfoque del PCI de asma sea conseguir una mejor clasificación del asma que permita nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos, y una mejor predicción de la respuesta al tratamiento y del seguimiento de la eficacia terapéutica.

Para conseguirlo el PCI de asma consta de un grupo de trabajo con carácter eminentemente traslacional incorporando como pilares fundamentales la investigación básica y el conocimiento clínico y pretendemos ocupar un puesto de liderazgo nacional e internacional en la comprensión del asma, avanzando en el conocimiento de nuevos marcadores de diagnóstico así como de posibles dianas terapéuticas cuya monitorización permita evaluar la recuperación del paciente, de este modo nos aproximaremos a una medicina personalizada para el tratamiento del asma.



PROGRAMA:  
**Lesión Pulmonar Aguda**

## Grupo 23

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Cardinal Fernández, Pablo A.  
Ferruelo Alonso, Antonio José  
Herrero Hernández, Raquel

#### ADSCRITOS

Alia Robledo, Inmaculada  
Arias Rivera, Susana  
Cerdá Cerdá, Enrique  
De la Cal López, Miguel Ángel  
De Paula Ruiz, Marta  
Fernández Segoviano, Pilar  
Frutos Vivar, Fernando  
Lorente Balanza, José Ángel  
Martínez Caro, Leticia  
Peñuelas Rodríguez, Oscar  
Tejerina Álvarez, Eva Esther

### Investigador Principal

Esteban de la Torre, Andrés



#### Contacto:

Servicio de Cuidados Intesivos.  
Hospital Universitario de Getafe.  
Ctra. Toledo km. 12,5. 28905 Getafe, Madrid.  
Teléfono: (+34) 91 683 49 82 · E.mail: aesteban@ucigetafe.com  
Website: www.ciberes.org

### Principales líneas de investigación

- Síndrome de distres respiratoria agudo.  
Estudio clínico y estudio experimental.
- Ventilación mecánica.  
Epidemiología. Desconexión de la ventilación mecánica.
- Prevención de infecciones respiratorias.  
Descontaminación digestiva selectiva



## Publicaciones científicas más relevantes

- PEÑUELAS O, MELO E, SÁNCHEZ C, SÁNCHEZ I, QUINN K, FERRUERO A. Antioxidant effect of human adult adipose-derived stromal stem cells in alveolar epithelial cells undergoing stretch. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Aug 1;188(1):1-8.
- HERRERO R, TANINO M, SMITH LS, KAJIKAWA O, WONG VA, MONGOVIN S. The Fas/FasL pathway impairs the alveolar fluid clearance in mouse lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013 Sep;305(5):L377-88.
- THILLE AW, ESTEBAN A, FERNÁNDEZ-SEGOVIANO P, RODRÍGUEZ JM, ARAMBURU JA, PEÑUELAS O. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 1;187(7):761-7.
- THILLE AW, ESTEBAN A, FERNÁNDEZ-SEGOVIANO P, RODRÍGUEZ JM, ARAMBURU JA, VARGAS-ERRÁZURIZ P. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med*. 2013 Jul;1(5):395-401.
- ESTEBAN A, FRUTOS-VIVAR F, MURIEL A, FERGUSON ND, PEÑUELAS O, ABRAIRA V. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul 15;188(2):220-30.

## A destacar

Nuestro Grupo ha continuado trabajando en las tres líneas de investigación establecidas para los últimos años:

- LA PRIMERA, que es el núcleo de nuestra participación en el PCI de ALI, está dedicada al estudio del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo. Durante el 2013 hemos finalizado el análisis de la correlación clínico-patológica de la "Berlin Definition" (Thille A, Esteban A, et al. *AJRCCM* 2013;187:761-767, y en la cronología de las lesiones histológicas del Daño Pulmonar Agudo (Thille A, Esteban A, et al. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;1(5):395-401). De igual modo hemos analizado la presencia de un fenotipo asociado con el desarrollo de DAD (en fase de manuscrito).

Desde el punto de vista genómica, hemos estudiado la presencia de unos microRNA con el desarrollo de DAD, sus mecanismos y la su interferencia (FIS PI12/02898) (en fase de manuscrito) (Tesis Doctoral de un Becario de nuestro Grupo). Al mismo tiempo estamos estudiando la alteración de las uniones celulares en el SDRA (FIS PI12/02451).

- LA SEGUNDA, se basa en la Ventilación Mecánica. Hemos finalizado el mayor estudio epidemiológico realizado hasta el momento (Esteban A, Frutos-Vivar F, et al. *AJRCCM* 2013;188:220-30). Actualmente hemos finalizado un estudio sobre la incidencia, factores de riesgo y evolución de los pacientes que desarrollan ICU-AW (submitted), y otro sobre el efecto de la sedación en los pacientes con VNI (submitted).
- LA TERCERA se dirige a la prevención de la infección respiratoria, especialmente la descontaminación selectiva digestiva. Hemos finalizado un estudio sobre la respuesta en ratas con ventilación mecánica lesiva, en animales previamente descontaminados o no (en fase de manuscrito). Tesis Doctoral de una Investigadora Junior de nuestro Grupo). Actualmente se está llevando a cabo un estudio para la prevención de las infecciones por catéter en pacientes grandes quemados con ventilación mecánica (FIS PI11/01121).



PROGRAMA:  
**Neumonía / Nuevas  
Dianas Terapéuticas**

## Grupo 2

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Domenech Lucas, Mirian  
Ruiz García, Susana

#### ADSCRITOS

Díez Martínez, Roberto  
García González, Pedro  
Moscoso Naya, Miriam  
Ramos Sevillano, Elisa  
Yuste Lobo, José Enrique

### Investigador Principal

García López, Ernesto



#### Contacto:

Centro de Investigaciones Biológicas.  
C/ Ramiro de Maeztu, 9. 28040 Madrid.  
Teléfono: (+34) 91 837 31 12  
E.mail: e.garcia@cib.csic.es  
Website: <http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=7>

### Principales líneas de investigación

La enfermedad neumocócica invasiva viene precedida por el establecimiento del llamado "estado de portador", esto es, la colonización de la nasofaringe por el microorganismo *Streptococcus pneumoniae*. La colonización neumocócica tiene lugar a través de una relación huésped-parásito cuyos detalles son, en su mayoría, desconocidos, así como mediante interacciones con otros microorganismos que ocupan el mismo hábitat tales como neumococos no tipificables, otros estreptococos del grupo mitis y patógenos como *Haemophilus influenzae*. La mayoría de las interacciones implican, por un lado, a los receptores celulares y proteínas de la superficie bacteriana y, por otro, a los mecanismos de defensa del huésped. Las hidrolasas de la pared celular (*cell wall hydrolases* o CWHs) son proteínas de la superficie de neumococo que están directamente implicadas en virulencia. Como ejemplos, LytB y LytC son esenciales para la colonización nasofaríngea y cooperan en la evasión del sistema inmunitario del huésped mientras que LytA participa en la liberación de otros factores de virulencia (como la neumolisina o la neuraminidasa) y de fragmentos del peptidoglicano que poseen un marcado poder pro-inflamatorio. Además, todas estas CWHs están implicadas en la forma-

\* 1) Investigación traslacional y multidisciplinar en infecciones respiratorias; 2) Infecciones respiratorias. de los mecanismos a la terapia

ción de biofilmes de *S. pneumoniae*. Por otra parte, es sabido que el impacto del hábito de fumar facilita la colonización bacteriana de los pulmones y contribuye notablemente a las exacerbaciones agudas que tienen lugar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Finalmente, uno de los principales objetivos de nuestro grupo de investigación consiste en el desarrollo de medidas tanto profilácticas como terapéuticas para luchar contra el proceso de colonización. Este objetivo se desarrollará utilizando CWHs (enzibióticos) como Cpl-7 (una enzima fágica de potencial interés) así como nuevas moléculas, como las cerageninas y análogos de colina, que serán ensayadas *in vitro* (utilizando cultivos planctónicos y biofilmes) y en modelos animales.

## Publicaciones científicas más relevantes

- DOMENECH M, RAMOS-SEVILLANO E, GARCÍA E, MOSCOSO M, YUSTE J. Biofilm formation avoids complement immunity and phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae*. *Infection and Immunity*. 2013;81:2606-2615.
- Díez-MARTÍNEZ R, DE PAZ H, BUSTAMANTE N, GARCÍA E, MENÉNDEZ M, GARCÍA P.. Improving the lethal effect of Cpl-7, a pneumococcal phage lysozyme with broad bactericidal activity, by inverting the net charge of its cell wall-binding module. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57:5355-5365.
- DOMENECH M, GARCÍA E, PRIETO A, MOSCOSO M. Insight into the composition of the intercellular matrix of *Streptococcus pneumoniae* biofilms. *Environmental Microbiology*. 2013;15:502-516.

## A destacar

Además de la concedida por el CIBER, nuestro grupo recibe financiación pública a través del Plan Nacional de Investigación en dos proyectos:

- Colonización neumocócica y estado de portador: bases moleculares, profilaxis y medidas terapéuticas. SAF2012-39444-C02-01 y -02. 2013-2015.
- Tecnología para cardiología y neumococo (NanoCardioCoco). IPT-2011-1337-010000. 2011-2014.

Por otra parte, además de las publicaciones indicadas en el apartado correspondiente, en 2013, se presentó una Tesis Doctoral realizada en nuestro laboratorio con ayuda parcial de CIBERES:

Elisa Ramos Sevillano. Enfermedad neumocócica invasiva: mecanismos moleculares de patogenicidad y protección. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Biológicas. 2013. Sobresaliente *cum laude*. <http://eprints.ucm.es/22886/>.





PROGRAMA:  
**EPOC / Cáncer de Pulmón**

## Grupo 22

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Casadevall Fusté, Carme  
Puig Vilanova, Ester

#### ADSCRITOS

Admetllo Papiol, Mireia  
Balcells Vilarnau, Eva  
Barreiro Portela, Esther  
Curull Serrano, Víctor  
Domínguez Álvarez, Marisol  
Ferrer Monreal, Antonio  
Galdiz Iturri, Juan Bautista  
Chávez Gzlez. Horcajada, Juan P.  
Martínez Llorens, Juana María  
Orozco Levi, Mauricio

### Investigador Principal

**Gea Guiral, Joaquim**



#### Contacto:

Hospital del Mar.

Paseo Marítimo, 25-29. Barcelona.

Tel.: (+34) 93 248 35 48 · E.mail: [jgea@parcdesalutmar.cat](mailto:jgea@parcdesalutmar.cat)

Websites:

[www.imim.es](http://www.imim.es) / [www.upf.edu](http://www.upf.edu) / [www.brn.cat](http://www.brn.cat) / [www.parcdesalutmar.cat](http://www.parcdesalutmar.cat)

### Principales líneas de investigación

- Alteraciones músculos respiratorios y periféricos en las enfermedades pulmonares.
- Fenotipación de la EPOC.
- Alteraciones pulmonares en la EPOC y en el cáncer de pulmón.
- Hipertensión Pulmonar.



## Publicaciones científicas más relevantes

- Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, Balcells E, Rodríguez DA, Farrero E, de Batlle J et al.. Physical activity in COPD patients: patterns and bouts. *Eur Respir J*. 2013 Oct;42(4):993-1002.
- Bazan V, Grau N, Valles E, Felez M, Sanjuas C, Cainzos-Achirica M. Obstructive sleep apnea in patients with typical atrial flutter: prevalence and impact on arrhythmia control outcome. *Chest*. 2013 May;143(5):1277-83.
- Blanco I, Santos S, Gea J, Güell R, Torres F, Gimeno-Santos E et al.. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J*. 2013 Oct;42(4):982-92.
- Barreiro E, Femoselle C, Mateu-Jimenez M, Sánchez-Font A, Pijuan L, Gea J. Oxidative stress and inflammation in the normal airways and blood of patients with lung cancer and COPD. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:859-71.
- Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):3896-901.

## A destacar

En el año 2013 nuestro grupo mantuvo su producción científica, tanto en publicaciones originales (20 Intl, 5 Ntl) como en revisiones (4 Intl) y editoriales (1 Intl, 3 Natl) en las revistas de más alto factor de impacto de la especialidad. Los miembros del grupo lo son además de 4 comités editoriales en revistas indexadas (incluyendo *Am J Respir Crit Care Med* y *J Appl Physiol*), y revisores de 8 de ellas (incluyendo *N Eng J Med*). Revisores también en proyectos europeos (2020) y agencias francesas, belgas, holandesas y españolas.

Docencia: Se han leído 2 tesis doctorales y 4 tesinas de máster. Los miembros del grupo participan activamente en la gestión y docencia de pregrado y postgrado (p.e. dirección de un máster).

Los resultados científicos más interesantes se relacionan con los eventos moleculares y celulares que ocurren en los músculos y árbol bronquial de pacientes con EPOC y/o cáncer de pulmón.

Se han proseguido o finalizado proyectos competitivos del Plan Nacional, FIS, SEPAR y Marató TV3, así como diversos ensayos clínicos (5). Se ha obtenido además una ayuda FIS de intensificación.

Se ha formalizado también una patente relacionada con las terapias respiratorias (Controlizer®, nebulización). También se ha participado en diversas guías clínicas y normativas: Statement de la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* sobre disfunción muscular en la EPOC; Guía de diagnóstico y tratamiento del carcinoma broncogénico (SEPAR); Normativa sobre evaluación y manejo de la disfunción muscular (SEPAR). Todas ellas se publicarán en 2014.

Existen diversas colaboraciones con grupos internacionales (Chicago, Basel, Maastricht) y se ha participado en un grupo de trabajo de los *National Institutes of Health*. A nivel nacional se forma parte estable de 4 grupos multi-institucionales (además de CIBERES).

Finalmente, el coordinador del grupo ha sido el Chair del congreso anual de la *European Respiratory Society* (Barcelona 2013).



PROGRAMA:  
**Neumonía**

## Grupo 3

### Integrantes

#### CONTRATADOS

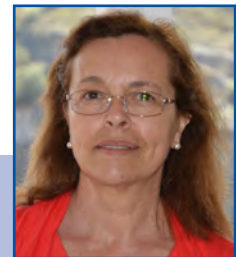
Balsalobre Arenas, María Luz  
Tirado Vélez, José Manuel

#### ADSCRITOS

Amblar Esteban, Mónica  
Ferradiz Avellano, María José  
Martín Galiano, Antonio Javier

### Investigador Principal

González de la Campa, Adela



#### Contacto:

Centro Nacional de Microbiología.  
Campus Majadahonda.  
Ctra. Majadahonda - Pozuelo km 2.200. Madrid.  
Teléfono: (+34) 91 822 39 44  
E.mail: agcampa@isciii.es

### Principales líneas de investigación

- Bases moleculares de la acción de antimicrobianos en bacterias patógenas, principalmente *Streptococcus pneumoniae*.
- Estudios moleculares de las dianas de fluoroquinolonas (DNA girasa y DNA topoisomerasa IV).
- Estudios de la organización del genoma en dominios de superenrollamiento y su papel en la transcripción global.
- Efecto del tratamiento con fluoroquinolonas en la transcripción global.
- Papel de los pequeños RNAs de *S. pneumoniae* en la expresión génica.
- Caracterización de nuevas dianas de antimicrobianos.
- DNA topoisomerasa I como nueva diana antibiótica.
- Caracterización de nuevos factores de virulencia.

## Publicaciones científicas más relevantes

- BALSALOBRE L, ORTEGA M, DE LA CAMPA AG. Characterization of recombinant fluoroquinolone-resistant pneumococcus-like isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jan;57(1):254-60.
- DOMENECH A, ARDANUY C, PALLARES R, GRAU I, SANTOS S, DE LA CAMPA AG. Some pneumococcal serotypes are more frequently associated with relapses of acute exacerbations in COPD patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e59027.

## A destacar

### PROYECTOS EN ACTIVO:

- "Nuevas dianas para antibacterianos en estreptococos: proteínas conservadas sin función asignada". MICIN. CP10/00450. IP: Antonio Javier Martín Galiano. 2011-2014. 119.500,00 €
- "El control del nivel del superenrollamiento en *Streptococcus pneumoniae* como diana de antimicrobianos". MICIN. BIO2011-25343. IP: Adela González de la Campa. 2012-2014. 205.700,00 €
- "Papel de los RNAs no codificantes en la patogenicidad de *S. pneumoniae*". MICIN. PI11/00656. IP: Monica Amblar. 2012-2014. 198.714,67 €.





