

MEMORIA ANUAL

2015

*ciberhd*

Centro de Investigación Biomédica en Red  
Enfermedades Hepáticas y Digestivas

*ciber*

Centro de Investigación Biomédica en Red





# Presentación del Director Científico

Durante el año 2015 se ha mantenido una actividad científica de alto nivel con numerosas publicaciones en revistas de primer nivel. Ello demuestra la consolidación del CIBEREHD como una estructura potente de investigación que ha sabido sobrellevar las dificultades presupuestarias y las limitaciones para efectuar nuevas contrataciones.

La memoria anual expone los resultados más relevantes en los distintos programas alrededor de los cuales se articula el CIBEREHD y permite comprobar el progresivo incremento de estudios colaborativos de impacto internacional. Esta característica se comprueba en todos los programas en los cuales se detecta tanto una investigación en red a nivel nacional como una exitosa internacionalización en múltiples proyectos. Las colaboraciones internacionales son frecuentemente lideradas por investigadores del CIBEREHD lo que traduce el reconocimiento alcanzado.

La investigación ha sido relevante en aspectos básicos pero especialmente en la traslación a los pacientes afectados de enfermedades hepáticas y digestivas. En este sentido, debe remarcar que en diversos ámbitos se han generado guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica y en documentos de consenso donde se definen los criterios y métodos que deben seguirse tanto en investigación básica como clínica.

El CIBEREHD se apoya en plataformas compartidas de servicios que han jugado un papel relevante en diversas investigaciones al mismo tiempo que afectaban una actividad docente para que los investigadores en formación alcanzaran los conocimientos necesarios para su labor.

Durante el año 2015 se ha renovado la Dirección Científica así como el Comité de Dirección. Ello coincide con la finalización del actual Plan de Acción cuatrienal y obliga a redefinir los objetivos en el nuevo periodo. Los grupos del CIBEREHD se han articulado en 4 programas que recogen la necesidad de adaptarse a las nuevas necesidades y durante 2016 se elaborará el nuevo Plan de Acción cuatrienal. Debe remarcar que uno de los retos a afrontar es la renovación generacional y el análisis crítico de los equipos actuales. En algún caso, la continuidad no será factible y deberán ser reemplazados por grupos emergentes que en la actualidad se hallan fuera del CIBEREHD pero que pueden aportar aspectos complementarios y necesarios para mantener la excelencia científica del CIBEREHD.

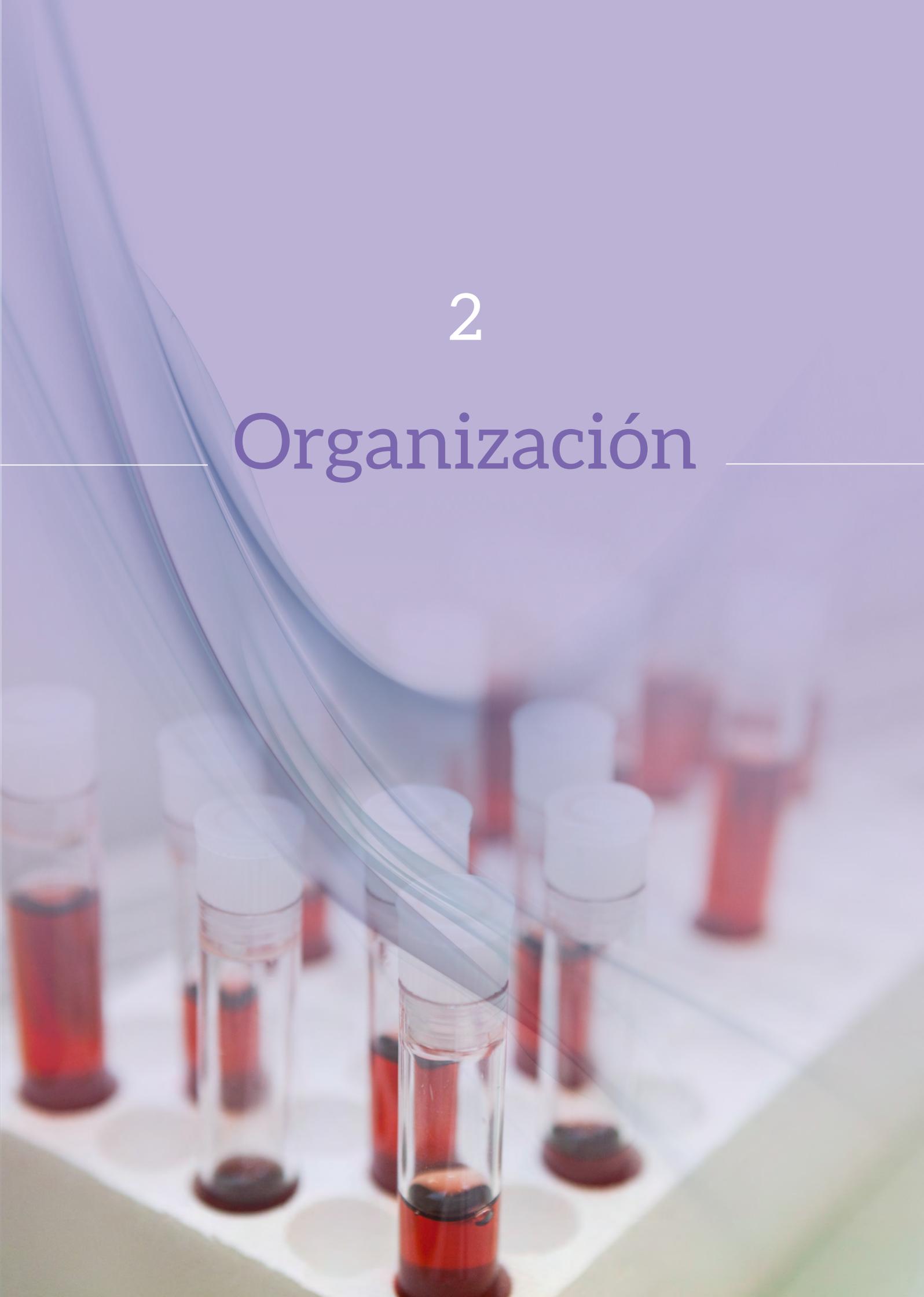
Jordi Bruix

Director Científico del CIBEREHD



2

# Organización

The background of the slide features a laboratory setting with several test tubes containing a red liquid, arranged in a white rack. A translucent blue fabric-like overlay curves across the scene, adding a dynamic and scientific feel to the design.

## Estructura organizacional

El CIBEREHD es una de las ocho áreas temáticas que componen el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), consorcio de investigación español en el ámbito de la investigación biomédica y con un gran potencial científico, dependiente del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) - Ministerio de Economía y Competitividad.

El área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas integra 43 grupos de investigación, manteniendo su independencia en cuanto a la gestión científica. Su estructura organizativa tiene como base los grupos de investigación componentes y su actividad piloto sobre los Programas de Investigación y los Programas Transversales, habiendo un coordinador por cada Programa que pertenece al Comité de Dirección. Las decisiones científicas son tomadas por el Director Científico, asesorado por dicho Comité de Dirección y el Comité Científico Externo.

El Comité de Dirección está presidido por el Director Científico y lo integran los coordinadores de los programas y el gerente de CIBER.

El Comité Científico Externo es un órgano de apoyo y asesoramiento científico, formado por investigadores de especial relevancia, a nivel internacional, en el ámbito de ciencias de la salud que se han distinguido por su trayectoria profesional o científica afín a los objetivos del Consorcio.

Los máximos órganos de gobierno del CIBEREHD son el Consejo Rector y la Comisión Permanente, comunes para todas las áreas de investigación CIBER.

El Consejo Rector está constituido por tres representantes del ISCIII y por un representante institucional de cada una de los centros consorciados. Lo preside el Director del ISCIII y se reúne con periodicidad semestral.

La Comisión Permanente constituye una comisión delegada, formada por el ISCIII y 8 miembros del Consejo Rector pudiendo renovarse los mismos anualmente.

Tanto el funcionamiento como las finalidades de los órganos de gobierno, de apoyo y asesoramiento, quedan establecidas en los estatutos del CIBER.

### Integrantes del Comité de Dirección de CIBEREHD

NOMBRE	CARGO
Jordi Bruix	Director Científico
Rafael Bañares	Coordinador Programa 1
Pere Clavé	Coordinador Programa 2
Xavier Forns	Coordinador Programa 3
Bruno Sangro	Coordinador Programa 4
Joan Caballería	Coordinador de Docencia
M <sup>a</sup> Luz Martínez-Chantar	Coordinadora de Transferencia
Manuel Sánchez	Gerente

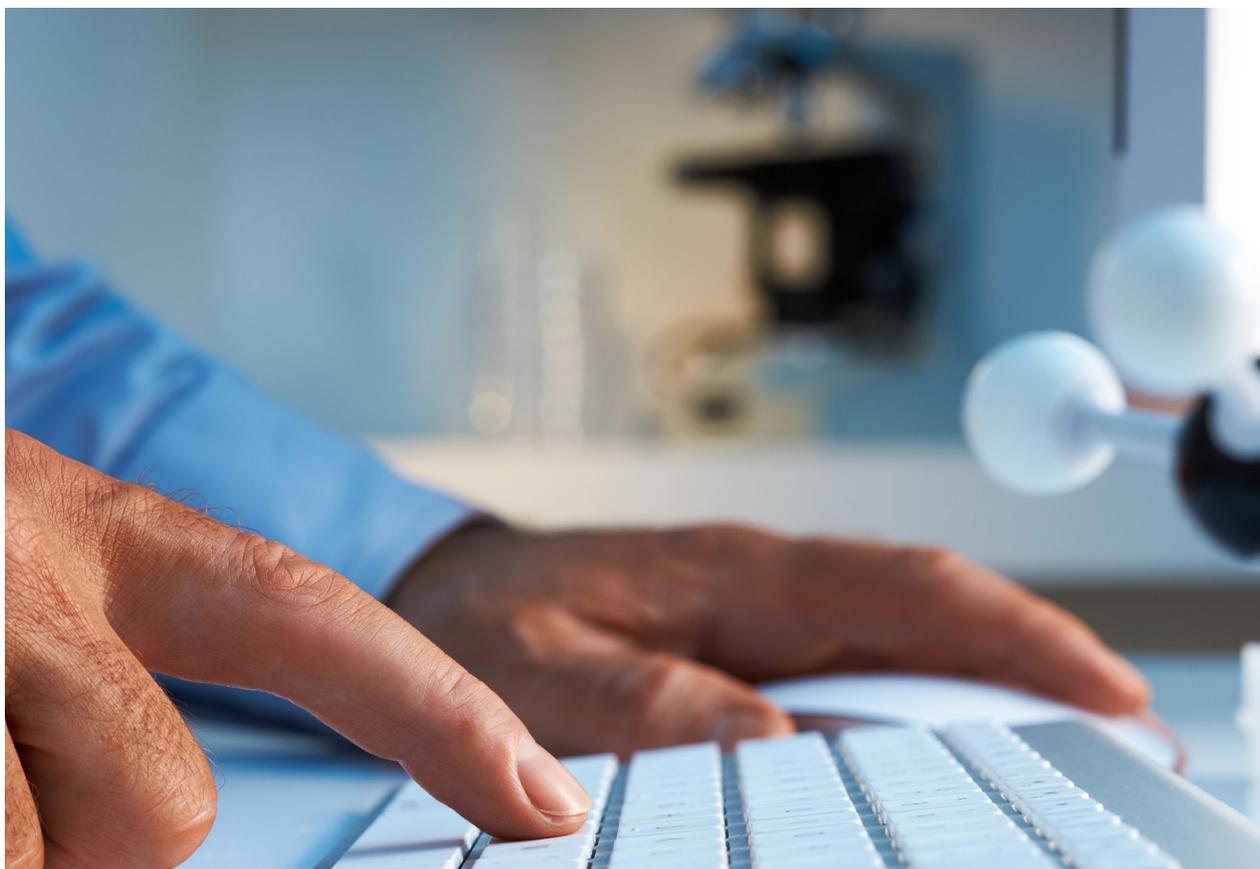
Adjunta a la Dirección Científica: Clara Esteva

## Comité Científico Asesor Externo

Guadalupe García-Tsao (Universidad de Yale)	Presidenta
Roger Butterworth (Universidad de Montréal)	Vocal
Massimo Pinzani (Royal Free Hospital, London)	Vocal
Sophie Lotersztajn (Universidad de París)	Vocal
Jean Pierre Vinel (Universidad de Toulouse)	Vocal
Silvio Danese (Universidad de Milán)	Vocal
Evelien Dekker (Universidad de Amsterdam)	Vocal

## Unidad Técnica

Ver relación de personal: <http://www.ciberehd.es/quienes-somos/estructura/unidad-tecnica>



## Directorio de grupos e instituciones

Jefe de Grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Albillos Martínez, Agustín	Universidad de Alcalá	Facultad de Medicina	Madrid
Andrade, Raúl	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud	Hospital Virgen de la Victoria	Málaga
Azpiroz Vidaur, Fernando	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Ins.de Recerca	Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Bañares Cañizares, Rafael	Servicio Madrileño de Salud	Hosp. Gregorio Marañón	Madrid
Berenguer Haym, Marina	Fundación para la Investigación del Hospital la Fe	Hospital Universitario de la Fe	Valencia
Bosch Genover, Jaume	Hosp. Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
Bruix Tudó, Jordi	Hosp. Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
Bujanda Fernández de Pierola, Luis	Asociación Instituto Biodonostia	Hospital Donostia	Guipuzcoa
Cabré Gelada, Eduard	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias I Pujol	Hospital Germans Trias i Pujol	Barcelona
Calvet Calvo, Xavier	Corporación Sanitaria Parc Taulí	Corp. Sanitaria Parc Tauli	Barcelona
Castell Ripoll, José Vicente	Fundación para la Investigación del Hospital la Fe	Hospital Universitario de la Fe	Valencia
Castells Garangou, Antoni	Hosp. Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
Clave Civit, Pere	Fundación Privada Salud del Consorcio Sanitario del Maresme	Fund. Privada Salud del Consorcio Sanitario del Maresme	Barcelona
Esplugues Mota, Juan Vicente	Universitat de València	Facultad de Medicina	Valencia
Esteban Mur, Juan Ignacio	Fundación Hospital Universitario Vall D'Hebron - Institut de Recerca	Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Esteban Mur, Rafael	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca	Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Fernández-Checa Torres, José Carlos	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomedicas	Barcelona
Forns Bernhardt, Xavier	Hosp. Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
Francés Guarinos, Rubén	Fund. Investigación Sanitaria y Biomédica de la Com. Valenciana.	Hospital General Universitario de Alicante	Alicante
García Buey, Luisa	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Universitario la Princesa	Madrid
García Marín, José Juan	Universidad de Salamanca	Univ. de Salamanca	Salamanca
García-Samaniego Rey, Javier	Servicio Madrileño de Salud	Hospital la Paz	Madrid
Genesca Ferrer, Joan	Fundación Hospital Universitario Vall D'Hebron - Institut de Recerca	Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Gines Gibert, Pere	Hosp. Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona

Jefe de Grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Gómez Castilla, Jordi	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra	Granada
González Gallego, Javier	Universidad de León	Instituto Biomedicina de León	León
Guarner Aguilar, Carlos	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Guarner Aguilar, Francisco	Fundación Hospital Universitario Vall D'Hebron - Institut de Recerca	Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Lanas Arbeloa, Angel	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	Zaragoza
Martín Sanz, Paloma	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Inst. de Investigaciones Biomedicas Alberto Sols	Madrid
Mata García, Manuel de la	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba	Hospital Universitario Reina Sofia	Cordoba
Mato de la Paz, José María	CIC BioGUNE	CIC BioGUNE	Vizcaya
Navasa Anadón, Miquel Angel	Hosp. Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
Padillo Ruiz, Francisco Javier	Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla	Hospital Universitario Virgen del Rocío	Sevilla
Panes Díaz, Julián	Hosp. Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
Pares Darnaculleta, Albert	Hosp. Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
Parrilla Paricio, Pascual	Fund. para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	Murcia
Pastor Anglada, Marçal	Universitat de Barcelona	Facultad de Biología. Universitat de Barcelona	Barcelona
Pérez Gisbert, Javier	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Universitario la Princesa	Madrid
Planas Vilà, Ramon	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol	Hospital Germans Trias i Pujol	Barcelona
Romero Gómez, Manuel	Fund. Pública Andaluza para pa Gestion de la Investigación en Salud de Sevilla	Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
Salmerón Escobar, Francisco Javier	Fundación para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental	Hospital Clínico San Cecilio	Granada
Sánchez de Medina López Huertas, Fermín	Universidad de Granada	Facultad de Farmacia	Granada
Sangro Gómez-Acebo, Bruno Carlos	Clínica Universitaria de Navarra	Clínica Universitaria de Navarra	Navarra

## Presupuesto

<b>INGRESOS</b>		<b>5.493.393,55</b>
NOMINATIVA ISCIII		3.653.580,00
INGRESOS COMPETITIVOS		588.599,35
FONDOS PROPIOS		1.251.214,20
<b>GASTOS</b>		<b>4.136.430,51</b>
GRUPO		3.391.944,07
FORMACIÓN		26.445,48
OFICINA TÉCNICA		150.000,00
DIRECCIÓN CIENTÍFICA, JORNADA, SECRETARÍA		80.128,41
PLATAFORMAS		146.473,60
CANON CONVENIO MARCO		61.311,92
ACCIONES ESTRATÉGICAS		16.297,41
P. COMPETITIVOS		263.829,62

## Personal

Personal contratado durante el ejercicio a 31 de diciembre distinguiendo por categorías:

<b>Categoría</b>	<b>Indefinido</b>	<b>Obra y servicio</b>	<b>Postdoctoral</b>	<b>Total general</b>
Diplomado	5	3	-	8
Doctor	30	4	3	37
Licenciado	16	30	-	46
Técnico	12	8	-	20
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>45</b>	<b>3</b>	<b>111</b>

## Actividades destacables

### Proyectos

Durante 2015, los proyectos activos han sido los siguientes:

#### PROYECTOS NACIONALES

##### Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III

- Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III
- Caracterización de microRNAs en el cáncer de páncreas: de nuevos biomarcadores a dianas terapéuticas.
- Seguridad y eficacia clínica de la administración intralesional de células dendríticas tolerogénicas en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria.
- Factores virológicos e inmunológicos relacionados con el tratamiento antiviral y la recurrencia de la hepatitis C después del trasplante hepático.
- Implementación de una herramienta basada en ultra-secuenciación para la determinación de sub-genotipos del virus de la hepatitis C: optimización del tratamiento.
- Implicación de la actividad de matriz extracelular en la aparición de complicaciones evolutivas en la Enfermedad de Crohn y en el desarrollo de nuevas propuestas terapéuticas.
- *Understanding obesity (OB), metabolic syndrome (METS), type 2 diabetes (T2DM) and fatty liver disease (FL): a multidisciplinary approach.*
- Impacto en el tratamiento de nuevos antivirales en la historia natural de la cirrosis por el virus de la hepatitis C. Identificación de factores predictivos de no respuesta. Parte A: Impacto del tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa en la historia natural de la hepatopatía crónica avanzada (cirrosis) y mecanismos patógenos.
- Impacto en el tratamiento de nuevos antivirales en la historia natural de la cirrosis por el virus de la hepatitis C. Identificación de factores predictivos de no respuesta. Separación B optimización del tratamiento antiviral directo de la Hepatitis crónica C en práctica clínica e identificación de factores asociados a la ausencia de respuesta.
- Contrato Rio Hortega.

##### Agencia financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad:

- Desarrollo Kit diagnóstico precoz cáncer colorrectal - Detección en plasma (miRNAs)

##### Otras agencias financiadoras:

- Fundació la Marató de TV3: "Anàlisi per biologia de sistemes de la tolerància immunitària en trasplantament d'òrgans."
- Proyecto AECC

Cabe destacar la participación del CIBEREHD en dos de los proyectos de excelencia interdisciplinares CIBER financiados por la AES. El proyecto liderado por el Dr. José María Mato (CIBEREHD), tratará de identificar biomarcadores para el diagnóstico temprano del síndrome metabólico (SM) y encontrar nuevos enfoques terapéuticos. Además el CIBEREHD participa en otro de los proyectos -liderado por CIBERDEM- que investiga la inflamación en diversas enfermedades para conseguir terapias.

### Transferencia de tecnología

Uno de los principales objetivos del CIBER es la traslación de los resultados de investigación a la práctica clínica, para ello, una de las mejores herramientas existentes es la transferencia de tecnología. Desde la Unidad que gestiona la misma en el CIBER se pretende servir de puente entre nuestros investigadores y otros agentes del sistema de Ciencia y Tecnología (empresas, asociaciones empresariales, otras entidades de investigación, etc.) para hacer efectiva la cooperación con los mismos. Y, así, que los resultados de investigación sean desarrollados eficientemente y puedan llegar a ser aplicados. Para ello se trabaja en varias líneas:

- **La formación en gestión de la innovación y contacto continuo con nuestros investigadores para monitorizar sus resultados.**

En este sentido, el año pasado se llevó a cabo la primera jornada general del CIBER en formación de transferencia de tecnología e innovación, que tuvo lugar el 26 de febrero de 2015 y donde expertos nacionales participaron compartiendo sus conocimientos en temas de gestión de la propiedad industrial, creación de empresas o publicación en acceso abierto, etc.

- **La protección de sus resultados de investigación**

**y gestión de la cooperación con otros agentes, evidenciada en la solicitud de patentes y la firma de contratos de licencia, entre otros acuerdos.**

Así, a lo largo de 2015 en el CIBER se presentaron más de 20 nuevas solicitudes de patentes y se han firmado 7 acuerdos de licencia.

- **La presentación y de los resultados de investigación y capacidades tecnológicas de nuestros grupos.**

Entre otras muchas acciones y sólo a modo de ejemplo, en 2015, se presentaron varios proyectos en el II Foro de Innovación en Diagnóstico in Vitro – FENIN en Barcelona (diciembre de 2015).

- **El apoyo a la creación de empresas de base tecnológica nacidas de grupos del CIBER.**

El CIBER participa desde el año 2014 en Epidisease (<http://www.epidisease.com/es/>) a la cual ha seguido apoyando en 2015.

- **Otras actividades relacionadas con la innovación, la cooperación público-privada y la propiedad industrial e intelectual.**

Por ejemplo, se ha gestionado el registro de la “marca comunitaria” del CIBER, o se han llevado a cabo las gestiones para el registro de derechos de propiedad intelectual por proyectos audiovisuales, entre muchos otros.

- **En este periodo CIBEREHD ha solicitado 7 patentes prioritarias y ha firmado 2 licencias.**

## Actividades de difusión

El Departamento de Comunicación del CIBER ha realizado, durante 2015, diferentes acciones de difusión y divulgación con el objetivo de mejorar la visibilidad del Centro, así como dar a conocer la labor investigadora que realizan los grupos de sus ocho áreas temáticas. A continuación detallamos los hitos 2015 de la Comunicación del CIBEREHD.

### EL CIBEREHD EN LOS MEDIOS DE COMUNICACIÓN:

Durante el periodo 2015 se enviaron 50 notas de prensa CIBER, 2 de ellas del CIBEREHD y 4 en colaboración entre varias áreas CIBER.

Fecha	Área Temática	Titular
12/01	VARIOS CIBER	El CIBER pone en marcha tres proyectos de excelencia interdisciplinares financiados con casi 2 millones de euros por la AES
02/02	VARIOS CIBER	Investigadores del CIBER identifican diversos factores de riesgo de sufrir cáncer
12/01	VARIOS CIBER	El CIBER acerca su investigación al público de la mano de la improvisación teatral en #ImproCiencia
02/02	VARIOS CIBER	Investigadores del CIBER identifican diversos factores de riesgo de sufrir cáncer
28/09	CIBEREHD	Jordi Bruix, nuevo director científico del CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas
5/11	CIBEREHD	Investigadores del CIBEREHD exponen estudios para mejorar el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal

En este periodo se han registrado 270 apariciones en los medios de comunicación::

CIBEREHD	NOTICIAS	AUDIENCIA
Internet	238	44.861.500
Prensa	32	3.240.000
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>48.101.500</b>

### NUEVA WEB DEL CIBEREHD:

En septiembre de 2015 se lanzó la nueva página web del CIBEREHD con el fin de disponer de una estructura, imagen y gestor de contenidos común para todas las áreas CIBER.

<http://www.CIBEREHD.org/>

### BOLETÍN CIBER

En este periodo se han elaborado y difundido 5 boletines de noticias CIBER, que incluye contenidos relevantes tanto del CIBEREHD como del resto de áreas temáticas. Los boletines digitales se enviaron a cerca de 4.000 suscriptores.