PROGRAMA:  
**EPOC/ Apneas del Sueño/  
Cáncer de Pulmón**

## Grupo 4

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Fernández Arias, José  
Pelicano Vizuete, Sandra  
Pérez Rial, Sandra

#### ADSCRITOS

Fernández Ormaechea, Itziar  
Girón Martínez, Alvaro  
Heili Frades, Sara Beatriz  
Peces-Barba Romero, Germán  
Rodríguez Nieto, María Jesús  
Seijo Maceiras, Luis Miguel  
Suárez Sipmann, Fernando  
Terrón Expósito, Raúl  
Villar Álvarez, Felipe

### Investigador Principal

**González Mangado, Nicolás**



#### Contacto:

Servicio de Neumología. Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2. Madrid · Teléfono: (+34) 91 550 49 12  
E.mail: [ngonzalez@fjd.es](mailto:ngonzalez@fjd.es)  
<http://www.fjd.es/es/cartera-servicios/especialidades-medicas/neumologia>

### Principales líneas de investigación

- PCI de apnea del sueño: SAHS como factor de riesgo para morbilidad cardiovascular, SAHS como factor de riesgo de cáncer y SAHS en la mujer.
- PCI de cáncer: Programa de detección precoz en sujetos de alto riesgo por enfisema o alteración de la función pulmonar. Riesgo de cada individuo según su exposición tabáquica, antecedentes personales y familiares. Influencia de enfermedades asociadas, y en especial la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y el enfisema pulmonar, en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y su pronóstico y Factores genéticos y biomoleculares que determinan el perfil de riesgo de cada individuo.
- PCI de EPOC: Susceptibilidad al desarrollo del daño pulmonar y la evolución del mismo hasta llegar a presentar la enfermedad bien establecida en modelos animales. Identificación de los biomarcadores claves en el desarrollo y la progresión de la enfermedad y su traslación a la clínica, Cohortes de pacientes de EPOC de reciente comienzo y de EPOC grave en fase avanzada y nuevas dianas terapéuticas basadas en la utilización de factores de crecimiento en los modelos experimentales de la enfermedad y en la implantación endoscópica de espirales y válvulas para el tratamiento del enfisema.



## Publicaciones científicas más relevantes

- WISE RA, ANZUETO A, COTTON D, DAHL R, DEVINS T, DISSE B. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013 Oct 17;369(16):1491-501.
- SUAREZ-SIPMANN F, BORGES JB. How we stretch the lung matters. *Crit Care Med*. 2013 Apr;41(4):1153-5.
- PÉREZ-RIAL S, DEL PUERTO-NEVADO L, TERRÓN-EXPÓSITO R, GIRÓN-MARTÍNEZ Á, GONZÁLEZ-MANGADO N, PECES-BARBA G. Role of recently migrated monocytes in cigarette smoke-induced lung inflammation in different strain of mice. *PLoS One*. 2013;8(9):e72975.
- FERRARINI A, RUPÉREZ FJ, ERAZO M, MARTÍNEZ MP, VILLAR-ÁLVAREZ F, PECES-BARBA G ET AL.. Fingerprinting-based metabolomic approach with LC-MS to sleep apnea and hypopnea syndrome: a pilot study. *Electrophoresis*. 2013 Oct;34(19):2873-81.
- DE-TORRES JP, BLANCO D, ALCAIDE AB, SEJO LM, BASTARRIKA G, PAJARES MJ. Smokers with CT detected emphysema and no airway obstruction have decreased plasma levels of EGF, IL-15, IL-8 and IL-1ra. *PLoS One*. 2013;8(4):e60260.

## A destacar

Nuestro grupo coordina el WP4 del PCI de EPOC, sobre modelos animales de EPOC, como soporte traslacional de los WP1 y 3 y ha conseguido financiación para ello en la convocatoria de la AES 2013 con un proyecto coordinado de investigación (PI13/01909), cuyo IP coordinador pertenece a nuestro grupo y en el que participan un total 5 grupos de CIBERES. Dentro de este WP4, estamos estudiando en modelos animales los factores que determinan el inicio del desarrollo de la EPOC en respuesta al humo del tabaco y descrito la contribución de los monocitos en este inicio de enfermedad.

Nuestra participación en el PCI de apnea del sueño ha ofrecido como resultado principal la posibilidad de diagnosticar y estadificar mediante análisis metabolómico del plasma de pacientes esta enfermedad.

En cuanto a la participación en el PCI de cáncer, iniciada en el año 2013, destacamos que ha sido aprobado el proyecto de detección precoz del cáncer de pulmón mediante el uso de TAC de baja dosis en la población de alto riesgo de pacientes con EPOC.

Finalmente, consideramos relevante nuestra participación en la guía clínica de la "Espirometría" de la SEPAR, así como la contribución continuada en el reclutamiento de casos clínicos de los proyectos coordinados de los tres PCI del grupo.



PROGRAMA:  
**Lesión Pulmonar Aguda/  
Apneas del Sueño**

## Grupo 24

### Integrantes

#### CONTRATADOS

González Muñoz, Elena  
Gordillo Cano, Ana  
Olea Fraile, Elena

#### ADSCRITOS

Agapito Serrano, María Teresa  
Gallego Martín, Teresa  
Gómez Niño, Angela  
Obeso Cáceres, Ana  
Rigual Bonastre, Ricardo Jaime  
Rocher Martín, Asunción  
Yubero Benito, Sara

### Investigador Principal

**González Martínez, Constanco**

#### Contacto:

Dpto. Bioquímica y Biología Molecular y Fisiología.  
Facultad de Medicina de Valladolid.  
c/ Ramón y Cajal, 7 · Teléfono: (+34) 983 423 089  
E.mail: constanc@ibgm.uva.es



### Principales líneas de investigación

- Mecanismos de detección de la hipoxia en los quimiorreceptores arteriales del cuerpo carotídeo.
- Mecanismos del daño hipóxico: especies reactivas de oxígeno.
- Modelos animales de hipoxia intermitente y sostenida.
- Biomarcadores del daño hipóxico.
- Hipertensión pulmonar.

## Publicaciones científicas más relevantes

- QUINTERO M, GONZALEZ-MARTÍN MDEL C, VEGA-AGAPITO V, GONZALEZ C, OBESO A, FARRÉ R ET AL.. The effects of intermittent hypoxia on redox status, NF-κB activation, and plasma lipid levels are dependent on the lowest oxygen saturation. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:1143-54.
- RIBEIRO MJ, SACRAMENTO JF, GONZALEZ C, GUARINO MP, MONTEIRO EC, CONDE SV. Carotid body denervation prevents the development of insulin resistance and hypertension induced by hypercaloric diets. *Diabetes*. 2013 Aug;62(8):2905-16.

## A destacar

### SUBVENCIONES ECONÓMICAS OBTENIDAS EN 2013

- BFU2012-37459. Ministerio de Economía y Competitividad. DGICYT (2012-2014) Título del proyecto: Bases fisiopatológicas y fundamentos terapéuticos de las alteraciones cardiovasculares en la apnea obstructiva del sueño. Presupuesto: 222.300€. IP. Constancio Gonzalez.
- Asociación Española Contra el Cáncer (Ayuda Predoctoral en Oncología) (2013-2015) Título del proyecto: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño y Cáncer Cuantía: 56.000€. IP del Proyecto. Constancio Gonzalez. Beneficiaria: Teresa Gallego Martín.

### HALLAZGOS MÁS RELEVANTES DEL 2013

Hemos encontrado que la alimentación con una dieta hipercalórica produce resistencia a la insulina e hipertensión arterial y una sensibilización de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo. Encontramos también que la sensibilización del cuerpo carotídeo es producida por los niveles elevados de insulina. La sensibilización del cuerpo carotídeo causa una hiperactividad del simpático que es responsable de la hipertensión arterial y genera resistencia a la insulina. Se crea así una retroalimentación positiva que agrava las patologías que acompañan a la obesidad producida por alta ingesta. La denervación del cuerpo carotídeo suprime la resistencia a la insulina y la hipertensión generada por la dieta hipercalórica. Mecanismos similares operarían en la hipoxia intermitente y síndrome de apnea del sueño que generan una sensibilización del cuerpo carotídeo.

En otro frente hemos encontrado que la hipoxia intermitente genera un estado oxidativo caracterizado por la disminución de la expresión de la superóxido dismutasa mitocondrial y una activación del factor de transcripción NFκB. Este factor de transcripción activa la expresión de interleukinas proinflamatorias que a su vez aumentan el daño oxidativo. Estas alteraciones son proporcionales al grado de desaturación de la hemoglobina. Estos hallazgos explicarían el estado oxidativo e inflamatorio que se encuentra en los pacientes con apnea del sueño.





PROGRAMA:  
**Neumonía / EPOC**

## Grupo 19

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Cubero González, Meritxell  
Moreno Cano, Francisco Javier

#### ADSCRITOS

Ardanuy Tisaire, María Carmen  
Ayats Ardite, Josefina  
Calatayud Samper, Laura  
Domenech Pena, Arnau  
Dorca Sargatal, Jordi  
García Somoza, María Dolores  
Grau Garriga, Inmaculada  
Martí Martí, Sara  
Niubo Bosch, Jordi  
Pallares Giner, Roman  
Puig Pitarch, Carmen  
Santos Pérez, Salud  
Tubau Quintana, María Fe

### Investigador Principal

Liñares Louzao, Josefina



#### Contacto:

Servicio de Microbiología.  
Fundación IDIBELL- Hospital Universitario de Bellvitge.  
Teléfono: (+34) 93 260 79 30  
E.mail: fina.linaires@bellvitgehospital.cat

### Principales líneas de investigación

- Epidemiología clínica y molecular de la enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva.
- Estudio de los mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos y de los elementos genéticos móviles que albergan determinantes de resistencia.
- Tipificación molecular y dinámica poblacional de los microorganismos que causan infección respiratoria (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*).
- Estudio de la diversidad microbiana en muestras respiratorias de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Comparación de las técnicas tradicionales cultivo-dependientes con las cultivo-independientes (microbioma).
- Estudio de la formación de biofilm por bacterias que causan infección del tracto respiratorio. Estudio de la persistencia de distintos genotipos bacterianos.



## Publicaciones científicas más relevantes

- PUIG C, CALATAYUD L, MARTÍ S, TUBAU F, GARCÍA-VIDAL C, CARRATALÀ J, LIÑARES J, ARDANUY C. . Molecular epidemiology of nontypeable Haemophilus influenzae causing community-acquired pneumonia in adults. PLOS ONE. 2013;8(12):e82515.
- DOMENECH A, PUIG C, MARTÍ S, SANTOS S, FERNÁNDEZ A, CALATAYUD L. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. J Infect. 2013 Dec;67(6):516-23.
- ROLO D, FENOLL A, FONTANALS D, LARROSA N, GIMÉNEZ M, GRAU I. Serotype 5 pneumococci causing invasive pneumococcal disease outbreaks in Barcelona, Spain (1997 to 2011). J Clin Microbiol. 2013 Nov;51(11):3585-90.
- ROLO D, S SIMÕES A, DOMENECH A, FENOLL A, LIÑARES J, DE LENCASTRE H. Disease isolates of Streptococcus pseudopneumoniae and non-typeable S. pneumoniae presumptively identified as atypical S. pneumoniae in Spain. PLoS One. 2013;8(2):e57047.
- WYRES KL, LAMBERTSEN LM, CROUCHER NJ, MCGEE L, VON GOTTBURG A, LIÑARES J. Pneumococcal capsular switching: a historical perspective. J Infect Dis. 2013 Feb 1;207(3):439-49.

## A destacar

Durante 2013 hemos participado en dos Programas Corporativos de Investigación de CIBERES (Neumonía y EPOC). Los siguientes estudios fueron financiados por dos proyectos de investigación (PI11/0763 y PI09/01904).

- El estudio de la resistencia a fluoroquinolonas de neumococos en 2012 en España ha mostrado que la tasa resistencia permanece baja y estable durante la última década. Sin embargo, en 2012 se observa una notable expansión de un clon preexistente con multirresistencia antibiótica, CC63, y la emergencia de un clon del CC156 que expresa el serotipo 11A.
- Hemos participado en un estudio internacional que analiza 426 neumococos aislados por todo el mundo desde 1937 a 2007. La secuenciación del genoma completo ha mostrado que el intercambio capsular es un fenómeno frecuente entre las poblaciones de neumococo en las últimas 7 décadas. La recombinación de fragmentos grandes de DNA (>30 kb), a veces incluyendo el locus capsular y los genes de las penicillin-binding protein, son anteriores a la introducción de las vacunas y al uso de antibióticos siendo éste un hallazgo intrínseco a lo largo de la historia evolutiva del neumococo.
- Hemos caracterizado un clon multirresistente del serotipo 8 detectado desde 2004 como causa de enfermedad invasiva en España. Esta es la primera descripción en el mundo de esta nueva cepa (serotipo 8-ST63) que se originó por recombinación del locus capsular locus y las regiones adyacentes de una cepa del serotipo 8-ST53 (donante) a un neumococo ST63 (receptor).
- Hemos caracterizado los genotipos y la resistencia antibiótica de 95 NT-Haemophilus influenzae causantes de neumonía no-bacteriémica en adultos. Estas cepas tienen una gran diversidad genética y una alta tasa de resistencia a ampicilina por cambios en la PBP3. El análisis del tratamiento antibiótico y la evolución de estos pacientes demostraron que pueden ser tratados con éxito con ceftriaxona o fluoroquinolonas.



PROGRAMA:

**Tuberculosis / Nuevas  
Dianas Terapéuticas**

## Grupo 9

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Cebollada Solanas, Alberto  
Lampreave Carrillo, Carlos

#### ADSCRITOS

Aguiló Anento, Ignacio  
Aínsa Claver, José Antonio  
Alonso Ezcurra, María Henar  
Arbués Arribas, Ainhoa  
Días Rodríguez, Liliana Isabel  
Gavín Benavent, Patricia  
Gómez Aguirre, Ana Belén  
Gómez Lus, Rafael  
Gonzalo Asensio, Jesús  
Gracia Díaz, Begoña  
Ibarz Bosqued, Daniel  
Iglesias Gozalo, María José  
Lafoz Pueyo, Carmen  
Lezcano Carrera, María Antonia  
Lucía Quintana, Ainhoa  
Millán Lou, María Isabel  
Otal Gil, Isabel  
Pico Marco, Ana  
Revillo Pinilla, María José  
Rubio Calvo, María Carmen  
Samper Blasco, Sofía Luisa  
Solans Bernad, Luis  
Villessas Arilla, María Cristina  
Vitoria Agreda, M<sup>a</sup> Asunción

### Investigador Principal

**Martín Montañés, Carlos**



#### Contacto:

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina.  
Universidad de Zaragoza.

Calle Pedro Cerbuna, 12. Zaragoza · Teléfono: (+34) 976 761 759

E.mail: carlos@unizar.es · Website: genmico.unizar.es

### Principales líneas de investigación

LÍNEA 1 - Investigador Responsable: Carlos Martín CONSTRUCCIÓN NUEVAS VACUNAS CONTRA LA TUBERCULOSIS. El grupo trabaja en el desarrollo de un candidato a vacuna que proteja contra las formas pulmonares de tuberculosis y pueda ser administrada de forma universal. Actualmente la Universidad de Zaragoza junto con la empresa biotecnológica española BIOFABRI desarrolla el candidato a vacuna MTBVAC que inició su primer ensayo en humanos a finales de Enero de 2013 en Lausane, Suiza (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02013245). Objetivo: Desarrollo de la vacuna MTBVAC y caracterización molecular del mutante *phoP* de *M. tuberculosis*; profundizar en los mecanismos de patogenicidad de *M. tuberculosis*; estudiar la interacción del bacilo con la célula huésped y el tráfico intracelular enfocado al diseño de nuevas vacunas vivas contra la tuberculosis. Proyectos: NEW TBVAC 241745 FP7: 2010- 2014, ECDTP (TBTEA) FP7 Unión Europea Collaboration and integration of tuberculosis vaccine trials in Europe and Africa 2011- 2013. BIO2011-23555 MEC. "2012-2014. INNPACTO: Ref. IPT-2012-0327-090000 MEC BIOFABRI.

LÍNEA 2 - Investigador Responsable: Sofía Samper TRANSPOSICIÓN y EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE LA TUBERCULOSIS. La tuberculosis multirresistente (MDR-TB) y la extremadamente resistente (XDR-TB) representan un problema grave de Salud Pública. Desde enero de 1998 el Grupo Español de Trabajo sobre Tuberculosis MDR coordinamos una red junto con el Instituto de Salud Carlos III, destinada a vigilar la difusión de la tuberculosis MR en España mediante tipificación genómica. A través del CNE se colabora en el Proyecto de Vigilancia Molecular de la Tuberculosis MDR en Europa (Molecular Surveillance of MDR-TB in Europe), coordinado desde 2008 por el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), vigilancia de la tuberculosis MDR en Europa. Proyectos: FIS, Instituto de Salud Carlos III. Fecha: 2013- 2015. REF BIO Fecha: 2013- 2014 Red: European reference laboratory network

for tuberculosis (ERLTB-Net) - to strengthen TB diagnosis, drug susceptibility testing and coordination at European Union level. GRANT/2013/003: ECDC. inicio: 2014.