<http://www.ciberisciii.es/comunicacion/boletines>

### REDES SOCIALES

Principales indicadores de la presencia del CIBEREHD en Twitter:

ACTUALIZACIONES		SEGUIDORES		SIGUIENDO		KLOUT (influencia, valores entre 1 y 100)	
ENERO	DICIEMBRE	ENERO	DICIEMBRE	ENERO	DICIEMBRE	ENERO	DICIEMBRE
202	319	253	382	203	212	38	37

### MEMORIA ANUAL CIBEREHD

El área de Comunicación del CIBER en colaboración con el CIBEREHD coordinó el contenido de la memoria CIBEREHD 2014 en español/inglés, elaborando y difundiendo, 2 memorias en formato interactivo (Flipbook) y pdf. Se han distribuido a través de la página web y de la cuenta de Twitter: <http://www.ciberisciii.es/comunicacion/memorias-anales>

### SEMANA DE LA CIENCIA CIBER #IMPROCIENCIA

El evento de divulgación #ImproCienca, organizado por el CIBER en el marco de la Semana de la Ciencia de Madrid 2015, tuvo lugar el 3 de noviembre en la Sala Nave 73 de Madrid. El acto juntó ciencia e improvisación teatral para explicar de una manera lúdica la investigación biomédica que realiza el CIBER en sus ocho áreas temáticas.

Durante el acto se intercalaron los juegos e improvisaciones con conexiones en directo con investigadores del CIBER. Por parte del CIBEREHD, la conexión tuvo lugar con Jordi Bruix, director científico, que en el marco de las Jornadas Científicas del CIBEREHD realizadas desde Barcelona trasladó al público la importancia de la investigación en red y de la puesta en común de las investigaciones durante las jornadas.

## Producción científica

La evolución de las publicaciones del CIBEREHD pueden apreciarse en los siguientes gráficos en los que se analizan los datos entre el año 2010 y 2015.

También se detallan las publicaciones por grupo para el presente año, así como las colaboraciones interCIBER e intraCIBER.

### Publicaciones:

#### Nº de publicaciones afiliadas 2015

CIBEREHD	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Total publicaciones</b>	<b>581</b>	<b>615</b>	<b>636</b>	<b>626</b>	<b>678</b>
Primer cuartil	334	326	367	372	408
Primer Decil	177	160	219	200	239

#### EVOLUCIÓN DE PUBLICACIONES CIBEREHD 2011-2015



#### PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES DEL CIBEREHD DURANTE 2015 SEGÚN FACTOR DE IMPACTO

Publicación	Factor Impacto
BRUIX J, TAKAYAMA T, MAZZAFERRO V, CHAU G.-Y., YANG J, KUDO M. ET AL. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>The Lancet Oncology</i> . 2015;16(13):1344-1354	24.690
CHARLTON M, GANE E, MANNS MP, BROWN RS JR, CURRY MP, KWO PY, FONTANA RJ, GILROY R, TEPERMAN L, MUIR AJ, MCHUTCHISON JG, SYMONDS WT, ET AL. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. <i>Gastroenterology</i> . 2015 Jan;148(1):108-17	16.716
AMPUERO J, SIMON M., MONTOLIU C., JOVER R., SERRA M.A., CORDOBA J., ROMERO-GOMEZ M. Minimal Hepatic Encephalopathy and Critical Flicker Frequency Are Associated with Survival of Patients with Cirrhosis. <i>Gastroenterology</i> . 2015;149(6):1483-1489.	16.716

**Publicación**

**Factor Impacto**

ALONSO A., DOMENECH E., JULIA A., PANES J., GARCIA-SANCHEZ V., MATEU P.N., GUTIERREZ A., GOMOLLON F., MENDOZA J.L., GARCIA-PLANELLA E., BARREIRO-DE ACOSTA M., MUNOZ F., VERA M., SARO C., ESTEVE M., ANDREU M., CHAPARRO M., MANYE J., CABRE E., LOPEZ-LASANTA M., TORTOSA R., GELPI J.L., GARCIA-MONTERO A.C., BERTRANPETIT J., ABSHER D., MYERS R.M., MARSAL S., GISBERT J.P. Identification of risk loci for crohn's disease phenotypes using a genome-wide association study. <i>Gastroenterology</i> . 2015;148(4):794-805.	16.716
LEAL R.F., PLANELL N., KAJEKAR R., LOZANO J.J., ORDAS I., DOTTI I., ESTELLER M., MASAMUNT M.C., PARMAR H., RICART E., PANES J., SALAS A. Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF $\alpha$ therapy. <i>Gut</i> . 2015;64(2):233-242.	14.660
BERZIGOTTI A., REIG M., ABRALDES J.G., BOSCH J., BRUIX J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. <i>Hepatology</i> . 2015;61(2):526-536.	11.055
MICHELENA J., ALTAMIRANO J., ABRALDES J.G., AFFO S., MORALES-IBANEZ O., SANCHO-BRU P., DOMINGUEZ M., GARCIA-PAGAN J.C., FERNANDEZ J., ARROYO V., GINES P., LOUVET A., MATHURIN P., MEHAL W.Z., CABALLERIA J., BATALLER R.. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. <i>Hepatology</i> . 2015;62(3):762-772.	11.055
LOPEZ-VICARIO C., ALCARAZ-QUILES J., GARCIA-ALONSO V., RIUS B., HWANG S.H., TITOS E., LOPATEGI A., HAMMOCK B.D., ARROYO V., CLARIA J. Inhibition of soluble epoxide hydrolase modulates inflammation and autophagy in obese adipose tissue and liver: Role for omega-3 epoxides. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> . 2015;112(2):536-541	9.674
MARFIL V., BLAZQUEZ M., SERRANO F., CASTELL J.V., BORT R. Growth-promoting and tumourigenic activity of c-Myc is suppressed by Hhex. <i>Oncogene</i> . 2015;34(23):3011-3022.	8.459
SÁNCHEZ-TILLÓ E, DE BARRIOS O, VALLS E, DARLING D, CASTELLS A, POSTIGO A. ZEB1 and TCF4 reciprocally modulate their transcriptional activities to regulate Wnt target gene expression. <i>Oncogene</i> . 2015 Nov 12;34(46):5760-70. doi: 10.1038/onc.2015.352.	8.459

**CIBEREHD Publicaciones por grupo**

IP	Nº pub. Total	Q1	D1
Albillos Martínez, Agustín	8	8	7
Ginés Gibert, Pere	29	21	16
Bañares Cañizares, Rafael	16	10	7
Bosch Genover, Jaume	31	24	21
Genesca Ferrer, Joan	13	10	6
Guarner Aguilar, Carlos	12	7	3
Planas Vilà, Ramon	10	6	3
Francés Guarinos, Rubén	8	5	3
Esteban Mur, Juan Ignacio	11	3	2
Esteban Mur, Rafael	23	13	4
Forns Bernhardt, Xavier	30	17	10
Gómez Castilla, Jordi	11	7	4
García-Samaniego Rey, Javier	9	5	1
García Buey, Luisa	10	4	1
Romero Gómez, Manuel	24	12	7
Salmerón Escobar, Francisco Javier	6	2	0
Andrade, Raúl	12	7	5
Castell Ripoll, José Vicente	12	9	6

CIBEREHD Publicaciones por grupo

IP	Nº pub. Total	Q1	D1
Fernández-Checa Torres, José Carlos	14	12	11
González Gallego, Javier	15	10	6
Mato de la Paz, José María	34	23	12
Medina, J	4	2	2
Parés Darnaculleta, Albert	20	13	10
Minguela Puras, Alfredo	5	2	1
Berenguer Haym, Marina	14	9	6
Mata García, Manuel de la	15	3	1
Parrilla Paricio, Pascual	7	6	3
Navasa Anadón, Miquel Angel	17	10	8
Bruix Tudó, Jordi	29	28	27
Bujanda Fernández de Pierola, Luis	18	12	6
Castells Garangou, Antoni	29	21	15
García Marín, José Juan	8	7	5
Pastor Anglada, Marçal	6	4	0
Sangro Gómez-Acebo, Bruno Carlos	28	22	12
Azpiroz Vidaur, Fernando	16	14	3
Calvet Calvo, Xavier	15	2	2
Cabré Gelada, Eduard	10	6	3
Clave Civit, Pere	22	16	3
Closa, D	3	1	0
Esplugues Mota, Juan Vicente	11	8	5
Guarner Aguilar, Francisco	9	4	2
Lanas Arbeloa, Angel	23	15	6
Panes Díaz, Julián	20	16	13
Pérez Gisbert, Javier	41	17	15
Sánchez de Medina López Huertas, Fermín	11	8	4
Caballería Rovira, Llorenç	2	2	1
Esteve Comas, María	7	4	4
García Monzón, Carmelo	4	4	2
Beltrán Niclós, Ana Belén	4	3	0
Padillo Ruiz, Francisco Javier	14	6	1
Martín Sanz, Paloma	7	4	3

**COLABORACIONES:**

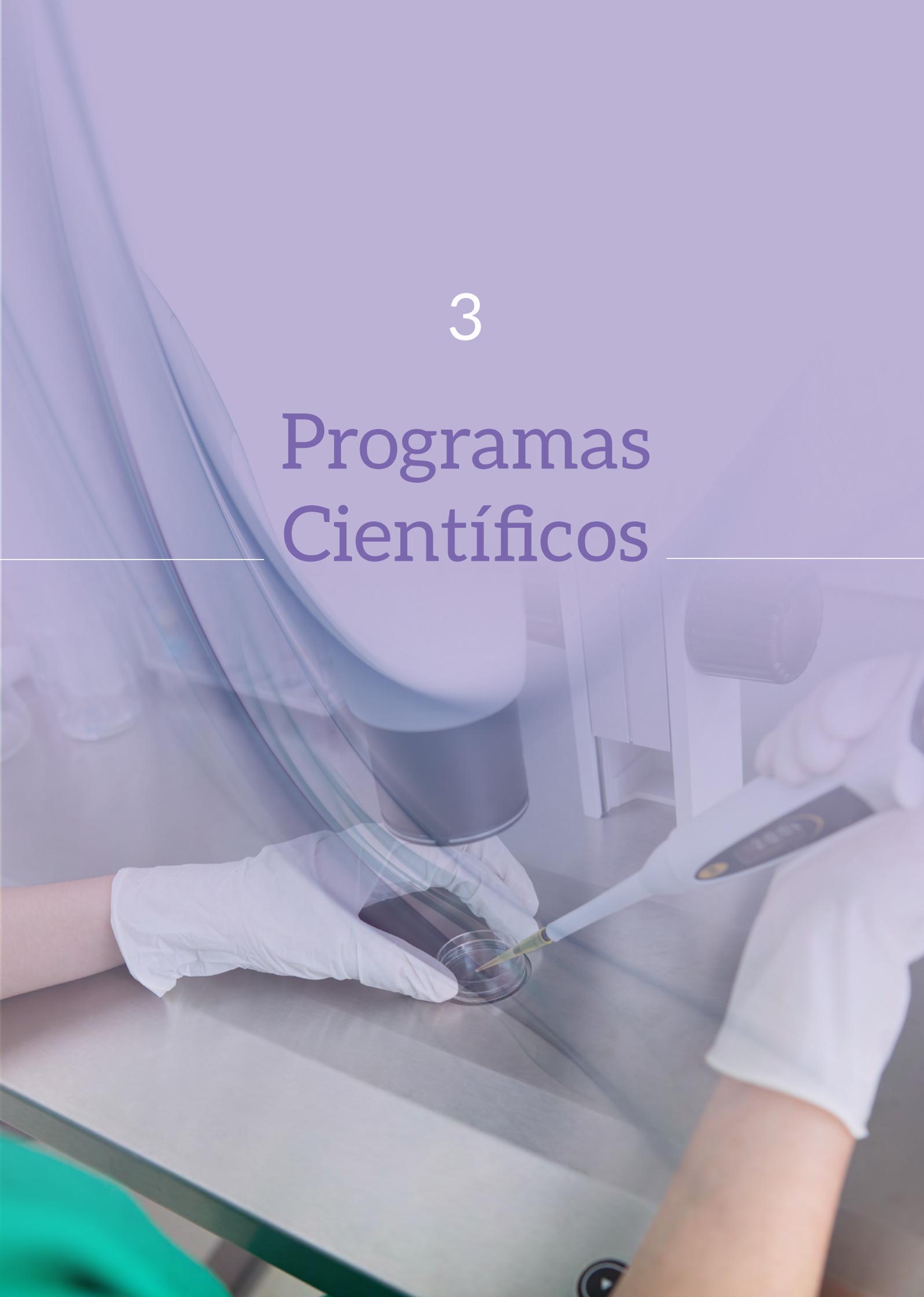
Nº de publicaciones intraCIBER 2015: **150**

Nº de publicaciones interCIBER 2015: **61**

3

# Programas Científicos

---



## Hipertensión Portal y Mecanismos de Transición a Cirrosis

COORDINADOR: DR. AGUSTÍN ALBILLOS

El Programa 1 se centra en la investigación en colaboración sobre la patogenia, el diagnóstico y el tratamiento de la cirrosis hepática, la hipertensión portal y sus complicaciones. En particular, la investigación traslacional de cooperación que mantiene el Programa estudia los mecanismos patógenos de la fibrogénesis hepática y la hipertensión portal y busca desarrollar fármacos y estrategias terapéuticas para mejorar la hipertensión portal y sus complicaciones asociadas (varices gastroesofágicas sangrantes, ascitis e insuficiencia renal, infección bacteriana, encefalopatía hepática). La investigación está sistematizada en cinco líneas 1) fibrogénesis hepática, 2) hipertensión portal, 3) ascitis/función renal e insuficiencia hepática, 4) infección y translocación bacteriana, y 5) encefalopatía hepática. Pese a su origen clínico, todos los grupos del programa han incorporado investigación experimental, lo que abarca todo el espectro de investigación traslacional, incluyendo estudios biología celular y molecular, pruebas de concepto en cirrosis y ensayos clínicos para evaluar diferentes terapias.

Los hitos alcanzados durante el año 2015 han sido:

- Identificar el papel protector del KLF2 hepático en la fibrosis, disfunción endotelial e hipertensión portal en la cirrosis.
- Establecer el papel de la prótesis esofágica de Danis en el manejo de la hemorragia variceal refractaria.
- Caracterizar la respuesta hemodinámica a beta-bloqueantes en los diferentes estadios de la enfermedad hepática crónica avanzada compensada.
- Describir el efecto de la enoxaparina reduciendo la presión portal por modificación del componente estructural de la resistencia vascular hepática.
- Establecer la relevancia pronóstica del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la hepatitis alcohólica grave.
- Describir las características clínicas, el pronóstico y la evolución del síndrome de fracaso hepático agudo sobre crónico.
- Contribuir a los consensos de la VI Conferencia de Consenso de Baveno en Hipertensión Portal y del Club Internacional de Ascitis sobre daño hepático agudo.
- Establecer el efecto del ácido obeticólico reduciendo la traslocación bacteriana intestinal al reducir la inflamación intestinal en la cirrosis.



# Hepatitis Víricas

COORDINADOR: DR. JUAN IGNACIO ESTEBAN MUR

- La base de datos del VHB pública llamada CIBERHEP, ha seguido incrementando y cuenta con 1245 pacientes, 25 centros participantes de 9 comunidades autónomas (822 han recibido Tenofovir; 408 han recibido Entecavir).
- El Sistema de SUBTIPADO del VHC de ALTA RESOLUCION basado en secuenciación masiva y Filogenia Molecular ha sido incorporado como prueba diagnóstica centralizada en HUVH y con un código de acceso que da servicio a todo el sistema de salud catalán. Este sistema está patentado a nivel internacional WO2015001068 A1 y dicha patente está participada en parte por el CIBEREHD.
- Se ha desarrollado una metodología de detección de Resistencias a Inhibidores de acción directa contra el VHC basada en secuenciación masiva en paralelo.
- Se ha conseguido obtener financiación para una Propuesta dentro del Plan Estratégico en Salud para Hepatitis C 2015 en el que participan todos los grupos del programa 2 (2015-2017).
- Se ha consolidado una base de datos del VHC pública "Hepa-C" propiedad de CIBEREHD. Está completamente operativa, se han introducido más de 1100 pacientes y ha dado lugar a presentaciones en congresos.
- Se han desarrollado metodologías para el genotipado y detección de mutaciones de resistencia del VHB y VHD basadas en secuenciación masiva. Se ha desarrollado un software que permite detectar Inserciones y Delecciones.
- Se han reforzado estudios epidemiológicos en el VHB, VHC, VHD y VHE. Se ha llevado a cabo estudios de transmisión no-socomial del VHC en colaboración con las Agencias de Salud de las CCAA. En este sentido se ha finalizado un estudio de colaboración de nuevas infecciones VHC (agudas) en hombres que tienen sexo con hombres pacientes VIH+ por secuenciación masiva.
- Se ha publicado un trabajo en pacientes VHC+ que recibieron el trasplante de un hígado virus C+. Se está trabajando en estudios de secuenciación masiva en paralelo en pacientes Colestásicos, así como en estudios de Variabilidad de la Quasispecies y progresión del daño hepático en pacientes tratados con everolimus.
- La investigación con replicones del VHC genómicos ha permitido investigar el efecto de fármacos antivirales de acción directa sobre la dinámica de quasispecies del VHC, demostrando por primera vez que la fitness viral puede condicionar la resistencia a un a tratamiento antiviral (incluso frente al sofosbuvir) en ausencia de mutaciones de resistencia.
- Se ha procedido al diagnóstico de la mutación de resistencia Q80K del VHC mediante Lightcycler con sondas FRET.
- Se han evaluado técnicas no invasivas (ARFI) para caracterizar la fibrosis hepática, incluyendo software aprobado para analizar imágenes de resonancia magnética.
- Se ha continuado con la investigación "proyecto FLIP" en hepatocarcinoma por NASH, VHC o cirrosis criptogénica, llamado. Se mantiene la colaboración a nivel europeo en el tema de "Prevención y tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD)".
- Se ha reforzado la colaboración para el estudio de transmisión vertical del VHC madre-hijo.
- Se ha consolidado una línea de investigación en firmas epigenéticas entre el DNA genómico del huésped y los genomas del VHB o el VHC, además de estudios en lncRNAs y miRNAs en biopsias de hepatitis C crónicas y su implicación en la progresión de la fibrosis y el desarrollo de hepatocarcinoma.
- Se ha caracterizado nuevos inhibidores anti-VHC (quercetina, etc.) y el papel de diferentes receptores en la entrada del VHC al hepatocito como clatrina, y apolipoproteínas b y e en la transmisión célula a célula del VHC.
- Se ha desarrollado estudios sobre el efecto de compuestos de extractos naturales sobre la inhibición de la actividad NS3 in vitro, así como estudios GWAS en pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores de NS3.
- Se ha avanzado en el desarrollo de nuevas técnicas de tratamiento del VHC como el caso de Síntesis de Dendrímeros polianiónicos de carbosilano específicos contra VHC.

- Otro grupo de estudios colaborativos, tiene que ver con la búsqueda de biomarcadores angiogénicos no invasivos de pronóstico, progresión de la hepatitis crónica C a cirrosis y carcinoma hepatocelular de las Hepatitis B y C.
- La mayoría de los grupos han participado y están participando activamente en ensayos clínicos multicéntricos con nuevas combinaciones de antivirales de acción directa contra el VHC.

## Hepatotoxicidad, Colestasis y Trastornos Metabólicos

COORDINADOR: DR. JUAN F. MEDINA

Las actividades de investigación relacionadas con colestasis, y con trastornos metabólicos y de hepatotoxicidad del Programa 3 vienen desarrolladas por 10 grupos. Los grupos dirigidos por los Drs. Albert Parés, Llorenç Caballería y Juan F. Medina se centran en estudios clínicos, epidemiológicos y básicos de las enfermedades colestásicas tales como la cirrosis/colangitis biliar primaria y otras colestasis crónicas. En cuanto a los aspectos básicos se refiere, destaca también la investigación sobre alteraciones en el transporte de diversos componentes de la bilis, así como en la etiopatogenia de la osteopenia asociada a los síndromes colestásicos. Los otros siete grupos del Programa desarrollan su investigación en relación con los trastornos metabólicos y, más específicamente, el estudio de esteatohepatitis y toxicidad hepática. Por tanto, estos grupos realizan estudios relacionados con los mecanismos del estrés oxidativo y la apoptosis en los hepatocitos así como el papel de las citocinas y las adipocitocinas en trastornos hepáticos infecciosos, toxicológicos y metabólicos. En este sentido son muy relevantes las actividades llevadas a cabo por los grupos del Dr. José M. Mato y del Dr. José C. Fernández-Checa a los que se ha concedido un número importante de proyectos competitivos y que llevan a cabo múltiples colaboraciones con otros grupos. Así, cabe destacar el Proyecto INTERCIBER Understanding obesity (Ob), metabolic syndrome (MetS), type 2 diabetes (T2DM) and fatty liver disease (FL): a multidisciplinary approach, que liderado por el CIBEREHD (particularmente los Dres. José M. Mato y M<sup>a</sup> Luz Martínez-Chantar) cuenta también con la activa participación de otras tres Áreas Temáticas del CIBER: Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) y de Salud Mental (CIBERSAM). Asimismo, los grupos dirigidos por los Drs. Javier González Gallego, Carmelo García Monzón y Paloma Martín Sanz mantie-

nen una estrecha colaboración para el estudio de terapias antioxidantes en modelos de hepatitis C. Finalmente, los grupos dirigidos por los Drs. José V. Castell y Raúl Andrade colaboran estrechamente entre sí y con los grupos anteriores en la investigación de los diferentes mecanismos moleculares que producen hepatotoxicidad.

### Proyectos del Programa y Colaboraciones

#### COLESTASIS, TRASTORNOS METABÓLICOS Y HEPATOTOXICIDAD

Los grupos que forman el Programa 3 mantienen más de 25 redes de colaboración, tanto entre ellos (colaboraciones intra-nodales) como entre otros grupos externos (colaboraciones internodales). El grupo del Dr. José M. Mato, de CIC BioGUNE, continúa potenciado significativamente estas colaboraciones a través de sus plataformas de genómica, proteómica, metabolómica y silenciamiento génico, que también están disponibles en todos los grupos de CIBEREHD. Además, las colaboraciones basadas en estas plataformas incluyen la organización de diversas sesiones de docencia y actividades de formación.

Las actividades colaborativas del Programa 3 se vienen sustanciando en publicaciones en revistas de impacto como *Hepatology* (IF 2014: 11.055), la revista oficial de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), como es el caso de:

- Barbier-Torres L, Beraza N, Fernández-Tussy P, Lopitz-Otsoa F, Fernández-Ramos D, Zubiete-Franco I, Varela-Rey M, Delgado TC, Gutiérrez V, Anguita J, Pares A, Banales JM, Villa E, Caballería J, Alvarez L, Lu SC, Mato JM, Martínez-Chantar ML. Histone deacetylase 4 promotes cholestatic liver injury in the absence of prohibitin-1. *Hepatology* 2015;62:1237-48.

# Inmunología, Terapia Celular y Trasplante de Hígado

COORDINADOR: DR. MIQUEL NAVASA

El trasplante hepático es el tratamiento de las enfermedades hepáticas crónicas en fase terminal y de las enfermedades hepáticas agudas que cursan con insuficiencia hepática aguda grave. Además, es también el tratamiento definitivo de tumores hepáticos como el carcinoma hepatocelular. Este tratamiento tiene varias características: la primera es que se asocia a una respuesta inmune alógena que intenta rechazar el implante de forma que el tratamiento se convierte en una enfermedad inmunológica que requiere la utilización de inmunosupresores para su control. El uso de los inmunosupresores causa a su vez enfermedades varias como diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia renal, alteraciones endoteliales, que incrementan muy significativamente el riesgo cardiovascular de estos pacientes. Igualmente, la disminución de la inmunovigilancia ocasiona la aparición de neoplasias que son la causa principal de muerte de estos pacientes a largo plazo. Por último, otro de los problemas propios del trasplante es la lesión de isquemia reperusión, tanto estática (hígado en nevera con diferentes líquidos de conservación), como dinámica (perfusión ex vivo del injerto). Se hace por tanto difícil definir el trasplante como únicamente un tratamiento y parece más adecuado definirlo como el único tratamiento que prolonga la supervivencia de los pacientes con hepatopatía crónica terminal o aguda con insuficiencia hepática aguda grave, pero que genera nuevas enfermedades cuyo estudio y control es muy importante para aumentar la supervivencia de los pacientes.

## Hitos más importantes:

Estudios previos de nuestro grupo demostraron que, antes del inicio de la retirada de la medicación inmunosupresora, los pacientes con tolerancia operacional y los no tolerantes se diferenciaban en la expresión de genes relacionados con la homeostasis del Fe. El grupo ha demostrado recientemente que pequeños cambios en la homeostasis del hierro pueden tener un impacto significativo en la regulación de la respuesta linfocítica intrahepatocitaria, de forma que la privación de hierro deteriora la activación y la proliferación de los linfocitos intrahepáticos, lo que se asocia a un efecto beneficioso en la hepatitis autoinmune.

Se han establecido nuevas dianas de acción terapéutica basadas en la modulación de la adipocitoquinas en trasplante de hígado en órganos marginales. Los resultados obtenidos han permitido además la participación en programas competitivos destinados a la translación de los resultados experimentales a la práctica clínica, de forma que se pueda incrementar la utilización de hígados esteatóticos. Se ha establecido el papel del polyethylenglycol en las soluciones de preservación para injertos, indicando que puede asegurar una mejor y más duradera conservación de los órganos.