LÍNEA 3: Investigador Responsable: José Antonio Aínsa BASES MOLECULARES DE LA RESISTENCIA EN MICOBACTERIAS. Objetivo: caracterizar a nivel molecular nuevos mecanismos de resistencia a antibióticos de las cepas de *M. tuberculosis* y en otras micobacterias, y su implicación en los niveles de resistencia observados en cepas clínicas. Desarrollar nuevos fármacos antimicrobianos. Proyectos: MM4TB - More Medicines For Tuberculosis Entidad Financiadora: Union Europea.: 2011- 2014" NAREB - Nanotherapeutics for antibiotic resistant emerging bacterial pathogens Entidad financiadora: Unión Europea: 2014- 2018.

## Publicaciones científicas más relevantes

- ARBUÉS A, AGUILO JI, GONZALO-ASENSIO J, MARINOVA D, URANGA S, PUENTES E. Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated *M. tuberculosis*-based vaccine to enter clinical trials. *Vaccine*. 2013 Oct 1;31(42):4867-73.
- AGUILO JI, ALONSO H, URANGA S, MARINOVA D, ARBUÉS A, DE MARTINO A. ESX-1-induced apoptosis is involved in cell-to-cell spread of *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Microbiol*. 2013 Dec;15(12):1994-2005.
- MARINOVA D, GONZALO-ASENSIO J, AGUILO N, MARTÍN C. Recent developments in tuberculosis vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013 Dec;12(12):1431-48.
- RODRIGUES L, VILLELLAS C, BAILO R, VIVEIROS M, AÍNSA JA. Role of the Mmr efflux pump in drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Feb;57(2):751-7.
- ALONSO H, SAMPER S, MARTÍN C, OTAL I. Mapping IS6110 in high-copy number *Mycobacterium tuberculosis* strains shows specific insertion points in the Beijing genotype. *BMC Genomics*. 2013 Jun 25;14:422.

## A destacar

ENSAYO CLINICO VACUNA MTBVAC: Tras obtener los permisos por la agencia Suiza del medicamento Swissmedic, en Enero de 2013 se inicio el primer ensayo clínico en humanos de una cepa atenuada de *M. tuberculosis* siendo el promotor del estudio la BIOFABRI y cofinanciada por TBVI (Iniciativa europea Vacuna Tuberculosis). El ensayo esta registrado en Clinical Trials.gov (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02013245).

INTERNACIONALIZACION Proyecto europeo en la línea de Bases Moleculares de la Resistencia en micobacterias: NAREB - Nanotherapeutics for antibiotic resistant emerging bacterial pathogens, para la aplicación de la nanotecnología con fines terapéuticos contra patógenos emergentes resistentes a fármacos.

TRANSFERENCIA DE RESULTADOS A NIVEL INTERNACIONAL En la línea de Transposición y Epidemiología Molecular de la Tuberculosis, el grupo es centro colaborador del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y miembro de la red de laboratorios europeos de referencia para tuberculosis desde 2009 ERLN-TB y de la nueva Red ERLTB-Net ( GRANT/2013/003).

TRANSFERENCIA DE RESULTADOS: en la línea Construcción de Nuevas Vacunas contra la Tuberculosis el grupo cuenta con la Biofarmacéutica española BIOFABRI como socio industrial de la Universidad de Zaragoza para la producción y desarrollo de la vacuna contra la tuberculosis MTBVAC. Los contratos de transferencia con esta empresa financiados con fondos españoles de investigación de estos últimos años han sido:

- "Vacuna Inactivada contra la tuberculosis en base a una cepa modificada genéticamente" INNPACTO IPT-2012-0327-090000 Ministerio de Economía y Competitividad. 2012-2015.

TRANSFERENCIA DE RESULTADOS: en la línea de Bases Moleculares de la Resistencia en micobacterias, el impacto tecnológico de su actividad se ha materializado en una serie de contratos con empresas e instituciones: GlaxoSmith Kline (GSK), en el ensayo de nuevos compuestos con posible actividad antituberculosis.





PROGRAMA:  
**Apneas del sueño**

## Grupo 15

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Iglesias Román, María Vanessa  
Muñoz Peláez, Carmen María  
Pereira Solís, Ricardo

#### ADSCRITOS

Corral Peñafiel, Jaime  
Disdier de Vicente, Carlos  
Gómez de Terreros Caro, Fco. Javier  
Riesco Miranda, Juan Antonio  
Rubio González, Manuela  
Sánchez de Cos Escuin, Julio  
Teran Santos, Joaquín

### Investigador Principal

**Masa Jiménez, Juan Fernando**



#### Contacto:

Unidad Respiratoria del Sueño. 2ª Planta.  
Hospital San Pedro de Alcantara.  
Avda. Pablo Naranjo, s/n. 10003 Cáceres.  
Teléfono: (+34) 927 256 204  
E.mail: fmasa@separ.es

### Principales líneas de investigación

- Trastornos respiratorios y apneas durante el sueño.
- Tratamiento con ventilación no invasiva en agudos y crónicos.
- Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón.
- Diagnóstico telemático en patología respiratoria.
- Abandono del tabaco y tratamiento.

### Publicaciones científicas más relevantes

- Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, Masa JF, González M, Sacristan L, et al.. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. JAMA-J AM MED ASSOC. 2013;(310):2407-15.
- Barbé F, Masa JF. Hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2013 Feb;41(2):257-8.
- Masa JF, Corral J, Pereira R, Durán-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L, Monasterio C, Alonso-Fernández A, Chiner E, Vázquez-Polo FJ, Montserrat JM; Spanish Sleep Group.. Effectiveness of sequential automatic-manual home respiratory polygraphy scoring. EUR RESPIR J. 2013;41(4):879-87.



- Masa JF, Corral J, Gómez de Terreros J, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L. Significance of including a surrogate arousal for sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosis by respiratory polygraphy. *Sleep*. 2013 Feb 1;36(2):249-57.
- Masa JF, Corral J, Sanchez de Cos J, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L. Effectiveness of three sleep apnea management alternatives. *Sleep*. 2013 Dec 1;36(12):1799-807.

## A destacar

### PROYECTOS

- ESADA-European Sleep Apnea Database. Centro: Cost Action European Union. 2008-2018.
- The effects of adaptive servo ventilation on survival in patients with Heart Failure (HF) and SAS. The ADVENT-HF trial.
- Coste-Efectividad de la Poligrafía respiratoria (HRP). PRIS 11009; SEPAR. 048/201; Neumosur 16/2011; Air-liquide.
- Coste-efectividad de un sistema supersimplificado para el manejo del SAS en atención primaria. FIS 2013. PI13/02638.
- Asociación entre SAS y la tasa de crecimiento del melanoma cutáneo. FIS PI12/01363.
- Niveles de tiroredoxina e indolamina 2-3 dioxigenas en pacientes con SAOS y respuesta al tratamiento FIS 2010-2011-2013.
- Utilidad del índice de termometría, actimetría y posición corporal en la evaluación de la somnolencia de pacientes con SAHS. FIS PII / 02642 (2011-2013).
- Impacto del SAS en la evolución del síndrome coronario agudo. Efecto de la intervención con CPAP. Fis, SEPAR 2012-2014.
- Eficacia a medio y largo plazo de la VNI en el SHO (PICKWICKS). Fis PS 09/00510, SEPAR y Airliquide.
- Efecto del tratamiento con CPAP en mujeres con SAS. Fis PI13/00743.

### GUÍAS SANITARIAS

- Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J*. 2013 Mar;22(1):117-21
- Guidelines for the management of respiratory complications in patients with neuromuscular disease. *Arch Bronconeumol*. 2013 Jul;49(7):306-13. doi: 10.1016/j.arbres.2012.12.003.

### CONVENIOS:

- AirLiquide para proyectos Pickwikcs y HRP. 280.000 €
- Vitalaire proyecto "Sueño-Burgos". 26.000 €
- "Proyecto shirt polygraphy":12.000 €
- The University of Chicago "Proyecto NANOS": 50.000 €
- Utilidad de un sistema de animación audiovisual en estudios de sueño en niños con SAS.

### OTRAS ACTIVIDADES

- Nuevos servicios sanitarios basados en TICs:
  - a) Registro español de pacientes de UCRI (REPUCRI).
  - b) La telemedicina en el seguimiento de la CPAP.
- Validación de equipos:
  - a) mejora de la salud materno infantil mediante teleestetoscopia en Perú.
- Tesis Doctoral. Métodos alternativos de titulación de CPAP.



PROGRAMA:  
**Nuevas Dianas  
Terapéuticas**

## Grupo 25

### Integrantes

#### CONTRATADOS

González Sanz, Rubén  
Vázquez Alcaraz, Mónica

#### ADSCRITOS

Cano Morato, Olga  
Corral Cantó, Ángeles Teresa  
Delgado Romero, María Teresa  
García Barreno, Blanca  
Herranz Sánchez, Cristina  
Llorente Rodríguez, María Teresa  
Magro de la Plaza, Margarita  
Martínez González, Isidoro  
Mas Llorente, Vicente  
Palomo Sanz, Concepción  
Rawling, Joanna  
Trento Trento, María Alfonsina

### Investigador Principal

Melero Fontdevila, José A.



#### Contacto:

Unidad de Investigación  
Centro Nacional de Microbiología  
Campus Majadahonda - Ctra.Majadahonda -Pozuelo km 2.200. Madrid  
Teléfono: (+34) 91 822 39 08  
E.mail: jmelero@isciii.es

### Principales líneas de investigación

Nuestro grupo lleva más de 30 años trabajando con virus respiratorios de relevancia para la población humana, principalmente el virus respiratorio sincitial (VRS), el metaneumovirus (MNV) y el virus de gripe. Uno de los aspectos más relevantes de nuestra investigación ha sido la caracterización antigénica, inmunogénica, estructural y funcional de alguna de las proteínas de estos virus, así como las interacciones de los virus con las células hospedadoras.

Por un lado, nos hemos centrado actualmente en la glicoproteína de fusión del VRS y del MNV. Estas proteínas son las dianas principales de los anticuerpos neutralizantes frente a esos virus y protectores frente a las infecciones. Estamos llevando a cabo un análisis detallado de las distintas conformaciones que esas proteínas adoptan durante el proceso de fusión de membranas y los mecanismos que utilizan distintos anticuerpos neutralizantes para inhibir ese proceso. Estos estudios son esenciales para el desarrollo de vacunas eficaces frente a esos virus, de las cuales se carece en la actualidad.

Por otro lado, estamos desarrollando métodos para identificar diferencias antigénicas entre las moléculas de hemaglutinina (HA) de distintas cepas del virus de la gripe. Estos métodos nos permiten identificar diferencias entre cepas muy relacionadas que no eran detectables por métodos más tradicionales, como el de inhibición de hemaglutinación. Además, podemos identificar cambios de secuencia que estén asociados a los cambios antigénicos mencionados. Esta nueva metodología permitirá un estudio más detallado de la evolución antigénica de virus de la gripe. También estamos interesados en la regulación de las cascadas de señalización intracelular que dan lugar a la respuesta antiviral en células infectadas por el VRS. La modulación fina de estas rutas es esencial tanto para controlar la replicación viral como la respuesta inflamatoria. La función de muchas de las proteínas que intervienen en las cascadas de señalización anteriores está influenciada por modificaciones postraduccionales consistentes en la unión covalentes de proteínas pequeñas como la ubiquitina (ubiquitinación) y otras similares como ISG15 (ISGilación). Nuestros resultados demuestran que tanto la expresión de genes de respuesta inmune innata como la producción de VRS se pueden regular manipulando estos procesos de ubiquitinación e ISGilación.

## Publicaciones científicas más relevantes

- MATA M, MARTÍNEZ I, MELERO JA, TENOR H, CORTIJO J. Roflumilast inhibits respiratory syncytial virus infection in human differentiated bronchial epithelial cells. *PLoS One*. 2013;8(7):e69670.
- MELERO JA, MOORE ML. Influence of respiratory syncytial virus strain differences on pathogenesis and immunity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:59-82.
- MÁS V, MELERO JA. Entry of enveloped viruses into host cells: membrane fusion. *Subcell Biochem*. 2013;68:467-87.
- RODRÍGUEZ A, FALCON A, CUEVAS MT, POZO F, GUERRA S, GARCÍA-BARRENO B. Characterization in vitro and in vivo of a pandemic H1N1 influenza virus from a fatal case. *PLoS One*. 2013;8(1):e53515.

## A destacar

Nuestro grupo ha tenido dos proyectos activos durante el año 2013, uno de ellos financiado por el Plan Nacional de I+D+I y el otro por el FIS. Los resultados de esos proyectos han dado lugar a cuatro publicaciones en revistas internacionales, dos de ellas en colaboración con otros grupos del CIBER de Enfermedades Respiratorias. Algunos de estos resultados han dado lugar también a una patente nacional. Se está actualmente en negociaciones para su explotación. También el año pasado se firmó un acuerdo de licencia con la empresa Novartis Vaccines, para la explotación no exclusiva de tres anticuerpos monoclonales desarrollados en nuestro laboratorio.

Varios miembros del grupo participaron en el Congreso Nacional de Virología y en la XIII International Conference on Negative Strand Viruses. Se han llevado a cabo tareas de evaluación de proyectos internacionales (Alemania) y nacionales (ANEP, Fundación Andaluza Progreso y Salud). Así mismo, se ha participado en cursos y master de Virología nacionales e internacionales (Instituto Pasteur, París). En el año 2013, se le concedió al investigador principal de este grupo el Doctorado Honoris Causa por la Universidad de la República Oriental del Uruguay.





PROGRAMA:  
**Nuevas Dianas  
Terapéuticas**

## Grupo 34

### Integrantes

#### CONTRATADOS

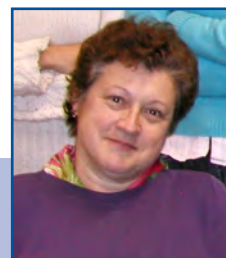
Bustamante Spuch, Noemí  
García Medina, Guadalupe

#### ADSCRITOS

Campanero Rhodes, M<sup>a</sup> Asunción  
Kalograiaki, Ioanna  
López Merino, Lara  
Rico Lastres, Palma  
Solís Sánchez, María Dolores

### Investigador Principal

Menéndez Fernández, Margarita



#### Contacto:

Instituto de Química Física Rocasolano  
C/ Serrano, 119. Madrid  
E.mail: mmenendez@iqfr.csic.es

### Principales líneas de investigación

La actividad del grupo está focalizada en la caracterización en profundidad de relaciones estructura/función en biomoléculas y procesos de reconocimiento molecular, con especial interés en factores de virulencia de bacterias, antimicrobianos de naturaleza enzimática, e interacciones patógeno-hospedador.



## Publicaciones científicas más relevantes

- DÍEZ-MARTÍNEZ R, DE PAZ H, BUSTAMANTE N, GARCÍA E, MENÉNDEZ M, GARCÍA P.. Improving the lethal effect of Cpl-7, a pneumococcal phage lysozyme with broad bactericidal activity, by inverting the net charge of its cell wall-binding module *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57:5355-5365.
- RUIZ FM, FERNÁNDEZ IS, LÓPEZ-MERINO L, LAGARTERA L, KALTNER H, MENÉNDEZ M, ANDRÉ S, SOLÍS D, GABIUS H-J, ROMERO A. Fine-tuning of prototype chicken galectins: structure of CG-2 and structure-activity correlations *Acta Crystallographica Section D, Biological Crystallography*. 2013;D69(Pt 8):1655-1676.
- CARRERO P, ARDÁ A, ALVAREZ M, DOYAGÜEZ EG, RIVERO-BUCETA E, QUESADA E, PRIETO A, SOLÍS D, CAMARASA MJ, PERÉZ-PÉREZ MJ, JIMÉNEZ-BARBERO J, SAN-FÉLIX A. Differential Recognition of Mannose-Based Polysaccharides by Tripodal Receptors Based on a Triethylbenzene Scaffold Substituted with Trihydroxybenzoyl Moieties *European Journal of Organic Chemistry*. 2013;1:65-76.
- ERMAKOVA E, MILLER MC, NESMELOVA IV, LÓPEZ-MERINO L, BERBÍS MA, NESMELOV Y, TKACHEV YV, LAGARTERA L, DARAGAN VA, ANDRÉ S, CAÑADA FJ, JIMÉNEZ-BARBERO J, SOLÍS D, GABIUS H-J, MAYO KH.. Lactose binding to human galectin-7 (p53-induced gene 1) induces long-range effects through the protein resulting in increased dimer stability and evidence for positive cooperativity *Glycobiology*. 2013;23 (5):508-523.