Desde el punto de vista clínico cabe destacar un estudio que evalúa el síndrome hepatorenal en los pacientes en lista de espera de trasplante y un estudio que muestra la relevancia de la tuberculosis en los pacientes trasplantados. Dos estudios han evaluado las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, y el impacto del riesgo cardiovascular en los pacientes con trasplante hepático. También se ha evaluado la utilización de everolimus de novo y el efecto sobre la función renal. Investigadores del Programa han participado en la elaboración del documento de consenso: V Consensus Meeting of the Spanish Society for Liver Transplant on high-risk recipients, immunosuppression scenarios and management of hepatocarcinoma on the transplant waiting list. de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec;38(10):600-18.

## Oncología Hepática y Gastrointestinal

COORDINADOR: DR. JORDI BRUIX

La actividad de las distintas líneas de actividad en este programa durante 2015 ha resultado en contribuciones relevantes que han incrementado el conocimiento de los factores de riesgo y los mecanismos oncogénicos, tanto de cáncer de hígado como gastrointestinal. Los estudios han dado lugar a innovaciones diagnósticas y terapéuticas que se han traducido en modificaciones del manejo clínico de los pacientes afectados de estas enfermedades.

En cáncer de hígado se ha ampliado el conocimiento de las anomalías moleculares del carcinoma hepatocelular y del colangiocarcinoma, de manera que, en un futuro, se pueda disponer de base racional biológica para nuevos tratamientos. Obviamente, la mejor clasificación de los pacientes debe permitir un diseño de ensayos terapéuticos más racional.

Se ha profundizado en el papel del genoma mitocondrial y de los receptores purinérgicos de tipo P1 en los procesos de retrocontrol que regulan la expresión de genes nucleares relacionados con la falta de respuesta del cáncer hígado a la terapia farmacológica. Simultáneamente se ha demostrado el papel de los ácidos biliares y su interacción con los macrófagos en la transformación oncogénica de los colangiocitos.

A nivel clínico, se han iniciado los primeros ensayos clínicos con inhibidores de checkpoint inmunológicos en pacientes con carcinoma hepatocelular. Los resultados preliminares son esperanzadores. Se ha mantenido el liderazgo en ensayos en fase 3 evaluando agentes como tivantinib y regorafenib de modo que los resultados se conozcan en 2016.

En el campo de las terapias locoregionales se ha mantenido la evaluación en ensayos en fase 2 y en fase 3 y se ha liderado el diseño de un ensayo clínico multicéntrico internacional para evaluar la eficacia de radioembolización en pacientes con colangiocarcinoma intrahepático.

En cáncer colorrectal se ha continuado la investigación de primer nivel encaminada a establecer la eficacia de campañas de detección precoz, que han contado con el soporte de la AECC y del Ministerio de Sanidad. En este contexto, cabe destacar los estudios de ámbito nacional COLONPREV y EPICOLON, dirigidos a establecer nuevas estrategias para la prevención del cáncer colorrectal en población de riesgo intermedio y alto, respectivamente. El proyecto COLONPREV se articula en base a un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado, que compara la detección inmunológica de sangre oculta en heces, que constituye la aproximación actualmente recomendada en España por el Consejo Interterritorial de Sanidad, y la colonoscopia. Los resultados en primera ronda demuestran que ambas aproximaciones permiten detectar el mismo número de cánceres, con una menor tasa de complicaciones y una mejor relación de coste-efectividad. El estudio COLONPREV ha dado lugar a múltiples publicaciones que han permitido mejorar la relación coste-eficacia de los planes de detección precoz y estratificar la población en base a los resultados de las exploraciones y su perfil genético en individuos afectados de cáncer familiar hereditario.

# Inflamación y Motilidad Gastrointestinal

COORDINADOR: DR. JULIÀ PANÉS

En el apartado de comprensión de los mecanismos de las enfermedades inflamatorias intestinales se han establecido bases moleculares de la corticorefractariedad en la colitis ulcerosa, y de la recurrencia post-quirúrgica en la enfermedad de Crohn, de las que se derivan dianas terapéuticas basadas en la modulación de la actividad de la matriz extracelular. En un proyecto básico, se ha observado, tanto en la mucosa de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, la presencia de macrófagos que expresan receptores de superficie del fenotipo M2 y su acumulación con la cronicidad. Estos macrófagos expresan ligandos Wnt y activan la señalización Wnt de forma persistente en las células epiteliales lo que se asocia con defectos en la autofagia, en la diferenciación enterocítica y en el proceso de regeneración mucosa.

En aspectos de manejo clínico de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal hemos aportado evidencia demostrando que la valoración de actividad y complicaciones de la enfermedad de Crohn mediante resonancia magnética es más valiosa que la endoscopia en la identificación de pacientes con un mal pronóstico. Se han completado en esta anualidad los proyectos: "Evaluación de la eficacia de dos vacunas frente al virus de la hepatitis b en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y su impacto en el sistema inmune", y "Predicción de respuesta a corto y largo plazo al tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes con enfermedad de Crohn".

En el área de progresos terapéuticos se han completado y publicado nuevos estudios sobre los efectos antiinflamatorios de productos naturales, incluyendo prebióticos y probióticos, extractos naturales y flavonoides. En el apartado clínico debe destacarse que se ha completado un estudio en fase I evaluando la seguridad y eficacia del tratamiento con células dendríticas tolerogénicas en pacientes con enfermedad de Crohn activa refractaria.

En colaboración con el programa de oncología digestiva se han realizado estudios sobre el papel del ácido acetil salicílico y plaquetas en el cáncer de colon, y el valor de la inhibición del transporte de protones en la quimioprevención y tratamiento del adenocarcinoma de esófago. En aspectos diagnósticos se ha validado un nuevo método rápido y no invasivo para detección precoz de cáncer de páncreas.

En el área de neurogastroenterología, se han realizado estudios sobre mecanismos de control de la respuesta motora deglutoria con potencial aplicación terapéutica en la práctica clínica en pacientes con disfagia orofaríngea post-ictus. Además, se ha caracterizado la relación entre la función motora digestiva y el estado nutricional de ancianos frágiles y obesos mórbidos, y del efecto de diversos péptidos gastrointestinales en los mecanismos de control del apetito y la saciedad.

En aspectos organizativos cabe destacar el alto número de proyectos colaborativos entre los grupos del programa 6, y la colaboración con redes de investigación a nivel nacional. La financiación de la actividad investigadora procede tanto de proyectos oficiales nacionales, como del programa europeo H2020, programa Marie Curie y de colaboraciones con la industria. Miembros de varios grupos de investigación han participado en la elaboración de guías clínicas a nivel nacional e internacional.



4

# Programas Transversales



## Programa de Formación

Uno de los objetivos del CIBEREHD es promocionar la formación de nuestros investigadores, (personal adscrito y contratado: posdoctorados, predoctorados, enfermeras y técnicos) para aumentar el nivel de la investigación y facilitar la interacción entre los diferentes grupos. Estas tareas se coordinan a través del Plan de Formación como parte del Plan de Acción Anual.

El Plan de Formación del CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, se desarrolla en las siguientes acciones:

- Estancias formativas en centros del CIBEREHD.
- Estancias cortas de formación en territorio nacional o en el extranjero (máximo de 8 semanas y excepcionalmente hasta 3 meses).
- Programas de profesor visitante intramural.
- Realización de Cursos o Actividades formativas consideradas de interés para el CIBEREHD.
- Promover actividades científicas organizadas por miembros de CIBEREHD (patrocinar y financiar seminarios, simposios, cursos para posgraduados), colaboración con actividades de formación de sociedades científicas y actividades de formación virtual a través de la página web.

En el 2015, se concedieron un total de 23 Ayudas a nuestros investigadores para diferentes actividades según el programa del Plan de Formación. Pese a los recortes de presupuesto, hemos podido atender casi todas las solicitudes. Los beneficiarios de la ayuda fueron 8 miembros adscritos y 12 contratados. Las actividades financiadas fueron 2 estancias cortas en el extranjero (Francia y Austria), 13 cursos de formación y actividades en España y 5 cursos en el extranjero.

Entre estas actividades, nos gustaría destacar las estancias de la Dra. Sofía Pérez del Pulgar (grupo del Dr. Forns) en el Cancer Research Center of Lyon (CRCL) - Lyon, (France) con el Dr. Fabien Zoulim y la de la Dra. M<sup>a</sup> Jesús Perugorria (grupo del Dr. Luis Bujanda) en el Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences (CeMM), Vienna, (Austria), con la Investigadora Responsable Sylvia Knapp.

Asimismo hemos co-financiado los siguientes Cursos organizados por miembros de nuestro Centro:

- XIV Jornadas de Avances en Hepatología, 22-23 de mayo de 2015 en Málaga, organizado por el Dr. Raúl J. Andrade.
- XIII Congreso Nacional de Virología, Madrid del 07 al 10 de junio de 2015, organizado por el Dr. Josep Quer Silva.
- Curso de Formación Básica sobre Diseño y Gestión de Proyectos en la Plataforma On-line AEG-REDcap, 19 de junio de 2015 en Madrid, organizado por Adrian G. McNicholl.

Además, el CIBEREHD a través del plan de formación patrocinó el Curso de Posgraduado de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) que tuvo lugar durante la celebración del 41 Congreso Anual de la AEEH y de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG).

5

# Plataformas



## BIOBANCO

### Biobanco del Hospital Clinic de Barcelona (Biobanc Clinic)

El CIBEREHD ha creado una plataforma que capta, almacena y distribuye muestras biológicas relacionadas con las enfermedades digestivas, y se apoya en la infraestructura del Biobanco IDIBAPS. Dentro de este trabajo se incluyen dos tipos de colecciones: oncología gastrointestinal y pancreática (OGP) y enfermedades intestinales (EII).

**ONCOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y PANCREÁTICA (OGP).** El Biobanco dispone de muestras de plasma, suero, ADN y linfocitos de donantes con las siguientes características:

- Paciente con cáncer colorectal: 283 donantes.
- Paciente con riesgo intermedio de cáncer colorectal: 5720 donantes.
- Paciente o familiar de alto riesgo de cáncer colorectal (síndrome polipósica o no polipósica): 671 donantes.
- Paciente o familiar de riesgo moderado de cáncer colorectal (cáncer colorectal familiar): 48 donantes.
- Paciente con cáncer de páncreas: 6 donantes.
- Paciente con tumor papilar mucinoso intraductal o tumor quístico mucinoso: 16 donantes.
- Paciente con pancreatitis crónica: 19 donantes.
- Paciente con cáncer gástrico: 1 donante.

Las muestras están depositadas en el Biobanco IDIBAPS. Durante el año 2015 se recibieron 1291 nuevos donantes exclusivamente del Hospital Clínico de Barcelona. 1023 de estos donantes son pacientes con riesgo intermedio de cáncer colorectal (79,2% nuevas donaciones) y 142 pacientes o familiares de alto riesgo de cáncer colorectal (11% nuevas donaciones).

En el 2015 se cedieron un total de 5358 alícuotas distintas. Los proyectos implicados son los siguientes:

- Serum miR-21 as blood tests for early colorectal neoplasia. Francesc Balaguer, cesión de 800 sueros y 800 plasmas.
- Metabolomics based detection of early stage cancers. Kristi Kruusma, cesión de 523 sueros.
- Diseño y puesta a punto de kits para el diagnóstico del cáncer de colon en sangre basados en

plataformas multiplex (Proyecto COLONTEST). Antoni Castells, cesión de 1075 sueros.

- Identificación de nuevos biomarcadores para la prevención del cáncer colorrectal. Antoni Castells, cesión de 762 sueros y 1398 ADN.

**ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES (EII).** El Biobanco dispone mayoritariamente de muestras de ADN (en algunos casos, también de plasma y linfocitos) de donantes con las siguientes características:

- Enfermedad de Crohn: 1575 donantes.
- Colitis Ulcerosa: 769 donantes.
- Colitis Indeterminada: 15 donantes.
- Colitis Linfocítica: 34 donantes.
- Colitis Colágena: 39 donantes.
- EII por determinar: 1672.

Las muestras están depositadas en el Biobanco IDIBAPS. Durante el año 2015 se recibieron 217 nuevos donantes, 197 de los cuales (90,8% de las nuevas donaciones) son de centros sanitarios de Cataluña que no son del Hospital Clínico de Barcelona. Además, 108 de los donantes son pacientes con enfermedad de Crohn (49,8% nuevas donaciones) y 89 pacientes con colitis ulcerosa (41% nuevas donaciones).