## A destacar

Tras caracterizar estructural y funcionalmente la endolisina Cpl-7 del bacteriofago Cp-7 de neumococo, hemos construido una variante (sustituyendo 15 aminoácidos) con 18 cargas negativas menos (Cpl-7S) cuya capacidad para matar exógenamente a *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y otros patógenos Gram-positivos es significativamente superior. En presencia de 0.1 % de carvacrol, Cpl-7S mata también bacterias Gram-negativas, una actividad hasta ahora no descrita. La capacidad bacteriolítica de Cpl-7S se ha validado in vivo con un nuevo modelo de infección utilizando embriones de pez cebra. Cpl-7S y la estrategia de modificación utilizada, aplicable a otros enzibióticos, han sido patentadas.

Hemos iniciado la caracterización de interacciones patógeno-hospedador mediadas por carbohidratos utilizando microarrays de bacterias específicamente diseñados. Los resultados obtenidos muestran la interacción mediada por la cadena-O del lipopolisacárido de *Klebsiella pneumoniae* con las galectinas humanas 3, 4, 8, mientras que determinadas cepas de *Haemophilus influenzae* no tipable reconocen a las galectinas 4, 8 y 9. La relevancia biológica de dichas interacciones está siendo investigada. Se están estudiando, asimismo, relaciones estructura/función en las galectinas humanas 3 y 4 utilizando diferentes variantes de las galectinas.

Los resultados han generado hasta el momento cuatro publicaciones, 10 comunicaciones a congresos y reuniones científicas especializadas, y una patente (Enzibióticos bactericidas mejorados frente a neumococo y otras bacterias) en colaboración con el grupo del Dr. E. García (CIBERES).

### PROYECTOS ACTIVOS:

- 2010-2012. Variabilidad estructural y especificidad fina de sustrato de dos familias de proteínas biomédicamente relevantes. MICINN (BFU2009-10052).
- 2011-2013. Glycomics by High-throughput Integrated Technologies (UE; FP7-HEALTH-2010-260600).
- 2012-2015. Dynamic interactive nanosystems (EU; FP7-ITN-GA:289003).
- 2012-2015. Plataforma bioinformática integrativa para la búsqueda de fármacos basada en la estructura 2 (CAM; S2010/BMD-2457).
- 2012-2016 . The Sugar Code: from (bio)chemical concept to clinics (UE; FP7-PEOPLE-2012-ITN-317297).
- 2013-2015. Estudio de factores endógenos y exógenos como herramientas para el control de procesos infecciosos y autoinmunes (MINECO; BFU2012-36825).



PROGRAMA:  
**Cáncer de Pulmón/  
EPOC/Neumonía**

## Grupo 30

### Integrantes

#### CONTRATADOS

García Núñez, María Ángeles  
Millares Costas, Laura  
Setó Gort, Laia

#### ADSCRITOS

Andreo García, Felipe Cristobal  
Astudillo Pombo, Julio  
Castella Fernández, Eva  
Cubero de Frutos, Noelia  
García Olivé, Ignasi  
Llatjos Sanuy, Maria  
López de Castro Alujes, Pedro E.  
Marin Tapia, Alicia  
Martínez Rivera, Carlos  
Mateu Pruñonosa, Lourdes  
Mòdol Deltell, Josep María  
Morera Prat, José  
Pedro-Botet Montoya, M<sup>a</sup> Luisa  
Rosell Gratacos, Antoni  
Sabria Leal, Miguel  
Sopena Galindo, Nieves

### Investigador Principal

**Monsó Molas, Eduard**



#### Contacto:

E.mail: [emonso@tauli.cat](mailto:emonso@tauli.cat)

### Principales líneas de investigación

En Cáncer de Pulmón, el grupo coordina el Proyecto Estratégico del PCI de Cáncer de Pulmón del PCI de CIBERES el periodo 2013-2015. En este Proyecto se han creado tres cohortes de cáncer de pulmón estadio inicial (I/IIp), con obtención de información clínica y de seguimiento, y muestras de tejido pulmonar tumoral y no tumoral, y de sangre periférica, registradas en la Plataforma Biobanco Pulmonar de CibeRes.

En EPOC, el Grupo participa en el PCI incluyendo pacientes en una cohorte de EPOC de diagnóstico inicial (Early-COPD Cohort) y en una cohorte de pacientes EPOC severa y características de fragilidad por exacerbación frecuente. De las muestras obtenidas de estas cohortes, el grupo efectúa el análisis de respuesta inflamatoria bronquial y el estudio de la microbiología bronquial.

En Neumonía, el Grupo actúa como colaborador del PCI que aborda este tema en CIBERES, participando en él en el registro de enfermedad neumocócica invasiva y el análisis de determinantes de mortalidad precoz de la neumonía neumocócica bacteriémica. El Grupo mantiene una línea de estudio sobre los aspectos clínicos y moleculares de Legionelosis, que incluye el registro prospectivo de casos nuevos. En salud ambiental el Grupo estudia los efectos y consecuencias de diferentes medidas de desinfección aplicadas en agua sanitaria sobre la presencia de Legionella, y actúa como centro de tipado molecular.

## Publicaciones científicas más relevantes

Como parte de las acciones de la Plataforma de Innovación Tecnológica, el Grupo ha desarrollado una plataforma de sincronización de señales biomédicas aplicada a la ventilación no invasiva que unifica y sincroniza la señal de mecánica respiratoria con las consecuencias de intercambio pulmonar de gases y el esfuerzo del paciente.

- LUJÁN M, BURGOS J, GALLEGO M, FALCÓ V, BERMUDO G, PLANES A ET AL.. Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: implications for vaccine strategies. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec;57(12):1722-30.
- SANZ-SANTOS J, CIRAUQUI B, SANCHEZ E, ANDREO F, SERRA P, MONSO E ET AL.. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies. *Clin Exp Metastasis*. 2013 Apr;30(4):521-8.
- GARCÍA-NUÑEZ M, QUERO S, CATINI S, PEDRO-BOTET ML, MATEU L, SOPENA N ET AL.. Comparative molecular and antibody typing during the investigation of an outbreak of Legionnaires' disease. *J Infect Chemother*. 2013 Oct;19(5):896-901.
- SOGO A, MONTANYÀ J, MONSÓ E, BLANCH L, POMARES X, LUJÁN M. Effect of dynamic random leaks on the monitoring accuracy of home mechanical ventilators: a bench study. *BMC Pulm Med*. 2013 Dec 10;13:75.
- CUBERO N, ESTEBAN J, PALENQUE E, ROSELL A, GARCÍA MJ. Evaluation of the detection of *Mycobacterium tuberculosis* with metabolic activity in culture-negative human clinical samples. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Mar;19(3):273-8.

## A destacar

En Cáncer de Pulmón el Grupo mantiene una línea en diagnóstico y estadificación no invasiva, y ha consolidado la red investigación compartida con SEPAR. El Grupo ha creado un biobanco de tejido pulmonar tumoral de pacientes en estadio I y II, dotado ya de más de 200 muestras. El Programa ha establecido una colaboración con la International Association for the Study of Lung Cancer para incorporar variables moleculares a la estadificación, en colaboración con la RETIC de Cáncer. El Grupo ha iniciado asimismo una línea de navegación endoscópica que ha generado una patente (publication number WO2013171356 A1) y la spin-off ADBRONCHUS SL.

En EPOC, el Grupo ha implementado el análisis del microbioma bronquial por secuenciación, en colaboración con Área de Genómica y Salud de FISABIO del Ciber de Salud Pública, y ha demostrado la sectorización de la composición microbiana bronquial. En esta línea se han analizado la variabilidad del microbioma respiratorio en la EPOC, demostrando que la exacerbación en los pacientes con colonización crónica es atribuible a patógenos diferentes de los colonizadores.

En Neumonía, el Grupo lidera un estudio multicéntrico sobre enfermedad neumocócica invasiva, y ha diseñado un proyecto de intervención para determinar la incidencia de neumonía intrahospitalaria fuera de la UCI. El Grupo colabora con el Centro Nacional de Microelectrónica para el desarrollo de biosensores para detección de *Legionella*, y en salud ambiental estudia los efectos de las medidas de desinfección aplicadas en agua sanitaria, actuando como centro de tipado molecular de la Agencia de Salud Pública, a través de la spin-off propia AQUALAB SL.

En Innovación Tecnológica, el Grupo ha desarrollado una plataforma de sincronización de señales biomédicas aplicada a la ventilación no invasiva que unifica y sincroniza la señal de mecánica respiratoria con las consecuencias de intercambio de gases, en colaboración con Bettercare, un spin-off de CIBERES.





PROGRAMA:  
**Síndrome de apneas  
del Sueño**

## Grupo 11

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Torres López, Marta

#### ADSCRITOS

Arboix Damunt, Adria  
Ballester Rodes, Eugenio  
Dalmases Cleries, Mireia  
De Pablo Rabasso, Juan  
Embid López, Cristina  
Hernández Plaza, Lourdes  
Martínez García, Miguel Ángel  
Mayos Pérez, Mercedes  
Monasterio Ponsa, Carmen  
Morello Castro, Antonio  
Parra Ordaz, Olga  
Salamero Baro, Manuel  
Salord Oleo, Neus  
Uriarte Díaz, Juan José  
Vilaseca Gonzalez, Isabel

### Investigador Principal

**Montserrat Canal, Josep M<sup>a</sup>**



#### Contacto:

Servicio de Neumología Esc. 6-8 Planta 2<sup>a</sup>  
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona  
Villarroel, 170. Barcelona

Teléfono: (+34) 93 227 92 14 · E.mail: [jmmontserrat@ub.edu](mailto:jmmontserrat@ub.edu)

### Principales líneas de investigación

- Patologías respiratorias del sueño (Apneas) y cáncer. Desde el 2011 el grupo de trabajo en esta área en la que ha sido seminal. Se siguen como siempre dos líneas la clínica y la básica. Hay una serie de trabajos clínicos y básicos ya publicados. En la actualidad se están realizando más multicéntricos sobre este tema, como el liderado por un miembro del grupo, el Dr MA Martínez del H. de La Fé de Valencia sobre la relación de las apneas y los melanomas cutáneos.
- Patología del sueño y edad avanzada. Para el grupo este aspecto se considera esencial dado que en un próximo futuro los pacientes de edad avanzada serán un 20% de la población y en ellos el número de apneas es habitualmente mucho más elevado. Sentar las bases y procedimientos diagnósticos y terapéuticos que permitan o no cambiar los actuales, es el objetivo final. También se desarrolla de un modo traslacional en murinos.
- El grupo tiene otro objetivo importante. Concretamente y dado que las apneas se consideran una enfermedad sistémica se intenta valorar el efecto de las apnea en otros órganos. Un primer estudio ya publicado en JAMA valora la relación entre las apneas y la hipertensión arterial. Actualmente otra línea que ya se han finalizado parcialmente es en el efecto de las apneas en la fertilidad. Finalizado el trabajo básico ahora se inicia el clínico. En un futuro se valorarán otros órganos como el hígado, aspectos de flora intestinal, etc.
- Telemedicina y muy concretamente en el desarrollo de un laboratorio del sueño virtual en donde todas las fases del procedimiento de atención al paciente se realizarán sin que éste acuda al hospital. Además se desarrollan programas



## Publicaciones científicas más relevantes

- para optimizar el tratamiento estrechando el ligando de enfermería y la adherencia del paciente al tratamiento.
- Finalmente la ventilación mecánica en el sentido de la adecuada titulación, seguimiento y eficacia del tratamiento son objetivos prioritarios. Además en este contexto el grupo trabaja conjuntamente con empresas para valorar diversos ventiladores.
  - MARTÍNEZ-GARCÍA MA, CAPOTE F, CAMPOS-RODRÍGUEZ F, LLOBERES P, DÍAZ DE ATAURI MJ, SOMOZA M, MASA JF, GONZÁLEZ M, SACRISTAN L, ET AL.. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA-J AM MED ASSOC.* 2013;(310):2407-15.
  - ALMENDROS I, MONTSERRAT JM, TORRES M, DALMASES M, CABAÑAS ML, CAMPOS-RODRÍGUEZ F. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013 May 1;186(3):303-7.
  - MASA JF, CORRAL J, SANCHEZ DE COS J, DURAN-CANTOLLA J, CABELLO M, HERNÁNDEZ-BLASCO L. Effectiveness of three sleep apnea management alternatives. *Sleep.* 2013 Dec 1;36(12):1799-807.
  - MASA JF, CORRAL J, GÓMEZ DE TERREROS J, DURAN-CANTOLLA J, CABELLO M, HERNÁNDEZ-BLASCO L. Significance of including a surrogate arousal for sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosis by respiratory polygraphy. *Sleep.* 2013 Feb 1;36(2):249-57.
  - CHAMORRO N, SELLARÉS J, MILLÁN G, CANO E, SOLER N, EMBID C. An integrated model involving sleep units and primary care for the diagnosis of sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2013 Oct;42(4):1151-4.

## A destacar

CANCER Y APNEAS. Probablemente esta ha sido uno de los puntos más importantes en la producción del grupo. No solo se ha aportado el trabajo original e inicial en murinos y que ha sido publicado recientemente sino que respecto a los trabajos clínicos también el grupo ha liderado los primeros multicéntricos. Especialmente importantes son los trabajos de Almandros, I. et al publicado en ERJ que en murinos observa la relación entre ambas entidades o el de Campos et al (AJRCCM) en que se demuestra una mayor incidencia de cáncer en los pacientes con apneas.

TELEMEDICINA. Diversos trabajos han permitido confirmar su valor en la patología del sueño. Uno de los primeros trabajos ha sido el de Isetta, V. et al también recientemente publica (INTERACTIVE JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH 2014). Además y respecto a trabajos dentro de la tecnología de la información dos puntos a señalar. Uno, la participación del grupo en el programa europeo Chromed como miembro del grupo liderado por el Dr Farre y finalmente la introducción de la participación de los propios pacientes en la gestión de su enfermedad a través de técnicas de la información. Ello ha sido posible con el desarrollo de una APP entre otros sistemas que actualmente se utiliza.

### PROYECTOS EN MARCHA:

- SAHS y ancianos - Soporte económico FIS .IP Dr Montserrat.
- SAHS y Melanoma - Soporte económico FIS. IP Dr MA Martínez.
- Telemedicina y su aplicación al síndrome de apneas del sueño - Soporte económico privado: Esteve-Teijin. IP Dr JM Montserrat.
- APNEAS durante el sueño en primaria - Soporte económico FIS. IP: Dr Masa.
- Análisis de nuevos ventiladores. Soporte económico privado: Respironics. IP: Dra Embid.
- Modelos Murinos Modelo murino parabiotico en colaboración con el grupo del Dr Rojas. IP: Dra Marta Torres.



PROGRAMA:

**Nuevas Dianas Terapéuticas/  
Fibrosis Pulmonar**

## Grupo 13

### Integrantes

#### CONTRATADOS

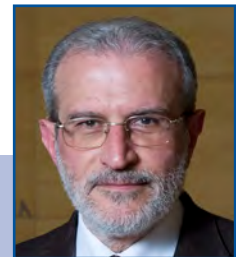
Lluch Estellés, Javier  
Serrano Gimeno, Adela

#### ADSCRITOS

Almudever Folch, Patricia  
Cerdá Nicolas, Miguel  
Cortijo Gimeno, Julio  
Juan Samper, Gustavo  
Mata Roig, Manuel

### Investigador Principal

**Morcillo Sánchez, Esteban J.**



#### Contacto:

Dpto. de Farmacología.  
Edif. Enfermería 3ª planta-Farmacología  
Facultad de Medicina de Valencia  
Avda. Vicente Blasco Ibañez, 13. Valencia · Teléfono: (+34) 96 386 46 22  
E.mail: Esteban.Morcillo@uv.es

### Principales líneas de investigación

- Modelos animales y humanos de EPOC: modulación farmacológica.
- Modelos humanos y animales de fibrosis pulmonar: modulación farmacológica.
- Hipertensión pulmonar asociada a la Fibrosis pulmonar idiopática.
- Modelos in vitro de cortico-resistencia relevantes para la EPOC.