En el 2015 se cedieron un total de 43 alícuotas de ADN para el proyecto Microbial-specific humoral response and HLA typing fo Crohn's disease. Azucena Salas.

### Biobanco del Hospital La Fe de Valencia (Colección de Hígados Esteatósicos)

El Biobanco La Fe es un servicio autorizado y consolidado dentro del Hospital y el Instituto de Investigación Sanitaria. Se autorizó en 2013 según el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica.

Durante 2015, el Biobanco La Fe recibió 3253 donaciones de las colecciones que tiene abiertas hasta el momento, concretamente 36 en régimen biobanco. Específicamente, de la colección "Hígados Esteatósicos" se donaron dos hígados para su uso en investigación biomédica no válidos para trasplante. A día de hoy, la colección cuenta con 173 hígados

caracterizados y gestionados siguiendo criterios normativos y de calidad.

Las muestras depositadas en el Biobanco han sido requeridas, a lo largo de sus seis años de funcionamiento, por grupos de investigación sólidos y competitivos, concretamente, en 2015, fueron cedidas 1253 muestras, de las cuales, 41 fueron de hígados esteatósicos (41 pacientes).

El Biobanco La Fe forma parte de la "Plataforma de Biobancos (PT13/0010/0026. AES-2013)" colabo-

rando en cuatro programas/líneas de trabajo actualmente activas: "Programa de colecciones de valor estratégico", "Gestión de Servicios en Red", "Programas de I+D+i (Tecnologías de Gestión y Programas de Control de Calidad)" y "Formación". Además, el Biobanco La Fe ha participado en el programa internacional de control de calidad ("ISBER Proficiency Test") durante los años 2012 y 2015 y ha sido certificado según la Norma UNE-EN ISO 9001:2008 de Gestión de Calidad.

## Bioinformática

La plataforma de Bioinformática ha colaborado activamente al funcionamiento de este CIBER tal como reflejan las 13 publicaciones, como reflejo de su soporte, durante el año 2015. Especial atención la contribución en las áreas del cáncer de colon, concretamente con el grupo dirigido por el Dr. Toni Castells (G0016) cuya labor bioinformática fue dirigida y realizada por nuestro grupo. Dos importantes publicaciones son:

- Whole-exome sequencing identifies rare pathogenic variants in new predisposition genes for familial colorectal cancer. Esteban-Jurado C, Vila-Casadesús M, Garre P, Lozano JJ, Pristoupilova A, Beltran S, Muñoz J, Ocaña T, Balaguer F, López-Cerón M, Cuatrecasas M, Franch-Expósito S, Piqué JM, Castells A, Carracedo A, Ruiz-Ponte C, Abulí A, Bessa X, Andreu M, Bujanda L, Caldés T, Castellví-Bel S. *Genet Med*. 2015 Feb;17(2):131-42. doi: 10.1038/gim.2014.89. Epub 2014 Jul 24. (IF: 7.329).
- Patterns of somatic uniparental disomy identify novel tumor suppressor genes in colorectal cancer. Torabi K, Miró R, Fernández-Jiménez N, Quintanilla I, Ramos L, Prat E, del Rey J, Pujol N, Killian JK, Meltzer PS, Fernández PL, Ried T, Lozano JJ, Camps J, Ponsa I. *Carcinogenesis*. 2015 Oct;36(10):1103-10. doi: 10.1093/carcin/bgv115. Epub 2015 Aug 4. (IF:5,33).

En el área del trasplante de Hígado nuestro grupo ha realizado y dirigido la labor bioinformática, para proponer una signatura predictiva de rechazo en pacientes HCV-negativo, colaborando con otros grupos del CIBER y el Dr Sánchez-Fueyo (King's College of London).

- Molecular Characterization of Acute Cellular Rejection Occurring During Intentional Immunosuppression Withdrawal in Liver Transplantation. Bonaccorsi-Riani E, Pennycuick A, Londoño MC, Lozano JJ, Benítez C, Sawitzki B, Martínez-Picola M, Bohne F, Martínez-Llordella M, Miquel R, Rimola A, Sánchez-Fueyo. *Am J Transplant*. 2016 Feb;16(2):484-96. (IF:5.683).

Nuestro grupo ha liderado la labor bioinformática de diferentes proyectos colaborando con grupos del CIBER: Dr Pere Ginés (G0020) y la Vrije Universiteit Brussel, para integrar datos de expresión genica de mRNA y microRNA y conociendo mecanismos de la activación de la células hepáticas estrelladas.

- Integrative miRNA and Gene Expression Profiling Analysis of Human Quiescent Hepatic Stellate Cells. Coll M, El Taghdouini A, Perea L, Mannaerts I, Vila-Casadesús M, Blaya D, Rodrigo-Torres D, Affò S, Morales-Ibanez O, Graupera I, Lozano JJ, Najimi M, Sokal E, Lambrecht J, Ginès P, van Grunsven LA, Sancho-Bru P. *Sci Rep*. 2015 Jun 22;5:11549. doi: 10.1038/srep11549. (IF:5,578).

Nuestro grupo participó en el logro de proyectos financiados y/o proyectos con empresas i+d+i como por ejemplo:

- Título: Kit easy-CCR: Desarrollo de un kit de diagnóstico para la detección precoz de cáncer colorectal mediante método no invasivo en plasma basado en la expresión de miRNAs. Entidad: Ministerio de Economía y Competitividad. Convocatoria Retos-Colaboración 2015 (Expediente: RTC-2015-3850-1). Duración: 2015-2018.

Proyecto coordinado. Entidad coordinadora: Amadix. IP parte CIBER: Meritxell Gironella.

Importe: 1.549.174€ (parte CIBER: 171.800€).

## CIBERHEP. Plataforma de Hepatitis B Crónica

La plataforma de hepatitis B crónica CIBERHEP es una colaboración entre el CIBER y la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Actualmente es la principal base de datos de pacientes en tratamiento contra la hepatitis B crónica de España: en 2015 se han llegado a registrar datos de unos 1300 pacientes controlados en 25 centros de 9 comunidades autónomas diferentes.

Gracias a estos datos se han podido realizar diferentes estudios, como el análisis de la eficacia de entecavir y tenofovir en pacientes previamente tratados en la práctica clínica, presentado como póster en el 40 congreso anual de la AEEH (Madrid, 24-27 de febrero de 2015). También se ha realizado un estudio sobre el impacto de los tratamientos antivirales análogos de nucleósidos/nucleótidos en la incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes

caucásicos, los resultados del cual se han presentado recientemente como comunicación oral en el 41 congreso anual de la AEEH (Madrid, 17-19 de febrero de 2016) y serán presentados como póster en el congreso anual de la Asociación Europea para el estudio de las enfermedades hepáticas [EASL (Barcelona, 13-17 de abril de 2016)]. Este estudio se está escribiendo actualmente en formato de artículo para su envío en una revista clínica indexada en bases de datos internacionales.

Finalmente, en 2015 se ha empezado una actualización/remodelación con el objetivo de ampliar los datos recogidos en la base de datos de esta plataforma, a la vez que se simplifica el registro de estos datos a través de su página web. Esta actualización/remodelación sigue actualmente en curso.

## CIC BioGUNE.

### Plataforma de Genómica, Proteómica, Metabolómica y Silenciamiento Génico

#### Plataforma de Genómica

Durante 2015 la plataforma de análisis de genomas de CIC BioGUNE realizó un total de 40 servicios de caracterización de DNA o RNA de un total de 600 muestras y otros 18 servicios o colaboraciones en proyectos de análisis de datos de genotipado, transcriptómica, epigenómica y metagenómica.

En ese periodo, los miembros de dicho grupo han publicado 6 artículos en revistas de impacto internacional sobre investigaciones llevadas a cabo en proyectos de colaboración, 2 capítulos de libro, y han editado un libro titulado "Field Guidelines for Experimental Genetic Designs in High-Throughput Sequencing" el cual consideramos que será de gran ayuda para todo aquel investigador que quiera incluir tecnologías de secuenciación masiva en sus proyectos.

A mediados de 2015, la plataforma consiguió entrar en un programa especial ofrecido por la compañía Oxford Nanopore Technologies (The MinION Access Programme) para probar su nuevo sistema de secuenciación masiva, y gracias a ello esperamos poder ofrecer en un futuro próximo servicios relacionados con dichas tecnologías.

#### Plataforma de Metabolómica

En el transcurso del 2015, la plataforma de metabolómica se ha implementado la metodología de análisis por UPLC-MS del metabolismo de las poliaminas y del glutatión incorporándose al método ya existente para analizar el metabolismo del ciclo de la metionina. Durante el 2015 estos métodos se han utilizado en el estudio de las alteraciones que estos metabolitos sufren durante el daño hepático, y para evaluar la eficacia de diferentes tratamientos. Adicionalmente, en el 2015 se han desarrollado nuevos métodos para evaluar la actividad metionina adenosil-transferasa (MAT) así como la actividad catecol-O-methyltransferasa (COMT) en microsomas hepáticos y muestras de hígado. Por último, se ha iniciado la puesta a punto para la realización de estudios de fluoxómica. Durante el 2015, la plataforma ha realizado 25 servicios y participado en tres artículos publicados en *Frontier in Immunology*, *Journal of Hepatology* and *Cell Metabolism*.

### Plataforma de Proteómica

El 2015 la plataforma de proteómica ha dado servicio y colaborado con diferentes grupos del CIBEREHD (bioGUNE, H. Clinic, ITGP y BioDonostia). Se han publicado 6 artículos en revistas científicas de impacto internacional. Además, se han puesto a punto métodos de preparación de muestra y adquisición para la denominada peptidómica. Por último, el trabajo realizado en la puesta a punto de la cuantificación diferencial de proteomas por el método de cromatografía líquida a escala nano acoplada en línea a espectrómetros de masas en tándem mediante la aproximación libre de marcaje (Label-Free nLC MS/MS Quantification), se ha visto reflejada en la publicación de la colaboración realizada con el Dr. Woddhoo (Gómez-Sánchez et al. J Cell Biol).

### Plataforma de Metabolómica (RMN)

Durante 2015, la plataforma de metabolómica por RMN ha consolidado y validado los procedimientos estandarizados de trabajo para el análisis metabólico de muestras de orina y de suero. Específicamente se han adecuado los protocolos de preparación de muestra y adquisición de espectros a los establecidos por la empresa Bruker y el consorcio internacional liderado por el Imperial College y se han implementado las soluciones informáticas necesarias para el análisis univariante y multivariante de los conjuntos de datos.

En el terreno de aplicaciones, se han analizado un conjunto de muestras de suero provenientes de pacientes con fibrosis hepática. El análisis metabólico por RMN ha permitido establecer un protocolo de separación entre los estadios 1 y 4 de la fibrosis hepática y ha identificado metabolitos que son susceptibles de ser marcadores de progresión fibrótica. Dichos resultados están recogidos en una publicación científica (actualmente en revisión).



## E-CATCH. Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Hepático

La plataforma e-CATCH tiene por objetivo ofrecer servicios de orientación diagnóstica y terapéutica en pacientes con cáncer hepático mediante consultas telemáticas. La posibilidad de evaluar tanto dictámenes como técnicas de imagen permite revisar la información disponible por parte de los médicos que consultan de manera fiable y ofrecer orientación basada en evidencia científica. En 2015 se estableció un contrato con la empresa farmacéutica Bayer que financió la actividad de telemedicina.

Durante 2015 se han realizado más de 50 consultas a través de la plataforma y se ha iniciado la revisión de la misma con objeto de ofrecer los servicios de consultoría a nivel internacional y con ello asegurar la sostenibilidad de la plataforma.

Además de los servicios de consultoría la plataforma ha posibilitado transportar imágenes de tomografía o resonancia con objeto de validar los resultados de estudios multicéntricos y de esta manera asegurar la validez de las lecturas de imágenes por radiólogos independientes.

## HEPA-C. Base de Datos Nacional para Pacientes con Hepatitis C Crónica

Hepa-C es un proyecto colaborativo que en 2015 ha permitido llegar a almacenar los datos de 3000 pacientes infectados con hepatitis C en tratamiento en práctica clínica real con antivirales de acción directa, la mayor parte de los cuales sin interferón. Su diseño ha permitido una compilación de todas las variables necesarias para elaborar proyectos de investigación de alta calidad. La información ha sido monitorizada, y por lo tanto, es mucho más fiable que otros registros colaborativos al uso, proporcionando a su vez asistencia técnica a los participantes. En 2015 se han contabilizado 60 centros adscritos, la mayor parte de los cuales con una participación activa. La información contenida en Hepa-C ha permitido la presentación de varios trabajos en el XL congreso de la AEEH y en el International Liver Congress de la EASL:

- Póster N° 92: La estación del año de inicio de triple terapia predice la respuesta viral rápida en pacientes con virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1: Análisis del registro Hepa-C.
- Comunicación oral: Primeros datos de práctica clínica real en España con Sofosbuvir, Simeprevir y Daclatasvir en pacientes con infección por VHC: experiencia del registro Hepa-C.