## Publicaciones científicas más relevantes

- RIUS C, COMPANY C, PIQUERAS L, CERDÁ-NICOLÁS JM, GONZÁLEZ C, SERVERA E. Critical role of fractalkine (CX3CL1) in cigarette smoke-induced mononuclear cell adhesion to the arterial endothelium. *Thorax*. 2013 Feb;68(2):177-86.
- ALMUDÉVER P, MILARA J, DE DIEGO A, SERRANO-MOLLAR A, XAUBET A, PÉREZ-VIZCAINO F. Role of tetrahydrobiopterin in pulmonary vascular remodelling associated with pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2013 Oct;68(10):938-48.
- MILARA J, PEIRÓ T, SERRANO A, CORTIJO J. Epithelial to mesenchymal transition is increased in patients with COPD and induced by cigarette smoke. *Thorax*. 2013 May;68(5):410-20.
- MILARA J, PEIRÓ T, SERRANO A, CORTIJO J. Authors' response to: epithelial mesenchymal transition (EMT) in small airways of COPD patient. *Thorax*. 2013 Aug;68(8):784.
- MILARA J, SERRANO A, PEIRÓ T, ARTIGUES E, GAVALDÀ A, MIRALPEIX M. Acridinium inhibits cigarette smoke-induced lung fibroblast-to-myofibroblast transition. *Eur Respir J*. 2013 Jun;41(6):1264-74.

## A destacar

### PROYECTOS PUBLICOS MÁS RELEVANTES

- Cigarette smoke-induced remodeling and COPD in human and animal models: pharmacological modulation CP11/00293. (MIGUEL SERVET ISCIII).
- Pharmacological modification of cigarette smoke-induced COPD and remodeling: insights in human and animal models (SAF2011-26443).
- Nuevas dianas farmacológicas para el tratamiento de la EPOC y sus comorbilidades vasculares. (Ayudas programa Prometeo para grupos de investigación de excelencia-prometeo/2013-fase II/ Generalitat Valenciana).

### PROYECTOS PRIVADOS MÁS RELEVANTES

- Effects of phosphodiesterase 5 system in pulmonary hypertension-associated pulmonary idiopathic fibrosis: an in vitro study (PFIZER).
- Effects of Roflumilast N-oxide, a PDE4 inhibitor on selected functions of polarized human bronchial epithelial cells in presence or absence of a long acting  $\beta$ 2-agonist (LABA), a long acting muscarinic antagonist (LAMA), a glucocorticoid, a PDE5 inhibitor or a statin (NYCOMED Pharma S.A).
- Anti-inflammatory activity of long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMA) in those situations of corticoid-resistance on in vitro models relevant to COPD. (ALMIRALL PRODEFARMA S.A.).
- Characterization of differential effects of roflumilast N-oxide versus corticosteroids and long-acting  $\beta$ 2-adrenergic agonist (LABA) on neutrophils from healthy and COPD patients: Mechanistic studies. (FOREST RESEARCH INSTITUTE)
- Analysis of the additive/synergistic anti-inflammatory effects of combinations of acridinium bromide, corticosteroids and long-acting  $\beta$ 2-adrenergic agonist (LABA) on neutrophils from healthy and COPD patients. (ALMIRALL PRODEFARMA S.A).
- Analysis of the additive/synergistic anti-inflammatory effects of combinations of MABA and corticosteroids on neutrophils from healthy and COPD patients. (ALMIRALL PRODEFARMA S.A.).





PROGRAMA:  
**Asma**

## Grupo 16

### Integrantes

#### CONTRATADOS

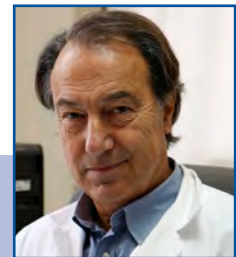
Ollé Monge, Marta  
Sánchez Ortiz, Mónica

#### ADSCRITOS

Álvarez Fernández, Antonio  
Bravo Masgoret, Carlos  
Castro Marrero, Jesús  
Cruz Carmona, María Jesús  
De Gracia Roldán, Javier  
Ferrer Sancho, Jaime  
Genover Llimona, María Teresa  
Gómez Ollés, Susana  
Lloberes Canadell, Patricia  
Martí Beltran, Sergi  
Monforte Torres, Víctor  
Muñoz Gall, Javier  
Orriols Martínez, Ramón  
Roca Gas, Oriol  
Rodrigo Anoro, María José  
Rodríguez González, Esther  
Román Broto, Antonio  
Romero Santo-Tomas, Odile  
Ruano Burgos, Laura  
Sampol Rubio, Gabriel  
Untoria Corral, María Dolores  
Vendrell Relat, Montserrat  
Vidal Pla, Rafael

### Investigador Principal

Morell Brotad, Ferrán



#### Contacto:

Servicio de Neumología.  
Edificio Area General. 5ª Planta  
Hospital Universitario Vall d'Hebron  
Paseo Vall d'Hebron, 119. Barcelona. Teléfono: (+34) 93 489 40 48  
E.mail: fmorell@vhebron.net · Website: www.vhir.org

### Principales líneas de investigación

El PCI en el asma ha iniciado el proyecto MEGA (Mecanismos subyacentes a la génesis y evolución del asma) con el objetivo de examinar los mecanismos subyacente en la génesis y evolución del asma en una cohorte bien definida. Utilizando una aproximación integral, el proyecto MEGA pretende identificar, describir y validar las bases inmunológicas y las redes moleculares implicadas en la génesis y evolución del asma. Este proyecto supone un conjunt de estudios colaborativos encaminados a comprender el mecanismo subyacente a la génesis del asma y en su evolución. El conocimiento generado por este proyecto se traducirá en estrategias terapéuticas diseñadas para hacer frente a la actual epidemia de asma en el mundo.

El grupo también está trabajando en la evolución del asma ocupacional con el fin de saber si el cese de la exposición realmente mejora el pronóstico (Artículo remitido y en revisión):

Muñoz X, Viladrich M, Manso L, del Pozo V, Quirce S, Cruz MJ, Carmona F, Sánchez-Pla A, Sastre J. Evolution of occupational asthma: does cessation of exposure really improve prognosis?. En revisión.



Sin embargo, el grupo ha publicado en el año 2013 más de 50 artículos científicos de los cuales más de la mitad son colaborativos. Esto es debido a que, la actividad de investigación clínica y básica del grupo 16 se centra principalmente en los estudios de inflamación y reparación, insuficiencia respiratoria e hipoxia tisular, y existe complementariedad e interrelación de estas áreas para el estudio de enfermedades como la EPOC, asma, fibrosis pulmonar, infecciones, trasplante pulmonar, hipertensión pulmonar y trastornos respiratorios del sueño. Por esta razón, el Grupo también está colaborando con otros Programas Corporativos de Investigación como en el de EPOC, trastornos del sueño y otros (ver las publicaciones del Grupo).

## Publicaciones científicas más relevantes

- FREIXA X, PORTILLO K, PARÉ C, GARCÍA-AYMERICH J, GÓMEZ FP, BENET M ET AL.. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J*. 2013 Apr;41(4):784-91.
- MARTÍNEZ-GARCÍA MA, CAPOTE F, CAMPOS-RODRÍGUEZ F, LLOBERES P, DÍAZ DE ATAURI MJ, SOMOZA M, MASA JF, GONZÁLEZ M, SACRISTAN L, ET AL.. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA-J AM MED ASSOC*. 2013;(310):2407-15.
- PEINADO VI, GÓMEZ FP, BARBERÀ JA, ROMAN A, ANGELS MONTERO M, RAMÍREZ J ET AL.. Pulmonary vascular abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Dec;32(12):1262-9.
- BERNSTEIN DI, KASHON M, LUMMUS ZL, JOHNSON VJ, FLUHARTY K, GAUTRIN D ET AL.. CTNNA3 ( $\alpha$ -catenin) gene variants are associated with diisocyanate asthma: a replication study in a Caucasian worker population. *Toxicol Sci*. 2013 Jan;131(1):242-6.
- MONFORTE V, LÓPEZ-SÁNCHEZ A, ZURBANO F, USSETTI P, SOLÉ A, CASALS C ET AL.. Prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B for Aspergillus infection in lung transplant patients does not cause changes in the lipid content of pulmonary surfactant. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Mar;32(3):313-9.

## A destacar

El Grupo ha publicado en 2013 un artículo titulado "Human mesenchymal stem cells overexpressing the IL-33 antagonist sST2 attenuate endotoxin-induced acute lung injury", que ha dado lugar a una patente. Este estudio ha servido para establecer nuevas colaboraciones con el grupo de Genética Molecular Humana del IDIBELL, junto con los cuales hemos firmado un acuerdo de licencia con la empresa vasca Histocell de la patente para el tratamiento de las enfermedades pulmonares agudas, mediante células madre mesenquimales. Estas células, administradas por vía intravenosa, tienen la propiedad de dirigirse directamente al pulmón dañado, de forma que actúan como un "medicamento inteligente".

En esta misma línea el grupo ha remitido una nueva publicación para el uso de estas células en el tratamiento del asma que se encuentra en revisión:

En la actualidad estamos trabajando con el Departament de Fisiologia Molecular i canalopaties, de la Universitat Pompeu Fabra de Barcelona, para el estudio del impacto de la sobreexpresión del gen ORMDL3 sobre la susceptibilidad a desarrollar asma ocupacional.

Desde hace un tiempo, el grupo forma parte de un proyecto financiado por la NIOSH/CDCy liderado por el Dr David Bernstein de la "Division of Immunology, Allergy and Rheumatology, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio", para el estudio de la susceptibilidad genética del asma ocupacional. Este proyecto ha dado lugar a diversos artículos publicados en revistas del primer cuartil y actualmente se ha iniciado una segunda fase del estudio.



PROGRAMA:  
**Apneas del Sueño /  
Lesión Pulmonar Aguda**

## Grupo 12

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Polo Tortola, Maeba

#### ADSCRITOS

Alcaraz Casademunt, Jordi  
Campillo Agulló, Noelia  
Carreras Palau, Alba  
Farre Ventura, Ramón  
Garreta Bahima, Elena  
Isseta, Valentina  
Luque González, Tomas Alberto  
Melo Herráiz, Esther  
Rodríguez Lázaro, Miguel Ángel  
Rötger Estapé, María del Mar  
Trepát Guixer, Xavier

### Investigador Principal

**Navajas Navarro, Daniel**



#### Contacto:

Dpto. de Biofísica y Bioingeniería.  
Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona  
C/ Casanova, 143. Barcelona · Teléfono: (+34) 93 402 45 15  
E.mail: [dnavajas@ub.edu](mailto:dnavajas@ub.edu)  
Website: [www.ub.edu/biofisica](http://www.ub.edu/biofisica)

### Principales líneas de investigación

- Fisiopatología de la apnea del sueño y de la lesión pulmonar aguda en pacientes y en modelos animales.
- Mecanobiología celular y tisular en las enfermedades respiratorias.
- Instrumentación y metodologías diagnósticas, terapéuticas y de monitorización en apnea del sueño y lesión pulmonar aguda.
- Nanotecnologías y sistemas lab-on-a-chip para el estudio y caracterización del comportamiento mecánico de células y tejidos.

## Publicaciones científicas más relevantes

- CAMPOS-RODRÍGUEZ F, MARTÍNEZ-GARCÍA MA, MARTÍNEZ M, DURAN-CANTOLLA J, PEÑA MDE L, MAS-DEU MJ. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan 1;187(1):99-105.
- FRANQUESA M, HOOGDUIJN MJ, REINDERS ME, EGGENHOFER E, ENGELA AU, MENSAH FK. Mesenchymal Stem Cells in Solid Organ Transplantation (MiSOT) Fourth Meeting: lessons learned from first clinical trials. *Transplantation*. 2013 Aug 15;96(3):234-8.
- KIM JH, SERRA-PICAMAL X, TAMBE DT, ZHOU EH, PARK CY, SADATI M. Propulsion and navigation within the advancing monolayer sheet. *Nat Mater*. 2013 Sep;12(9):856-63.
- LUQUE T, MELO E, GARRETA E, CORTIELLA J, NICHOLS J, FARRÉ R. Local micromechanical properties of decellularized lung scaffolds measured with atomic force microscopy. *Acta Biomater*. 2013 Jun;9(6):6852-9.
- LI BASSI G, RANZANI OT, MARTI JD, GIUNTA V, LUQUE N, ISETTA V. An in vitro study to assess determinant features associated with fluid sealing in the design of endotracheal tube cuffs and exerted tracheal pressures. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):518-26.

## A destacar

El grupo pertenece al CIBER de Enfermedades Respiratorias y como Grupo Asociado al CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina. En el CiberES nuestra actividad investigadora se centra en los Programas Corporativos de Acute Lung Injury (ALI) y de Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (SAHS). En el CiberBBN participamos en el proyecto intramural Multimodal Diagnosis by Signal Interpretation of the Respiratory System oriented to Pulmonary Diseases and Sleep Disorders (MUDIRES-2PSD). Nuestra investigación tiene carácter interdisciplinar y se desarrolla en colaboración con diversos grupos del CIBER. Efectuamos transferencia tecnología mediante contratos con empresas de equipos médicos respiratorios.

En el programa SAHS nuestro grupo desarrolla una intensa actividad en el estudio de la fisiopatología de las consecuencias de la enfermedad. Miembros del grupo han liderado dos publicaciones en 2013 basadas en un modelo murino de melanoma e hipoxia intermitente en las que se ha demostrado por primera vez que una hipoxia intermitente similar a la de SAHS incrementa el crecimiento tumoral –probablemente vía sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular– y aumenta la metástasis tumoral hacia el pulmón. También se han publicado dos estudios en pacientes revelando una significativa incidencia/mortalidad de cáncer en los enfermos con SAHS. El grupo lidera un Work Package del proyecto europeo CHROMED sobre monitorización domiciliar de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Además, se ha desarrollado una plataforma para el control telemático del tratamiento con CPAP en pacientes con apnea del sueño.

En el ámbito del programa de ALI y con la finalidad de comprender los mecanismos que gobiernan la relación célula-matriz en la reparación/regeneración pulmonar, se ha caracterizado mediante nanotécnicas las propiedades mecánicas de la matriz extracelular pulmonar. Este trabajo ha revelado por primera vez la heterogeneidad mecánica del nicho celular en las distintas estructuras pulmonares. Además, se ha evaluado el efecto en la nanomecánica de la matriz pulmonar de distintos procedimientos de descelularización. Por otra parte, se han identificado las fuerzas mecánicas que gobiernan la migración celular colectiva implicada en los mecanismos de reparación tisular. También se ha desarrollado un prototipo de lab-on-a-chip para estudiar la respuesta celular a deformaciones cíclicas.





PROGRAMA:  
**Nuevas Dianas  
Terapéuticas**

## Grupo 32

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Pazo Fernández, Alejandra  
Rodríguez, Ariel

#### ADSCRITOS

Chávez González, Juan Pablo  
Coloma Ciudad, Rocío  
De Lucas Arias, Susana  
Falcon Escalona, Ana  
Landeras Bueno, Sara  
Llompart Vázquez, Catalina María  
Nieto Martín, Amelia  
Peredo Hernández, Joan  
Pérez Cidoncha, María Teresa  
Rodríguez Rodríguez, Paloma  
Soledad Ver, Lorena

### Investigador Principal Ortín Montón, Juan



#### Contacto:

Dpto. de Biología Molecular y Celular  
Centro Nacional de Biotecnología  
C/ Darwin, 3. Universidad Autónoma de Madrid. Cantoblanco.  
Teléfono: (+34) 91 585 45 57  
E.mail: jortin@cnb.csic.es

### Principales líneas de investigación

- Estudios estructura-función de la polimerasa del virus de la gripe.
- Mecanismos de respuesta a interferón del virus de la gripe.
- Mecanismos de interacción entre el virus de la gripe y la célula hospedadora.



## Publicaciones científicas más relevantes

- RODRÍGUEZ A, FALCON A, CUEVAS MT, POZO F, GUERRA S, GARCÍA-BARRENO B. Characterization in vitro and in vivo of a pandemic H1N1 influenza virus from a fatal case. PLoS One. 2013;8(1):e53515.
- ALFONSO, R., RODRÍGUEZ, A., RODRÍGUEZ, P., LUTZ, T., NIETO A . CHD6, a cellular repressor of influenza virus replication, is degraded in human alveolar epithelial cells and mice lungs during infection. Journal of Virology. 2013;.
- MARTÍN-BENITO, J., ORTIN, J.. Influenza Virus Transcription and Replication Adv Virus Research. 2013;.
- YÁNGÜEZ E, GARCÍA-CULEBRAS A, FRAU A, LLOMPART C, KNOBELOCH KP, GUTIERREZ-ERLANDSSON S, GARCÍA-SASTRE A, ESTEBAN M, NIETO A, GUERRA S. ISG15 regulates peritoneal macrophages functionality against viral infection. Plos Pathogen.;.

## A destacar

### CARACTERIZACIÓN DE LA PATOGENICIDAD DE VIRUS DE LA GRIPE PANDÉMICOS:

Durante el año 2013 hemos estudiado la posible existencia de virus de la gripe pandémicos con distinta patogenicidad. La caracterización en cultivo celular y en modelo murino de dos aislados provenientes de un paciente con infección convencional o de un caso de fallecimiento, nos ha mostrado que el virus aislado del paciente fallecido, era claramente más patogénico. La secuenciación de ambos virus, puso de manifiesto que la patogenicidad exacerbada muy posiblemente radica en la existencia de tres mutaciones presentes en dos de las subunidades de la polimerasa viral y en la hemaglutinina. Además la caracterización del fondo genético de ambos pacientes, mostró que el paciente fallecido era homocigótico para una delección del receptor de quimiocinas CCR5 que produce una proteína inactiva, lo que probablemente contribuyó al curso de la infección.

### CARACTERIZACIÓN DE INTERACCIONES ENTRE EL VIRUS DE LA GRIPE Y LA CÉLULA INFECTADA:

El proceso de expresión del genoma viral depende muy acusadamente de la maquinaria de transcripción de la célula infectada. La dinámica de la cromatina por otro lado, modula la expresión génica celular y por tanto la expresión viral viene modulada por cambios en la cromatina. La infección viral dispara un mecanismo proteolítico que produce la degradación de la RNA polimerasa II celular, una vez que la expresión viral ya no necesita la maquinaria transcripcional de la célula hospedadora. Hemos observado que adicionalmente a esta degradación también ocurre una degradación del remodelador de cromatina CHD6 y que esta degradación ocurre no solamente en cultivo celular si no en pulmones de ratones infectados con el virus de la gripe. Estos resultados indican la importancia de la cromatina en la expresión del genoma viral.



PROGRAMA:  
**Neumonía**

## Grupo 26

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Esnal Lasarte, Olatz  
Moreiro Olondris, Esther  
Tamayo Oya, Esther

#### ADSCRITOS

Alonso Asencor, Marta  
Cilla Eguiluz, Carlos Gustavo  
Ercibengoa Arana, María  
Marimón Ortiz de Zarate, José M<sup>a</sup>  
Montes Ros, Milagrosa  
Vicente Anza, Diego  
Villar Vidal, María

### Investigador Principal

**Pérez Trallero, Emilio**



#### Contacto:

Servicio de Microbiología. Hospital Donostia  
P<sup>o</sup> Dr. Beguiristain, s/n. 20080 San Sebastián, Guipúzcoa  
Teléfono: (+34) 94 300 71 53 · E.mail: mikrobiol@terra.com

### Principales líneas de investigación

#### INFECCIÓN RESPIRATORIA:

Objetivo principal: estudio de la epidemiología de la infección respiratoria.

- Infección por *Streptococcus pneumoniae*.
  - Infección neumocócica invasiva pediátrica y en adultos: incidencia, serotipos y genotipos.
  - Infección neumocócica no invasiva: otitis y conjuntivitis. Serotipos y genotipos. Resistencia antibiótica.
  - Estudios vacunales. Impacto de la vacuna conjugada 13-valente. Comparación con la vacuna 7-valente. Influencia de la vacunación infantil con la vacuna 13-valente en la infección invasora y en la portación naso-faríngea en los primeros años de vida.
  - Diseño de nuevas técnicas de tipificación de neumococo.
  - Determinar la evolución de la resistencia antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* en el tiempo: nuevos serotipos causantes de infección y sus determinantes genéticos de resistencia; influencia del consumo antibiótico en la población general en la resistencia; diseminación de clones multiresistentes tras la incorporación de las vacunas conjugadas.
  - Constatar el reemplazamiento de los "serotipos resistentes" como consecuencia de la comercialización de la vacuna conjugada 13-valente en 2010.
  - Influencia de la vacunación infantil en la resistencia antibiótica.
- Infección por *Streptococcus pyogenes*.
  - Incidencia y caracterización de cepas causantes de enfermedad invasora

- Incidencia y caracterización de cepas causantes de enfermedad no invasora: otitis, faringitis y otras infecciones de piel y partes blandas por *S. pyogenes*.
- Neumonía por *S. pyogenes*. Aspectos clínico-epidemiológicos.
- Caracterización fenotípica y genotípica de los aislados.
- Estudio de la susceptibilidad antibiótica. Establecer los mecanismos de resistencia de *Streptococcus pyogenes* a los antibióticos macrólidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas.
- Infección respiratoria causada por virus.
  - Infecciones por influenza-virus. Caracterización genética de las cepas estacionales.
  - Epidemiología de los virus causantes de síndrome gripal diferentes del virus de la gripe. Estacionalidad, hospitalización y edades de máxima incidencia de cada uno de ellos.
  - Valor de las infecciones virales en la reagudización de la EPOC.
  - Características microbiológicas de virus respiratorios emergentes: influenza virus pandémico H1N1 y porcino H3N2, metapneumovirus humano, bocavirus. Diagnóstico y epidemiología de sus infecciones.
  - Características de las infecciones mixtas por dos o más virus respiratorios o entre virus y bacterias en casos de neumonía.

## Publicaciones científicas más relevantes

- MARIMON JM, ERCIBENGOA M, GARCÍA-ARENZANA JM, ALONSO M, PÉREZ-TRALLERO E. Streptococcus pneumoniae ocular infections, prominent role of unencapsulated isolates in conjunctivitis. Clin Microbiol Infect. 2013 Jul;19(7):E298-305.
- ALONSO M, MARIMON JM, ERCIBENGOA M, PÉREZ-YARZA EG, PÉREZ-TRALLERO E. Dynamics of Streptococcus pneumoniae serotypes causing acute otitis media isolated from children with spontaneous middle-ear drainage over a 12-year period (1999-2010) in a region of northern Spain. PLoS One. 2013;8(1):e54333.
- MONTES M, TAMAYO E, OÑATE E, PÉREZ-YARZA EG, PÉREZ-TRALLERO E. Outbreak of Streptococcus pyogenes infection in healthcare workers in a paediatric intensive care unit: transmission from a single patient. Epidemiol Infect. 2013 Feb;141(2):341-3.
- PICAZO JJ, GONZÁLEZ-ROMO F, GARCÍA ROJAS A, PERÉZ-TRALLERO E, GIL GREGORIO P, DE LA CÁMARA R. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults with risk underlying clinical conditions]. Rev Esp Quimioter. 2013 Sep;26(3):232-52.
- MONTES M, ARTIEDA J, PIÑEIRO LD, GASTESI M, DIEZ-NIEVES I, CILLA G. Hand, foot, and mouth disease outbreak and coxsackievirus A6, northern Spain, 2011. Emerg Infect Dis. 2013 Apr;19(4).

## A destacar

El reconocimiento del Gobierno Vasco como grupo de excelencia en Investigación, con financiación para los próximos 6 años, así como los tres proyectos FIS conseguidos por el grupo (dos en proyectos de investigación y una liberación para intensificación de labor investigadora) son los hechos más destacados del grupo en cuanto a proyectos financiados (obtención de recursos) en 2013.

A nivel de Congresos, dos comunicaciones relacionadas con el Proyecto Corporativo de "Neumonía" fueron aceptadas para su exposición oral en dos congresos internacionales: el ECCMID celebrado en Berlín, Alemania en Abril y el ICAAC celebrado en Denver, Colorado, USA en Septiembre. En dichos Congresos, también se presentaron otras 8 comunicaciones en forma de poster.

En formación, cabe destacar las dos Tesis dirigidas por el Jefe del Grupo, ambas calificadas como "Apto cum laude".

En cuanto a publicaciones, destacar que más de la mitad de las realizadas durante 2013 (15 publicaciones indexadas) se han realizado en colaboración con otros grupos de investigación.





PROGRAMA:  
**Lesión Pulmonar Aguda**

## Grupo 28

### Integrantes

#### CONTRATADOS

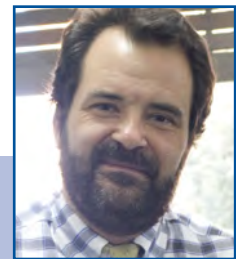
Barreira Barba, Bianca  
Martínez Ramas, Andrea  
Moreno Gutiérrez, Laura

#### ADSCRITOS

Cogolludo Torralba, Ángel Luis  
Morales Cano, Daniel  
Pandolfi, Rachele

### Investigador Principal

**Pérez Vizcaíno, Francisco**



#### Contacto:

Dpto. de Farmacología. Facultad de Medicina  
Ciudad Universitaria Avda. Complutense S/N. Madrid  
Teléfono: (+34) 91 394 14 77 · E.mail: fperez@med.ucm.es  
<http://www.ucm.es/farmacologia/farmacologia-vascular-factores-vasoactivos>

### Principales líneas de investigación

La hipertensión pulmonar es una condición caracterizada por un aumento de la resistencia vascular pulmonar cuya fisiopatología es compleja y aún no está bien caracterizada. Nuestro interés se centra fundamentalmente en los mecanismos implicados en la vasodilatación pulmonar y en la inhibición de proliferación celular con el fin de identificar y diseñar nuevos fármacos que pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

El daño pulmonar agudo (ALI) o su forma más grave, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), se caracteriza por edema pulmonar y colapso alveolar que conduce a hipoxemia arterial grave. Aunque las estrategias protectoras de soporte ventilatorio han permitido mejorar el pronóstico de los pacientes, la mortalidad asociada se mantiene intolerablemente elevada. Nuestro interés se centra en caracterizar la respuesta inflamatoria vascular pulmonar asociada al daño pulmonar agudo y en la identificación de dianas terapéuticas para mejorar el pronóstico en estos pacientes.

Nuestro trabajo se centra en analizar el papel fisiopatológico de diferentes vías de señalización en estas patologías: 1) Esfingolípidos. Son componentes de la membrana plasmática de todas las células eucariotas cuyos productos de hidrólisis (ceramidas y esfingosinas) desempeñan un papel clave en diversas vías de transducción de señales. 2) Receptores de inmunidad innata y patrones moleculares asociados a peligro.



## Publicaciones científicas más relevantes

- ALMUDÉVER P, MILARA J, DE DIEGO A, SERRANO-MOLLAR A, XAUBET A, PÉREZ-VIZCAINO F. Role of tetrahydrobiopterin in pulmonary vascular remodelling associated with pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2013 Oct;68(10):938-48.
- REBOREDO M, CHANG HC, BARBERO R, RODRÍGUEZ-ORTIGOSA CM, PÉREZ-VIZCAINO F, MORÁN A. Zolmitriptan: a novel portal hypotensive agent which synergizes with propranolol in lowering portal pressure. *PLoS One*. 2013;8(1):e52683.
- MENENDEZ C, MARTÍNEZ-CARO L, MORENO L, NIN N, MORAL-SANZ J, MORALES D. Pulmonary vascular dysfunction induced by high tidal volume mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2013 Aug;41(8):e149-55.
- ZARZUELO MJ, GÓMEZ-GUZMÁN M, JIMÉNEZ R, QUINTELA AM, ROMERO M, SÁNCHEZ M. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- $\beta$  activation in endothelin-dependent hypertension. *Cardiovasc Res*. 2013 Sep 1;99(4):622-31.
- MORENO L, GATHERAL T. Therapeutic targeting of NOD1 receptors. *Br J Pharmacol*. 2013 Oct;170(3):475-85.

## A destacar

### PROYECTOS VIGENTES EN 2013:

- Micropartículas: vasoconstricción pulmonar y vías de señalización. Entidad financiadora: SEPAR 142/2011. Duración, desde: 01/06/2012 hasta: 31/06/2013. IP: F. Pérez-Vizcaino.
- New vasodilators for pulmonary hypertension. Entidad financiadora: CICYT (SAF2011-28150). Duración, desde: 01/01/2012 hasta: 31/12/2014. IP: F. Pérez-Vizcaino.
- Prevención de la mortalidad y el daño pulmonar agudo asociada a shock hemorrágico traumático por el flavonoide quercetina, por imipramina y otros inhibidores de la esfingomielinasa ácida. Entidad financiadora: Fundación Mutua Madrileña. Duración, desde: 01/09/2012 hasta: 31/12/2013. IP: JL. Álvarez-Sala y F. Pérez-Vizcaino.
- Papel de los receptores de inmunidad innata en las alteraciones vasculares asociadas a daño pulmonar agudo e hipertensión pulmonar. Implicación de patrones moleculares endógenos asociados a peligro. Entidad Financiadora: MSC, ISCIII. Proyecto asociado a contrato Miguel Servet. Duración: 01/01/2013-31/12/2015. IP: Laura Moreno.
- Efectos cardiovasculares de agonistas de los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR) $\alpha$  en modelos de diabetes experimental. Entidad financiadora: CICYT Proyecto coordinado (SAF2010-22066-C02-02). Duración, desde: 01/01/2011 hasta: 31/12/2013 (prórrogado hasta 31/06/14). IP: A. Cogolludo.
- Determinación de los cambios en los marcadores de inflamación y daño pulmonar en modelos experimentales y pacientes prematuros con hipertensión pulmonar asociada a displasia broncopulmonar tras la administración de células mesenquimales. Entidad financiadora: Fundación contra la hipertensión pulmonar. 2013-14. IP: Laura Moreno.
- ENPATHY: Crowdfunding initiative promoted by the Fundación Contra la Hipertensión Pulmonar. (<http://www.fchp.es>).

### HITOS:

Incorporación de Investigadora Miguel Servet (Dra Laura Moreno).

Premio Extraordinario de doctorado. Tesis Javier Moral-Sanz.

Premio de Investigación Internacional. Premio Mars on Flavonoid Research 2013.

Investigadores visitantes en 2013: Camila Bedo (Univ. Paraguay), Virginia Chamorro (Granada, España) Jean Baptiste Carvés (Univ Descartes, Francia ), Eduardo Villamor (Univ Maastricht, Holanda), Vera Francisco (Univ Coimbra, Portugal).

Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado (Facultad de Medicina, UCM).



PROGRAMA:  
**Asma**

## Grupo 5

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Martín Robles, Irene Carla  
Torres Blanch, Rosa  
Vennera Trunzo, M<sup>a</sup> del Carmen

#### ADSCRITOS

Alobid, Isam  
Fernández Bertolin, Laura  
Fuentes Prado, Mireya  
Guilemany Toste, José María  
Martínez Antón, María Asunción  
Molina Molina, María  
Mullol Miret, Joaquim  
Muñoz Cano, Rosa  
Pérez González, María  
Pujols Tarres, Laura  
Roca Ferrer, Jordi  
Serrano Mollar, Ana María  
Torres Blanch, Rosa  
Valero Santiago, Antonio  
Xaubet Mir, Antonio

### Investigador Principal

**Picado Vallés, César**



#### Contacto:

Servicio de Neumología Esc. 6-8 Planta 2<sup>a</sup>  
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona  
C/ Villarroel, 170. Barcelona · Teléfono: (+34) 93 451 09 93  
E.mail: cpicado@ub.edu

### Principales líneas de investigación

- Estudio de la relación entre las enfermedades de las vías aéreas superiores (rinitis, rinosinusitis, pólipos nasales) y la vías aéreas inferiores (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias). Relación entre la rinosinusitis crónica y la gravedad del asma.
- Estudio de las alteraciones en la regulación del receptor de glucocorticoides en la respuesta reducida a estos fármacos (resistencia a los glucocorticoides) en las enfermedades inflamatorias de las vías aéreas (rinosinusitis crónica, poliposis nasal y asma).
- Estudio del papel de la vía de la ciclooxigenasa de la vía metabólica del ácido araquidónico en la patofisiología de la inflamación (rinosinusitis crónica, poliposis nasal, asma) y del remodelado de las vías aéreas y la fibrosis pulmonar.
- Estudio de los mecanismos responsables de la intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos en el asma.
- Asma grave: estudio de la eficacia de los nuevos tratamientos biológicos (omalizumab).
- Nuevos tratamientos: 6.1 En el asma (agonistas del receptor de la prostaglandina E2). 6.2 Transplante de células alveolares tipo II en la fibrosis pulmonar.