- Comunicación oral: Primeros datos de práctica clínica en España por uso compasivo de Sofosbuvir, Simeprevir y Daclatasvir en pacientes trasplantados con recidiva VHC: experiencia del registro Hepa-C).
- Póster N° 0785: First real clinical practice data in Spain on Sofosbuvir, Simeprevir and Daclatasvir in post-transplant HCV recurrence: the Hepa-C Registry Experience.
- Póster N° 0862: First real clinical practice data on Sofosbuvir, Simeprevir and Daclatasvir with HCV-Chronically infected patients in Spain: the Hepa-C Registry Experience.

Asimismo, se han aprobado 2 manuscritos para su envío a revistas de alto impacto (pendientes de aceptación) y se han enviado numerosas comunicaciones para los próximos congresos de la AEEH/EASL de 2016, habiéndose ya aceptado numerosos pósters y comunicaciones orales que se desarrollarán en el año entrante.

## REHEVASC. Registro de Enfermedades Hepáticas Vasculares

La plataforma REHEVASC, activa desde el año 2011, tiene como finalidad registrar un grupo de enfermedades vasculares hepáticas raras (Síndrome de Budd-Chiari, trombosis portal no cirrótica no neoplásica, hipertensión portal idiopática) que entre otras características comunes tienen un elevado riesgo de poder dar lugar a hipertensión portal en ausencia de cirrosis. Durante estos años, la difusión de REHEVASC, y sus documentos asociados que establecen recomendaciones consensuadas para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades, ha permitido aumentar el interés y el reconocimiento de estas enfermedades (muchas veces infradiagnosticadas).

Así, en la actualidad existen 17 centros asistenciales españoles que están registrando pacientes de forma activa. En la última exportación de datos del registro (febrero 2016) estaban registrados más de 450 pacientes. A pesar de la infrecuencia de las mismas, 7 de estos centros han registrado más de 20 pacientes. La explotación del registro ha permitido este año presentar un trabajo en el congreso de la AEEH sobre la incidencia de retrombosis en pacientes con trombosis portal no cirrótica no neoplásica que en la actualidad se encuentra en fase de redacción para su publicación.





6

# Grupos de Investigación



## G0024

Programa: Hipertensión Portal y Mecanismos de Transición a Cirrosis

Investigador Principal: Albillos Martínez, Agustín



## Integrantes

CONTRATADOS: Muñoz Zamarrón, Leticia | Ubeda Cantera, María P.

ADSCRITOS: Álvarez de Mon Soto, Melchor | Llop Herrera, Elba | Montserrat Sanz, Jorge | Prieto Martín, Alfredo | Reyes Martín, Eduardo.

## Principales líneas de investigación

- Hipertensión portal: optimización diagnóstica y terapéutica en hipertensión portal y sus complicaciones; desarrollo de alternativas terapéuticas en hipertensión portal y estudio de mecanismos etiopatogénicos.
- Sistema inmune en la cirrosis: patogenia de la activación del sistema inmune-inflamatorio en la cirrosis y relevancia en la progresión del daño hepático y en el desarrollo de complicaciones.
- Complicaciones de la cirrosis: relevancia de la traslocación e infección bacteriana en el desencadenamiento y progresión del fracaso hepático-agudo-sobre crónico y patogenia de la infección bacteriana en la cirrosis.

## Publicaciones científicas más relevantes

REVERTER E., MESONERO F., SEIJO S., MARTÍNEZ J., ABRALDES J.G., PENAS B. ET AL. Effects of sapropterin on portal and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis and portal hypertension: A bicentric double-blind placebo-controlled study. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(7):985-992.

ALBILLOS A, MARTÍNEZ J, TÉLLEZ L. Continued controversy over the safety of beta-blockers in decompensated cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2015.

LENS S., RINCON D., GARCÍA-RETORTILLO M., ALBILLOS A., CALLEJA J.L., BANARES R. ET AL. Association Between Severe Portal Hypertension and Risk of Liver Decompensation in Patients With Hepatitis C, Regardless of Response to Antiviral Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(10):1846-1853.

CERINI F., GONZÁLEZ J.M., TORRES F., PUENTE A., CASAS M., VINAIXA C. ET AL. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology*. 2015;62(2):575-583.

THIELE M., ALBILLOS A., ABAZI R., WIEST R., GLUUD L.L., KRAG A.. Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized trials. *Liver International*. 2015;35(8):2009-2016.

## A destacar

Participación del grupo en

1) "The Carbalive project" de la European Commission 2015 para la evaluación de carbonos en el tratamiento de la cirrosis y de la esteatohepatitis no alcohólica.

2) VI Conferencia de Consenso de Baveno en Hipertensión Portal para establecer criterios comunes sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hepática crónica.

y 3) Comité Científico que ha elaborado el Plan Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud.

## G2008

Programa: Colestasis, Trastornos Metabólicos y Hepatotoxicidad

Investigador Principal: Andrade, Raúl



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Moreno Herrera, Inmaculada | Stephens, Camilla.

**ADSCRITOS:** Cabello Porras, María Rosario | Crespo Gil, Esperanza | García Cortes, Mirem | Hidalgo Sánchez, Ramón | Lucena González, María Isabel | Robles Díaz, María Mercedes | Ulzurrun de Asanza Vega, Eugenia.

## Principales líneas de investigación

- Grupo Español de Hepatopatías Asociadas a Medicamentos: Investigación epidemiológica; Evaluación de causalidad; Identificación de factores genéticos y mecanismos de toxicidad.
- Hepatitis Viral Crónica: aspectos diagnósticos y terapéuticos.
- EsteatoHepatitis No alcohólica (NAFLD).

## Publicaciones científicas más relevantes

ROBLES-DIAZ M., GONZÁLEZ-JIMÉNEZ A., MEDINA-CALIZ I., STEPHENS C., GARCÍA-CORTES M., GARCÍA-MUNOZ B. ET AL. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015;41(1):116-125.

TESCHKE R., ANDRADE R.J.. Drug-induced liver injury: Expanding our knowledge by enlarging population analysis with prospective and scoring causality assessment. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1271-1273.

ANDRADE R.J.. Reducing Risk of Severe Liver Injury in Patients Treated With Isoniazid. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(9):1683-1685.

CHEN M., SUZUKI A., BORLAK J., ANDRADE R.J., LUCENA M.I.. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *Journal of Hepatology*. 2015;63(2):503-514.

ROBLES-DIAZ M., GARCÍA-CORTES M., MEDINA-CALIZ I., GONZÁLEZ-JIMÉNEZ A., GONZÁLEZ-GRANDE R., NAVARRO J.M. ET AL. The value of serum aspartate aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase as biomarkers in hepatotoxicity. *Liver International*. 2015;35(11):2474-2482.

## A destacar

### PROYECTOS CONCEDIDOS:

- FIS PI15/01440: Análisis de las propiedades físico-químicas de los medicamentos sospechosos, factores del huésped y su interacción en el fenotipo de presentación y evolución de la hepatotoxicidad.
- Concesión Intensificación "Programa de Estabilización de Investigadores e Intensificación de la Actividad Investigadora en el Sistema Nacional de Salud (Programa I3SNS)". Instituto de Salud Carlos III.
- COST proposal OC-2015-2-20045 "Pro Euro DILI Net
- CONCESIÓN PLAN PROPIO UMA PARA LA INICIACIÓN DE CONSTITUCIÓN DE REDES TEMÁTICAS, denominada "Pro-Euro-DILI: Creación de una red multicéntrica y multidisciplinar de ámbito europeo para el estudio prospectivo de casos de daño hepático inducido por fármacos".
- Convenio con la Agencia Española de Medicamentos & PS 2015.

TRANSFERENCIA/INNOVACIÓN: Diseño de una APP de Hepatotoxicidad (iOS & Android): eDILI aplicación gratuita que proporciona información sobre hepatotoxicidad y permite el cálculo de los índices más empleados en esta patología.

### MANTENIMIENTO DE REDES DE HEPATOTOXICIDAD:

- Mantenimiento y desarrollo del Registro Español-Latinoamericano de Hepatotoxicidad ([www.spanishdili.uma.es](http://www.spanishdili.uma.es); [www.slatindili.uma.es](http://www.slatindili.uma.es)).
- Puesta en marcha y desarrollo de Registro Europeo de hepatotoxicidad (Pro-EuroDILI Registry).

### OTROS MÉRITOS:

- Presidente comisión seguimiento proyectos investigación clínica independiente. Miembro del Comité Ejecutivo de IUPHAR.
- Seleccionado Candidatura "MEP-SCIENTIST PAIRING SCHEME 2015" para interactuar con los diputados miembros del Parlamento Europeo.
- Dirección y organización XV Jornadas Avances en Hepatología 2015.
- Establecimiento de Colaboración con National Center for Toxicological Research (FDA,USA), Central Arkansas Veterans Healthcare System (USA) y Center of Pharmacology and Toxicology (Germany).
- Conferenciante invitado Congresos Internacionales: Hepatología do milênio, Brazil; EASL/AASLD Monothematic Conference Autoimmune Hepatitis, Londres; Japan Digestive Disease Week, Tokio 2015; 5Th Symposium Hepatology, Suiza; NIH- ASSLD Workshop, Bethesda.
- Premio Sociedad Española de Farmacología a la Mejor Comunicación en Formato Cartel. Valencia.

**Institución:** Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)

**Contacto:** Hospital Virgen de La Victoria. Campus Universitarios Teatinos s/n. 29010 Málaga

E.mail: [andrade@uma.es](mailto:andrade@uma.es) · Website: <http://www.spanishdili.uma.es> ; [www.slatindili.uma.es](http://www.slatindili.uma.es)

## G0021

Programa: Inflamación Gastrointestinal y Motilidad

Investigador Principal: Azpiroz Vidaur, Fernando



## Integrantes



CONTRATADOS: Nieto Ruiz, Adoración | Santaliestra Vivaracho, Gloria.

ADSCRITOS: Accarino Garaventa, Anna María | Alonso Cotoner, Carmen | Malagelada Benapres, Juan Ramón | Malagelada Prats, Carolina | Santos Vicente, Javier | Vicario Pérez, María.

## Principales líneas de investigación

- Evaluación de la motilidad intestinal mediante análisis de imágenes endoluminales.
- Acomodación abdominal.
- Efectos digestivos, cognitivos y emotivos de comidas.
- Dieta, microbiota, contenido intestinal y función digestiva.
- Actividad refleja y sensitiva intestinal.
- Mediadores inflamatorios en enfermedades funcionales digestivas.

## Publicaciones científicas más relevantes

BARBA E., BURRI E., ACCARINO A., MALAGELADA C., RODRÍGUEZ-URRUTIA A., SOLDEVILLA A. ET AL. Biofeedback-guided control of abdominothoracic muscular activity reduces regurgitation episodes in patients with rumination. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(1):100-106.

WOUTERS M.M., VICARIO M., SANTOS J.. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*. 2015;:-.

BENDEZU R.A., BARBA E., BURRI E., CISTERNAS D., MALAGELADA C., SEGUI S. ET AL. Intestinal gas content and distribution in health and in patients with functional gut symptoms. *Neurogastroenterology and Motility*. 2015;27(9):1249-1257.

MALAGELADA C., DROZDZA M., SEGUI S., MENDEZ S., VITRIA J., RADEVA P. ET AL. Classification of functional bowel disorders by objective physiological criteria based on endoluminal image analysis. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2015;309(6):G413-G419.

AZPIROZ F., MALAGELADA C.. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetología*. 2015;:1-5.

## A destacar

### COLABORACION Y RESULTADOS OBTENIDOS.

Departamento de Matemáticas de la Universitat de Barcelona: se ha puesto a punto un sistema para la evaluación de la motilidad intestinal utilizando la cápsula endoscópica, en vías de comercialización (Given Imaging).

Grupo del doctor Clavé (Marcel Jiménez) la línea sobre motilidad digestiva que ha dado lugar a una publicación conjunta (Gallego, 2014).

Se ha iniciado un programa para el estudio sistemático de los efectos de la dieta sobre a) la microbiota intestinal (colaboración con el grupo CIBEREHD del Dr Guarner) (Manichanh 2014), b) sobre el contenido intestinal (colaboración con el grupo de robótica de la Universidad politécnica de Cataluña) sobre la percepción cognitiva / emotiva (colaboraciones con la industria y financiación del programa CENIT) (Malagelada, 2014), hedonic y sobre el patrón metabólico en colaboración con el grupo de CIBERDEM (Center for Omics Sciences (COS) Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona).