## Publicaciones científicas más relevantes

- FERNÁNDEZ-BERTOLÍN L, MULLOL J, FUENTES-PRADO M, ALOBID I, ROCA-FERRER J, PICADO C ET AL.. Deficient glucocorticoid induction of anti-inflammatory genes in nasal polyp fibroblasts of asthmatic patients with and without aspirin intolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1243-1246.e12.
- TORRES R, HERRERIAS A, SERRA-PAGÈS M, MARCO A, PLAZA J, COSTA-FARRÉ C ET AL.. Locally administered prostaglandin E2 prevents aeroallergen-induced airway sensitization in mice through immunomodulatory mechanisms. *Pharmacol Res*. 2013 Apr;70(1):50-9.
- GABASA M, ROYO D, MOLINA-MOLINA M, ROCA-FERRER J, PUJOLS L, PICADO C ET AL.. Lung myofibroblasts are characterized by down-regulated cyclooxygenase-2 and its main metabolite, prostaglandin E2. *PLoS One*. 2013;8(6):e65445.
- LIU T, ULLENBRUCH M, YOUNG CHOI Y, YU H, DING L, XAUBET A ET AL.. Telomerase and telomere length in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013 Aug;49(2):260-8.
- ALMUDÉVER P, MILARA J, DE DIEGO A, SERRANO-MOLLAR A, XAUBET A, PÉREZ-VIZCAINO F. Role of tetrahydrobiopterin in pulmonary vascular remodelling associated with pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2013 Oct;68(10):938-48.

## A destacar

Cinco proyectos competitivos activos en el año 2013 del Instituto Carlos III cuyos investigadores principales son miembros del grupo.

Cinco ensayos clínicos en asma y dos en fibrosis pulmonar idiopática actualmente activos. Veinticuatro publicaciones en revistas indexadas en el año 2013, 9 de ellas en revistas del primer cuartil. Miembros del grupo han participado como autores de tres guías clínicas internacionales (ARIA/asma y rinitis, EPOS/rinosinusitis crónica y poliposis nasal, EACCI-AIA/asma con intolerancia a los AINEs) y en dos guías nacionales (Gema/Asma, SEPAR/ Fibrosis Pulmonar idiopática). Los trabajos del grupo han producido dos patentes: a) transplante de células alveolares tipo II en el tratamiento de la fibrosis pulmonar. b) Combinación sinérgica de un anticuerpo anti IgE y un agonista del receptor EP2 en el tratamiento del asma.





PROGRAMA:  
**Nuevas Dianas  
Terapéuticas**

## Grupo 8

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Euba Rementería, Begoña  
Martínez Moliner, Verónica

#### ADSCRITOS

Cano García, Victoria  
Garmendía García, Juncal  
González Nicolau, María del Mar  
Llobet Brossa, Enrique  
Martín Lliteras, Juan Pablo  
Moranta Mesquida, David

### Investigador Principal

Regueiro Comesaña, Verónica



#### Contacto:

Fundación de Investigación Sanitaria de  
las Islas Baleares Ramon Llull (FISIB)  
Ctra. Sóller km. 12. Recinto Hospital Joan March. Bunyola (Mallorca)  
Teléfono: (+34) 971 011 780 · E.mail: regueiro@caubet-cimera.es  
Website: www.caubet-cimera.es

### Principales líneas de investigación

Nuestro grupo tiene como objetivo general el estudio de la respuesta inmune frente a microorganismos patógenos. El objetivo central de nuestra investigación es determinar los mecanismos moleculares que regulan la interacción entre el microorganismo y el sistema inmunológico pulmonar, estudiando tanto los mecanismos de respuesta del huésped como los sistemas de resistencia y evasión que desarrolla el patógeno.

- Estudio molecular de los sistemas celulares implicados en la respuesta inmune para hacer frente a agentes patógenos.
- Análisis de las adaptaciones de *Klebsiella pneumoniae* para sobrevivir en el pulmón.
- Análisis de los mecanismos de defensa de bacterias patógenas frente a péptidos antimicrobianos.
- Mecanismos moleculares de la infección bacteriana asociada a la exacerbación de la EPOC.
- Identificación y evaluación preclínica de nuevas aproximaciones terapéuticas frente a la infección por el patógeno bacteriano *Haemophilus influenzae* no tipable.
- Evolución molecular y adaptación al hospedador humano del patógeno bacteriano *Haemophilus influenzae* no tipable.

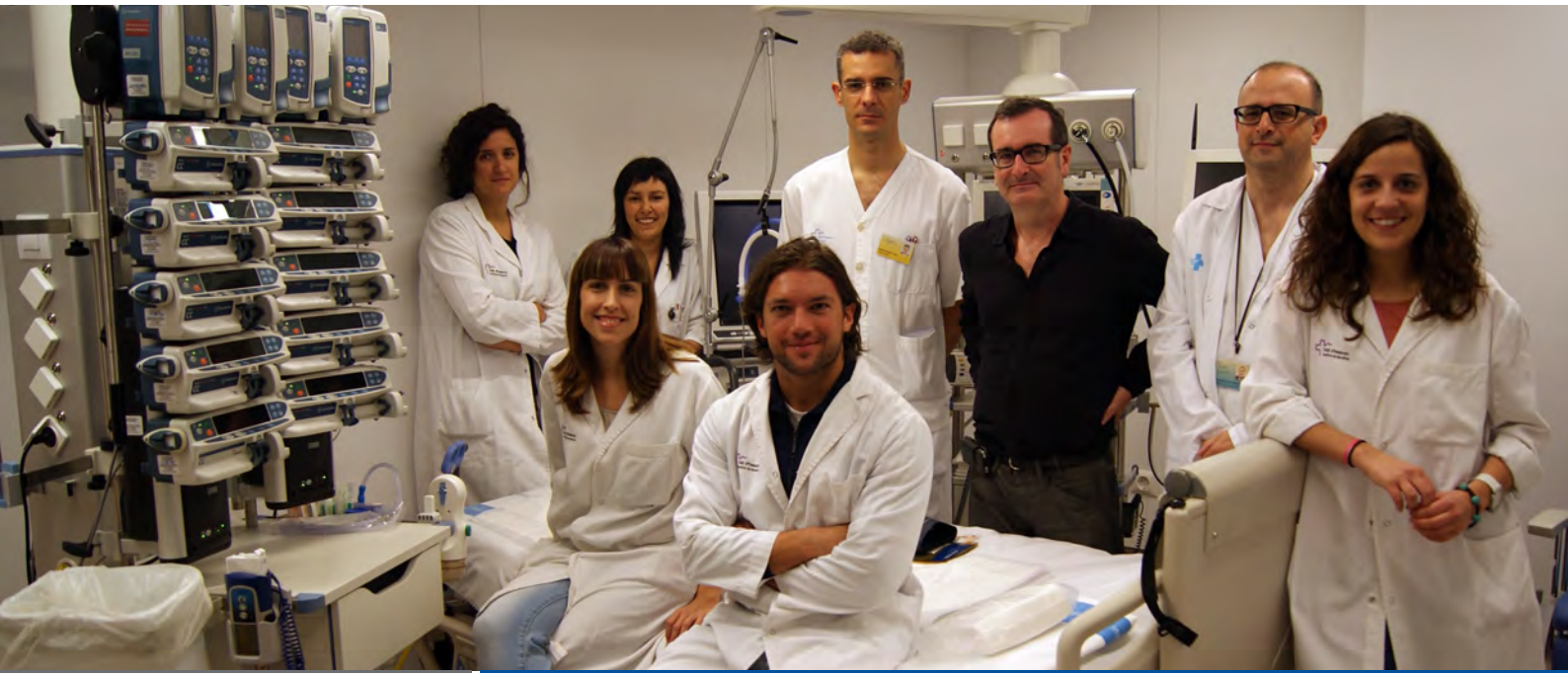


## Publicaciones científicas más relevantes

- MOREY P, VIADAS C, EUBA B, HOOD DW, BARBERÁN M, GIL C, GRILLÓ MJ, BENGOCHEA JA, GARMENDIA J. Relative contributions of lipooligosaccharide inner and outer core modifications to nontypeable *Haemophilus influenzae* pathogenesis. *Infection and Immunity*. 2013;81(11):4100-11.
- INSUA JL, LLOBET E, MORANTA D, PÉREZ-GUTIÉRREZ C, TOMÁS A, GARMENDIA J, BENGOCHEA JA. Modeling *Klebsiella pneumoniae* pathogenesis by infection of the wax moth *Galleria mellonella*. *Infection and Immunity*. 2013;8(10):3552-3565.
- FRANK CG, REGUEIRO V, ROTHER M, MORANTA D, MAEURER AP, GARMENDIA J, MEYER TF, BENGOCHEA JA. *Klebsiella pneumoniae* targets an EGF receptor-dependent pathway to subvert inflammation. *Cellular Microbiology*. 2013;15(7):1212-33.
- MARCH C, CANO V, MORANTA D, LLOBET E, PÉREZ-GUTIÉRREZ C, TOMÁS JM, SUÁREZ T, GARMENDIA J, BENGOCHEA JA. Role of bacterial surface structures on the interaction of *Klebsiella pneumoniae* with phagocytes. *PLOS ONE*. 2013;8(2):e56847.

## A destacar

- Disección molecular de la contribución relativa de la molécula de lipooligosacárido a la patogénesis de *Haemophilus influenzae* no tipable.
- Identificación de la resistencia a la muerte mediada por péptidos antimicrobianos como estrategia empleada por *Haemophilus influenzae* no tipable para adaptarse e infectar de forma crónica el tracto respiratorio humano.
- Identificación de nuevas dianas terapéuticas mediante un escrutinio basado en el análisis del transcriptoma del epitelio alveolar humano frente a la infección por *Haemophilus influenzae* no tipable.
- Descripción de una nueva estrategia celular dependiente del receptor EGF empleada por *Klebsiella pneumoniae* para subvertir la activación de respuestas inmunes.
- Validación de un modelo basado en la infección del gusano de seda (*Galleria mellonella*) para el análisis molecular de la patogénesis asociada a distintas cepas de *Klebsiella pneumoniae* y para el análisis rápido de nuevas terapias de tratamiento.
- Determinación de la importancia de las distintas estructuras de la superficie de *Klebsiella pneumoniae* en la resistencia a su fagocitosis. Hemos determinado que además del antígeno capsular, la estructura del LPS es también muy importante en este fenotipo.



PROGRAMA:  
**EPOC / Neumonía**

## Grupo 18

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Da Palma Afonso, Elsa Sofía  
Fernández Pinto, Melisa  
Humet Díez, Anna  
Senna, Andrea

#### ADSCRITOS

Bodi Saera, María Amparo  
Boque Oliva, María del Carmen  
Canalis Arrayas, Emilio  
Díaz Santos, Emilio  
Gallego Díaz, Miguel  
Luján Torné, Manel  
Masclans Enviz, Joan Ramon  
Mendoza Asensi, Diego  
Palomar Martínez, Mercedes  
Pobo Peris, Angel  
Rodríguez Oviedo, Alejandro  
Sandiumenge Camps, Alberto  
Solé Violán, Jordi  
Vidaur Tello, Loreto

### Investigador Principal

Rello Condomines, Jordi



#### Contacto:

Departamento de Cuidados Críticos.  
Edificio Area General. 5ª Planta.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron  
Paseo Vall d'Hebron, 119. Barcelona · Teléfono: (+34) 93 274 62 09  
E.mail: jrello@crips.es

### Principales líneas de investigación

- Etiología, patogenia y tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Etiología, patogenia y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Uso de antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos.
- Neumonía grave adquirida en la comunidad: diagnóstico, tratamiento y prevención.
- Sepsis en el paciente crítico.
- Trasplante pulmonar.

## Publicaciones científicas más relevantes

- RELLO J, CHASTRE J. Update in pulmonary infections 2012. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 15;187(10):1061-6.
- LUJÁN M, BURGOS J, GALLEGO M, FALCÓ V, BERMUDO G, PLANES A ET AL.. Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: implications for vaccine strategies. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec;57(12):1722-30.
- GATTARELLO S, BORGATTA B, SOLÉ-VIOLÁN J, VALLÉS J, VIDAUR L, ZARAGOZA R, TORRES A, RELLO J, CAPUCI II STUDY INVESTIGATORS. Decrease in Mortality in Severe Community-Acquired Pneumococcal Pneumonia: Impact of Improving Antibiotic Strategies (2000-2013). *Chest*. 2013;.
- GARCÍA-LAORDEN MI, RODRÍGUEZ DE CASTRO F, SOLÉ-VIOLÁN J, PAYERAS A, BRIONES ML, BORDERÍAS L. The role of mannose-binding lectin in pneumococcal infection. *Eur Respir J*. 2013 Jan;41(1):131-9.
- RELLO J, MOLANO D, VILLABON M, REINA R, RITA-QUISPE R, PREVIGLIANO I. Differences in hospital- and ventilator-associated pneumonia due to *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible and methicillin-resistant) between Europe and Latin America: a comparison of the EUVAP and LATINVAP study cohorts. *Med Intensiva*. 2013 May;37(4):241-7.

## A destacar

Durante el pasado año 2013, los aspectos científicos más relevantes de nuestro grupo han sido los siguientes:

Publicaciones con un Impact Factor acumulador de 115,5 puntos.

Desarrollo del ensayo clínico sobre neumonía por *Pseudomonas*, actualmente en fase de análisis.

Destacar las publicaciones derivadas de los proyectos cooperativos CAPUCI 2 y EUVAP, además de los proyectos de la base de datos cooperativa de neumococo, destacado por su implicación y en el desarrollo de vacunas, así como el artículo cooperativo sobre interacción del neumococo y el H1N1 pandémico.

Respecto a los proyectos, el más destacable cuyo título es Insuficiencia Respiratoria Aguda (Disfunción primaria del injerto y neumonía vs rechazo) en el postoperatorio en UCI del trasplante pulmonar (UCI-TRASP), concedido por el Instituto de Salud Carlos III (proyecto FIS) y que hace referencia al estudio de biomarcadores relacionados con las complicaciones asociadas al trasplante pulmonar. Se ha completado el reclutamiento previsto y esta en fase de análisis de los resultados.

Dos primeros artículos de los proyectos de la farmacocinética DALI publicados en CID y en IJAC.

En cuanto a transferencia de tecnología, los miembros del grupo participan en numerosos proyectos, incluyendo el comité que actualiza las guías de neumonía nosocomial en la SEPAR, el update de 2013 de las Surviving Sepsis Campaign...

Finalmente, todos los años se organizan unos cursos de formación (Ventilung y ICASIS) promocionados conjuntamente con otros nodos de CIBERES, a los cuales asisten médicos de todas las comunidades autónomas.





PROGRAMA:  
EPOC

## Grupo 31

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Groult, Hugo  
Pérez Medina, Carlos  
Pérez Sánchez, José Manuel  
Salinas Rodríguez, Beatriz

#### ADSCRITOS

Benito Vicente, Marina  
Bilbao Luri, Izaskun  
Carrero Gonzalez, Laura  
Cruz Vadell, Abel  
Herranz Rabanal, Fernando  
Pellico Saez, Juan  
Rdiguez. Ramírez de Arellano, Ignacio  
Salinas Rodríguez, Beatriz  
Villa Valverde, Palmira

### Investigador Principal

Ruiz-Cabello Osuna, Jesús



#### Contacto:

Dep. of Epidemiology, Atherothrombosis and Imaging  
Fundación C. Nnal. de Investigaciones Cardiovasculares  
C/ Melchor Fernández Almagro, 3. Madrid  
Teléfono: (+34) 91 453 12 00 -Ext. 4150 · E.mail: ruizcabe@cnic.es  
Website: <http://www.cnic.es/es/unidades/imagen/index.php>

### Principales líneas de investigación

El grupo está integrado en la Unidad de Imagen Avanzada (UIA), que fue establecida en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares a principios de 2012. Somos un grupo multidisciplinar centrado en el desarrollo de nuevas aplicaciones de imagen y desarrollos de imagen molecular que ampliarán el conocimiento a nivel molecular y celular de las diferentes enfermedades cardiovasculares y pulmonares. Con este objetivo, la investigación de nuestro grupo se centra en 1) Imagen Cardiovascular y Pulmonar, 2) Nanomedicina y Radioquímica y 3) Metabólica. Contamos con especialistas en gran parte de las tecnologías de imagen punteras, incluyendo las siguientes modalidades: resonancia magnética, tomografía computarizada, imagen nuclear (PET), ultrasonido (ecocardiografía) y óptica (luminiscencia bi y tri-dimensional y fluorescencia). En el campo de la Nanomedicina contamos con un laboratorio de nanotecnología y química orgánica en el que desarrollamos nuevas nanopartículas, sondas moleculares y técnicas de biofuncionalización para el diagnóstico y tratamiento de las distintas enfermedades cardiovasculares y pulmonares. Actualmente producimos nanopartículas multifuncionales para todas las técnicas de imagen disponibles en nuestra institución, como óxido de hierro, liposomas, nanofósforos de conversión ascendente y nanopartículas de oro, todos ellos funcionalizados hacia diferentes biomarcadores cardiovasculares y pulmonares. Así mismo, hemos inaugurado un nuevo laboratorio de 68Ga y desde principios de 2014 se encuentra plenamente operativo un nuevo laboratorio de radioquímica 89Zr para proporcio-



nar radiotrazadores específicos para PET para la obtención de imágenes nucleares. Por último, el grupo tiene también una larga experiencia en la aplicación de los análisis metabólicos para el estudio de diferentes patologías, mediante el uso de espectroscopia por resonancia magnética y espectrometría de masas y diferentes herramientas de estadística desarrolladas dentro del grupo. Nuestros proyectos de investigación abarcan desde el desarrollo técnico y avances químicos hasta los estudios in vitro y el seguimiento de los procesos biológicos in vivo.

## Publicaciones científicas más relevantes

- VIDORRETA M, WANG Z, RODRÍGUEZ I, PASTOR MA, DETRE JA, FERNÁNDEZ-SEARA MA. Comparison of 2D and 3D single-shot ASL perfusion fMRI sequences. *Neuroimage*. 2012 Nov 7;66C:662-671.
- FERRARINI A, RUPÉREZ FJ, ERAZO M, MARTÍNEZ MP, VILLAR-ÁLVAREZ F, PECES-BARBA G ET AL.. Fingerprinting-based metabolomic approach with LC-MS to sleep apnea and hypopnea syndrome: a pilot study. *Electrophoresis*. 2013 Oct;34(19):2873-81.
- SERRANO-RUIZ D, LAURENTI M, RUIZ-CABELLO J, LÓPEZ-CABARCOS E, RUBIO-RETAMA J. Hybrid microparticles for drug delivery and magnetic resonance imaging. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2013 May;101(4):498-505.
- RUIZ A, SALAS G, CALERO M, HERNÁNDEZ Y, VILLANUEVA A, HERRANZ F ET AL.. Short-chain PEG molecules strongly bound to magnetic nanoparticle for MRI long circulating agents. *Acta Biomater*. 2013 May;9(5):6421-30.
- PÉREZ-MEDINA C, PATEL N, ROBSON M, LYTHGOE MF, ARSTAD E. Synthesis and evaluation of a <sup>125</sup>I-labeled iminodihydroquinoline-derived tracer for imaging of voltage-gated sodium channels. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013 Sep 15;23(18):5170-3.

## A destacar

El grupo ha iniciado recientemente una nueva andadura dentro del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Para las actividades en el PCI de EPOC, acabamos de instalar una cámara de exposición al humo que se está empleando para los estudios contemplados en dicho PCI con modelos de ratón. Hemos empezado un estudio colaborativo con los Drs. Peces Barba, Agustí y Cosío para la identificación de rasgos iniciales de EPOC y su asociación con la enfermedad cardiovascular para lo que dispondremos de datos de imagen y ómicas del estudio PESA-CNIC-Banco Santander. Para el PCI de ALI hemos participado en estudios metabólicos con el grupo del Dr. Esteban y con el grupo del Dr. Blanch en la asociación cerebro-pulmón en modelo ALI en cerdo. Un método de adquisición MRI para perfusión ha sido programado para equipo clínico (véase publicación en *Neuroimage*). De ambos PCIs se obtendrán varias publicaciones y tesis doctorales financiadas por varios proyectos, como el Pulmonary Imaging Network financiado por el VII Programa Marco, del cual somos coordinadores. Este trabajo ha permitido entender mejor la relación entre la composición y el comportamiento e interacción de nanopartículas con las proteínas del plasma. Aparte se ha conseguido financiación adicional de otras convocatorias competitivas; una ITN dentro del mismo programa marco (Cardionext) en la que Jesús Ruiz-Cabello es uno de los IP, y el proyecto "La Marató" en el que somos colaboradores. Estos proyectos nos permiten avanzar en la aplicación de técnicas de imagen molecular. Finalmente, durante el mes de marzo del 2013 hemos organizado un curso internacional "Translational aspects of cardiovascular and pulmonary imaging" con participación de empresas farmacéuticas (AstraZeneca, Novartis, Boehringer Ingelheim), representantes de hospitales y organismos de investigación públicos de distintos países. El curso permitió reflejar con éxito el papel de la imagen en la cadena de investigación traslacional.



PROGRAMA:  
**Neumonía**

## Grupo 14

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Fernández Barat, Laia  
Li Bassi Li Bassi, Gianluigi  
Martí Romeu, Joan Daniel  
Sancho Roset, Elisabeth

#### ADSCRITOS

Agustí García-Navarro, Carlos  
Almirall Pujol, Jorge  
Badía Jobal, Juan Ramón  
Bello Dronda, Salvador  
Cilloniz Campo, Catia  
Falguera Sacrest, Miquel  
Ferrer Monreal, Miguel  
Li Bassi Li Bassi, Gianluigi  
Marrades Sicart, Ramon Maria  
Martínez Olondris, Pilar  
Menéndez Villanueva, Rosario  
Miravittles Fernández, Marc  
Polverino, Eva  
Ramírez Galleymore, Paula  
Sellares Torres, Jacobo  
Sirvent Calvera, José María  
Soler Porcar, Nestor  
Soy Muner, Dolores

### Investigador Principal

Torres Martí, Antoni



#### Contacto:

Servicio de Neumología. Esc. 6-8 Planta 2ª  
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Teléfono: (+34) 93 227 55 49

E.mail: [atorres@ub.edu](mailto:atorres@ub.edu)

Website: [www.idibapsrespiratoryresearch.org](http://www.idibapsrespiratoryresearch.org)

### Principales líneas de investigación

- Modelo Animal.
- Neumonía adquirida en la Comunidad (NAC).
- Bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística (BQ-noFQ), la fibrosis quística (FQ) y las deficiencias inmunológicas.
- Agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Neumonía asociada al ventilador.

## Publicaciones científicas más relevantes

- SELLARES J, LÓPEZ-GIRALDO A, LUCENA C, CILLONIZ C, AMARO R, POLVERINO E ET AL.. Influence of previous use of inhaled corticoids on the development of pleural effusion in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jun 1;187(11):1241-8.
- LITTLE P, STUART B, FRANCIS N, DOUGLAS E, TONKIN-CRINE S, ANTHIERENS S ET AL.. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet*. 2013 Oct 5;382(9899):1175-82.
- ESPERATTI M, FERRER M, GIUNTA V, RANZANI OT, SAUCEDO LM, LI BASSI G ET AL.. Validation of predictors of adverse outcomes in hospital-acquired pneumonia in the ICU. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9):2151-61.
- POLVERINO E, TORRES A, MENENDEZ R, CILLÓNIZ C, VALLES JM, CAPELASTEGUI A. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study. *Thorax*. 2013 Nov;68(11):1007-14.
- HUERTA A, CRISAFULLI E, MENÉNDEZ R, MARTÍNEZ R, SOLER N, GUERRERO M ET AL.. Pneumonic and nonpneumonic exacerbations of COPD: inflammatory response and clinical characteristics. *Chest*. 2013 Oct;144(4):1134-42.

## A destacar

En el año 2013 ha sido concedido el siguiente FIS:

Beneficios potenciales de la posición lateral en trendelemburg en la prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. Institución: Plan Nacional. Ministerio de Economía y Competitividad. Referencia: SAF2012-3374. Periodo: 2013-2015. Cantidad: 105.300 Euros. IP: Dr. Antoni Torres.

Y se ha publicado la siguiente guía clínica:

- TORRES A, BARBERÁN J, FALGUERA M, MENÉNDEZ R, MOLINA J, OLAECHEA P, RODRÍGUEZ A; en nombre del Grupo de la Guía Multidisciplinar para el Manejo de la Neumonía adquirida en la Comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2013 Mar 2;140(5):223.e1-223.e19.

El Dr. Torres ha sido nombrado Editor asociado de las revistas *Thorax* y *ICM (Intensive Care Medicine)* en el 2013.

Ha recibido el premio a la "Excelencia en la investigación" del COMB en el 2013 y el Premio ICREA 2013 otorgado por la UB.

Un miembro del grupo, El Dr. Gianluigi Li Bassi ha recibido la beca postdoctoral "Juan de la Cierva" otorgada por el Ministerio de Economía y Competitividad.





PROGRAMA:  
**Lesión Pulmonar Aguda**

## Grupo 29

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Cabrera Benítez, Nuria Esther  
Ramos Nuez, Angela María

#### ADSCRITOS

Blanco Varela, Jesús  
Corrales Moreno, Almudena  
Del Pino Yanes, María del Mar  
Flores Infante, Carlos Alberto  
Pérez Méndez, Lina Inmaculada  
Valladares Parrilla, Francisco

### Investigador Principal

**Villar Hernández, Jesús**



#### Contacto:

Unidad de Investigación.  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.  
Teléfono: (+34) 928 449 413  
E.mail: [jesus.villar54@gmail.com](mailto:jesus.villar54@gmail.com)  
Website: <http://www.ciberes.org/>

### Principales líneas de investigación

- Epidemiología del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA).
- Susceptibilidad Genética del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.
- Lesión Pulmonar Inducida por la Ventilación Mecánica.
- Mecanismos Celulares y Moleculares de Reparación Pulmonar.
- Investigando Vías Genéticas de Activación y de Señalización entre el ARDS, el Asma y la Fibrosis Pulmona.

### Publicaciones científicas más relevantes

- VILLAR J, PÉREZ-MÉNDEZ L, BLANCO J, AÑÓN JM, BLANCH L, BELDA J. A universal definition of ARDS: the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio under a standard ventilatory setting--a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med.* 2013 Apr;39(4):583-92.
- SUN X, MA SF, WADE MS, ACOSTA-HERRERA M, VILLAR J, PINO-YANES M. Functional promoter variants in sphingosine 1-phosphate receptor 3 associate with susceptibility to sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013 Oct 1;305(7):L467-77.
- FAN E, VILLAR J, SLUTSKY AS. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *BMC Med.* 2013 Mar 28;11:85.



- ZHANG H, VILLAR J, SLUTSKY AS. Circulating histones: a novel target in acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan 15;187(2):118-20.
- NOTH I, ZHANG Y, MA SF, FLORES C, BARBER M, HUANG Y. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*. 2013 Jun;1(4):309-17.

## A destacar

### PROYECTOS:

- PI10/0393: Mecanismos de la Fibrosis Pulmonar Inducida por la Ventilación Mecánica. ISCIII. IP: Jesús Villar.
- PI13/0119: Estudio aleatorio de Ventilación Asistida Ajustada Neuralmente en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. ISCIII. IP: Jesús Villar.
- PI2012-FMM: Estudio aleatorio para evaluar la eficacia de la dexametasona en pacientes con ARDS. Fundación Mutua Madrileña. IP: Jesús Villar.
- REB11-024: Practice Pattern Variation in Discontinuing Mechanical Ventilation in Critically Ill. Ministry of Research, Canada. IP: Karen Burns & Jesús Villar.
- PI11/0623: Susceptibilidad genética al asma. ISCIII. IP: Carlos Flores.
- FP7-REGPOT-2012-2013-1: IMBRAIN: Improvement of Biomedical Research and Innovation in the Canary Islands. CORDIS.
- Open Lung Approach in ARDS. MAQUET, Sweden. IP: Jesús Villar.
- NAVA en pacientes con Insuficiencia Respiratoria. MAQUET. IP: Jesús Villar.
- PI-0279-2012: Identificación de mecanismos genéticos en reacciones de hipersensibilidad y caracterización de redes funcionales con Biología de Sistemas. Junta de Andalucía. Co-IP: Carlos Flores.

### REDES QUE COORDINA JESÚS VILLAR:

- SIESTA: Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification, and Therapy of the Acute Respiratory Distress Syndrome.
- GUARDS: Genetics to Unravel the Acute Respiratory Distress Syndrome.

### CONTRATOS PARA PERSONAL INVESTIGADOR

- CD11/00104: Contrato Post-Doctoral Perfeccionamiento Sara Borrel.
- FI11/00074: Contrato Predoctoral Formación en Investigación en Salud.
- FI12/00493: Contrato predoctoral Formación en Investigación en Salud.

### PATENTES:

- Publicación BOPI Concesión de Patente 16/05/2013, P201031978.
- Certificado-Título de Patente de Invención ES2385443 07/11/2013, P201031978.
- Publicación BOPI Solicitud con IET 19/06/2013, P201131785.
- Publicación BOPI Reanudación Procedimiento General de Concesión 31/10/2013. P201131785.

### COLABORACIONES INTERNACIONALES:

- Keenan Research Center for Biomedical Science, Li Ka Shing Knowledge Institute, Toronto.
- Department Respiratory Care, Massachusetts General Hospital, Boston.
- Department Pulmonary & Critical Care Medicine, University of Chicago.

### OTRAS CONSIDERACIONES:

- Jesús Villar: evaluador para *New England Journal of Medicine*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *Critical Care Medicine*, *Intensive Care Medicine*, *Critical Care*.
- Jesús Villar: Comité Editorial de *Intensive Care Monitor*.
- Carlos Flores: Comité Editorial *ISRN Pulmonology*, *Clinical Antiinflammatory & Anti-allergy Drugs*.

PROGRAMA:  
**EPOC**

# Grupo Vinculado 1

## Integrantes

CONTRATADOS

Serna Gallego, Ana del Rosario

ADSCRITOS

López-Campos Bodinau, José Luis

## Publicaciones científicas más relevantes

## Investigador Principal

López-Campos Bodinau, José L.



### Contacto:

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)  
Unidad Médico Quirúrgica de Enferm. Respiratorias  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla  
Teléfono: (+34) 955 013 164  
E.mail: lcampos@separ.es

## Principales líneas de investigación

- EPOC.
- Neumopatías intersticiales.
- Circulación pulmonar.
- Fibrosis quística.
- Trastornos respiratorios durante el sueño.

- ROBERTS CM, LOPEZ-CAMPOS JL, POZO-RODRÍGUEZ F, HARTL S, EUROPEAN COPD AUDIT TEAM. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation admissions. *Thorax*. 2013 Dec;68(12):1169-71.
- LÓPEZ-CAMPOS JL, HARTL S, POZO-RODRÍGUEZ F, ROBERTS CM, EUROPEAN COPD AUDIT TEAM. European COPD Audit: design, organisation of work and methodology. *Eur Respir J*. 2013 Feb;41(2):270-6.
- MUÑOZ-MANCHADO AB, VILLADIEGO J, SUÁREZ-LUNA N, BERMEJO-NAVAS A, GARRIDO-GIL P, LABANDEIRA-GARCÍA JL, ECHEVARRÍA M, LÓPEZ-BARNEO J, TOLEDO-ARAL JJ. Neuroprotective and reparative effects of carotid body grafts in a chronic MPTP model of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2013;34(3):902-15.
- LÓPEZ-CAMPOS JL, SORIANO JB, CALLE M, Encuesta de Espirometría en España (3E) Project. A comprehensive, national survey of spirometry in Spain: current bottlenecks and future directions in primary and secondary care. *Chest*. 2013 Aug;144(2):601-9.
- ORTEGA-SÁENZ P, PARDAL R, LEVITSKY K, VILLADIEGO J, MUÑOZ-MANCHADO AB, DURÁN R, BONILLA-HENAO V, ARIAS-MAYENCO I, SOBRINO V, ORDÓÑEZ A, OLIVER M, TOLEDO-ARAL JJ, LÓPEZ-BARNEO J. Cellular properties and chemosensory responses of the human carotid body. *J Physiol*. 2013;591(Pt 24):6157-73.

## A destacar

Durante el año 2013 el grupo ha continuado desarrollando sus líneas estratégicas y publicando resultados de los proyectos en marcha. En EPOC se ha completado el análisis de la línea evaluativa de EPOC mediante la auditoría europea Europan COPD Audit en la que han participado 13 países europeos con 16018 casos. Se han presentado sus resultados, así como las primeras publicaciones internacionales. Además, la línea de investigación básica en EPOC continúa progresando con el FIS obtenido en 2012.

En patología intersticial continúa la colaboración con los grupos de este programa de investigación corporativo y avanzando en los proyectos comunes.

En la línea de circulación pulmonar, el grupo participa activamente en la creación del nuevo programa corporativo de investigación participando activamente en la creación de los paquetes de trabajo. Además, ha participado en el consenso español de embolismo pulmonar. Fielmente se ha desarrollado el estudio longitudinal para identificar criterios predictivos de HIP post-trombótica, estudio OSIRIS, en el que participan 30 centros. Está vinculado con la creación de una red de biobancos de pacientes con embolia de pulmón, con potencial uso de la plataforma de biobanco de CIBERES.

*ciberes*

Centro de Investigación Biomédica en Red  
*Enfermedades Respiratorias*



*ciber*

Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)  
Instituto de Salud Carlos III  
C/ Monforte de Lemos 3-5. Pabellón 11  
28029 Madrid  
[www.ciberisciii.es](http://www.ciberisciii.es)