Se han publicado datos sobre las técnicas de biofeedback el tratamiento de la distensión abdominal y de la rumiación, con gran repercusión mediática.

### ACTIVIDADES CIENTÍFICAS.

La Sociedad Española de Pre- y Probióticos (IP miembro de la junta directiva), y se ha publicado una guía sobre prebióticos (Corzo N, Alonso, JL, Azpiroz F, et al. Prebióticos; concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutrición Hospitalaria* 31(1): 99-118, 2015). La reunión conjunta UEG/microbiota and health (IP chair) y la AGA se celebrara en Barcelona en años alternos (IP organizador). Se ha llevado a cabo la revisión de los criterios de Roma sobre enfermedades funcionales digestivas (IP board of directors) y está en proceso de publicación.

FORMACIÓN. Se ha establecido una red de trabajo europea para la formación en investigación sobre Neurogastroenterología financiada por el programa Marie Curie (IP directo del nodo español).

**Institución:** Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)

**Contacto:** Hospital Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron, 119-129 08035 Barcelona · Teléfono: 93 489 44 02  
E.mail: [azpiroz.fernando@gmail.com](mailto:azpiroz.fernando@gmail.com)

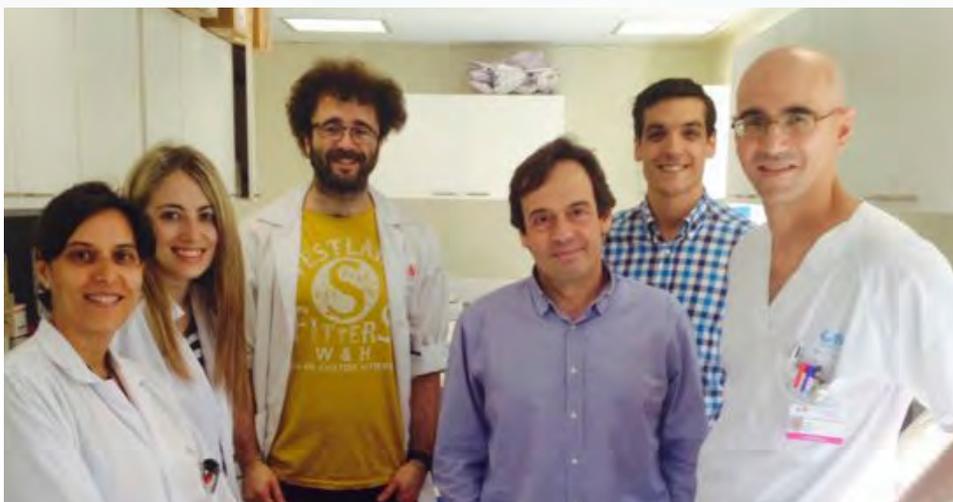
## G0082

Programa: Hipertensión Portal y Mecanismos de Transición a Cirrosis /  
Inflamación Gastrointestinal y Motilidad

Investigador Principal: Bañares Cañizares, Rafael



## Integrantes



CONTRATADOS: Puerto Cantero, Marta.

ADSCRITOS: Catalina Rodríguez, María de la Vega | Clemente Ricote, Gerardo | Matilla Peña, Ana María | Menchen Viso, Luis Alberto | Rincón Rodríguez, Diego | Ripoll Noiseux, Cristina Alberta | Salcedo Plaza, Magdalena | Vaquero Martín, Javier.

## Principales líneas de investigación

- Complicaciones de la cirrosis:
  - Estudio del efecto de la heparina de bajo peso molecular en la cirrosis hepática (estudio con parte clínica y parte experimental).
  - Estudio de los mecanismos de la trombopenia en la cirrosis hepática (estudio clínico y experimental).
  - Técnicas de depuración extracorpórea con albúmina (estudios clínicos).
  - Complicaciones de la hipertensión portal (estudios clínicos y experimentales).
- Mecanismos de la regeneración hepática (estudios experimentales).
- Enfermedad inflamatoria intestinal (estudios clínicos y experimentales).

## Publicaciones científicas más relevantes

CHIVA T., RIPOLL C., SARNAGO F., RINCON D., GÓMEZ-CAMARERO J., GALINDO E. ET AL. Characteristic haemodynamic changes of cirrhosis may influence the diagnosis of portopulmonary hypertension. *Liver International*. 2015;35(2):353-361.

RODRÍGUEZ-FEO J.A., PUERTO M., FERNÁNDEZ-MENA C., VERDEJO C., LARA J.M., DIAZ-SÁNCHEZ M. ET AL. A new role for reticulon-4B/NOGO-B in the intestinal epithelial barrier function and inflammatory bowel disease. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2015;308(12):981-993.

LATORRE R., VAQUERO J., RINCON D., PUERTO M., PONCE M.D., SARNAGO F. ET AL. Determinants of platelet count are different in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver International*. 2015.

OLMEDILLA L., LISBONA C.J., PÉREZ-PENA J.M., LÓPEZ-BAENA J.A., GARUTTI I., SALCEDO M. ET AL. Early Measurement of Indocyanine Green Clearance Accurately Predicts Short-Term Outcomes After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2015.

CERINI F., GONZÁLEZ J.M., TORRES F., PUENTE A., CASAS M., VINAIXA C. ET AL. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology*. 2015;62(2):575-583.

## A destacar

El grupo ha consolidado su estructura investigadora en su doble vertiente clínica y experimental. De hecho a lo largo de este año se han incorporado dos investigadores procedentes de convocatorias competitivas del ISCIII (Río Hortega y Juan Rodes), obteniendo además financiación en convocatorias públicas (FIS PI15/02037 IP: Rafael Bañares y PI15/01083 IP: Javier Vaquero) y privada (Gilead Fellowship IP: Rita García).

Los resultados más relevantes del grupo se han producido además como resultado tanto de las líneas clínicas como de las experimentales. Dentro de las primeras, el grupo ha profundizado en el estudio de manifestaciones no hepáticas de la cirrosis, caracterizando con precisión la circulación pulmonar en pacientes cirróticos con y sin hipertensión pulmonar así como describiendo los determinantes del recuento plaquetario en la cirrosis en función del estadio de la enfermedad. Por otra parte, en el contexto de un estudio multicéntrico, se ha caracterizado el impacto de la anticoagulación en la evolución de la hemorragia digestiva en pacientes con cirrosis.

Otro resultado relevante ha sido el derivado de un amplio estudio encaminado a determinar la capacidad predictiva del aclaramiento de verde de indocianina evaluado de forma no invasiva en el trasplante hepático que ha permitido la elaboración de un índice pronóstico altamente discriminativo para el fallo primario del injerto.

Además, el grupo ha identificado a NOGO-B como una nueva proteína con un papel relevante en la permeabilidad de la barrera intestinal en humanos y en diferentes modelos experimentales. Este estudio claramente vincula ambas líneas del grupo: gastroenterología y hepatología

Finalmente, se han podido elaborar, presentar y defender (a primeros de 2016) varias tesis doctorales (6) derivadas de algunos de estos proyectos.

## G0065

Programa: Inmunología y Trasplante Hepático

Investigador Principal: Berenguer Haym, Marina



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Carvalho Gomes, Ángela Sofía.

**ADSCRITOS:** Aguilera Tello, Victoria | Benlloch Pérez, Salvador | Pérez Rojas, Judith | Prieto Castillo, Martín | Rubín Suárez, Ángel.

## Principales líneas de investigación

**Hepatitis B, C, D y E** (estudios clínicos, virológicos e inmunológicos): Estudios centrados fundamentalmente en evaluar la eficacia y riesgos-beneficios del tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa contra el VHC (y en menor medida contra los VHB/VHD) tanto en inmunocompetentes como en pacientes en lista de espera de trasplante o aquellos con hepatitis C recurrente, generalmente dentro de ensayos clínicos promovidos por la industria. Colaboramos además en registros nacionales e internacionales de vida real. Resultados en forma de publicaciones en revistas de primer decil (algunas en preparación). Dentro de un proyecto FIS, se analiza la relación entre el VHC y otras complicaciones, tales como la infección por CMV o el rechazo. Finalmente, hemos logrado financiación privada y pública para realizar estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de la infección VHC y selección de técnicas de cribado costo-efectivas.

**Complicaciones post-trasplante hepático (TH) a largo plazo.** Línea potente de investigación del grupo cuyo objetivo es el estudio de varias complicaciones post-TH, tales como la función sexual, renal, diabetes, enfermedad cardiovascular y tumores de novo. Resultados en

forma de publicaciones en revistas de primer cuartil. Igualmente, colaboramos con otros centros para determinar factores pronósticos de rechazo celular y mecanismos implicados en la tolerancia operacional.

**Carcinoma hepatocelular (HCC) y TH:** colaboración con el registro nacional de HCC. Igualmente estamos colaborando con la UCSF y con el Servicio de Radiodiagnóstico para identificar factores asociados con el fracaso del TH como terapia de esta complicación.

**Enfermedad de Wilson:** Se colabora con varios centros nacionales (CIPF y la "Unidad Mixta Investigación sobre Enfermedades Raras") para mantener una base de datos de la C.V. y realizar estudios genéticos y celulares que permitan comprender mejor esta enfermedad.

**Hipertensión portal no cirrótica:** El grupo pertenece al Grupo multicéntrico español REHEVASC cuyo objetivo es estudiar esta enfermedad mediante la creación de una base de datos española y un banco de muestras de sangre para posibles estudios futuros.

**Hipertensión portal cirrótica.** Colaboraciones con grupos nacionales para mejorar el manejo de los pacientes cirróticos con hipertensión portal y trombosis portal.

## Publicaciones científicas más relevantes

HEZODE C., ASSELAH T., REDDY K.R., HASSANEIN T., BERENGUER M., FLEISCHER-STEPNIEWSKA K. ET AL. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): A randomised, open-label trial. *The Lancet*. 2015;385(9986):2502-2509.

CERINI F., GONZÁLEZ J.M., TORRES F., PUENTE A., CASAS M., VINAIXA C. ET AL. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology*. 2015;62(2):575-583.

BERENGUER M., GARCÍA-ELIZ M., BAIGUERA C., PUOTI M.. Beyond cure: Preventing and managing the complications of

end-stage liver disease. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2015;10(5):355-360.

FORNS X., POORDAD F., PEDROSA M., BERENGUER M., WEDEMEYER H., FERENCI P. ET AL. Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir and ribavirin for cirrhotic HCV patients with thrombocytopenia and hypoalbuminaemia. *Liver International*. 2015;35(11):2358-2362.

BILBAO I., SALCEDO M., GÓMEZ M.A., JIMÉNEZ C., CASTROAGUDIN J., FABREGAT J. ET AL. Renal function improvement in liver transplant recipients after early everolimus conversion: A clinical practice cohort study in Spain. *Liver Transplantation*. 2015;21(8):1056-1065.

## A destacar

En el año de 2015 el grupo ha desarrollado 13 proyectos de investigación financiados por organismos públicos y privados: PI15/02010-M. Berenguer (78.045,00€), 2013/0049, Exp.2013\_004) - M.Berenguer (11.689,82€), 2014/0430, P.I.Exp. 2014\_0430\_GILEAD\_BERENGUER - M. Berenguer (49.800,00€), PI13/01770 - V. Aguilera (64.130,00€), 2014/0055, P.I.Exp.2014\_0055.V.Aguilera (29.821,60€), 2014/0234, P.I.Exp.2014\_0234\_SAC\_TOYA - V.Aguilera (9.234,60€), Definición de elevado riesgo de hemorragia por varices: el uso racional de la TIPS precoz en el tratamiento y prevención de hemorragia aguda-C.Vinaixa (Colab.M.Berenguer), 2012/0154, P.I.Exp.PI12/01262 - Luis MartiBonmati (Colab.A.Rubín) (19.965,00€), 2011/0421, P.I.Exp.2011\_0421\_PP\_BERENGUER - M. Berenguer, EHD14PLAT004 - MaríaButiFerrer (Colab. M. Berenguer) (68.208,34€), ICI14/00367 - R.EstebanMur (Colab.M.Berenguer) (231.360,00€), 2013/0424, P.I. Exp. 2013\_0424\_PP\_PRIETO - M. Prieto (58.885,03€) y 2014/0671, P.I.Exp.2014\_0671\_FOR\_OMNIPREX\_PRIETO-M.Prieto (9.861,50€).

Además, el grupo ha obtenido un contrato RIO HORTEGA (Ref:2015/0137) (53.762,00€) y un premio de la SETH que patrocinó una estancia de 3 meses en un centro extranjero de prestigio-Grupo de Hepatitis Virales de UCSF (Norah Terrault), University of California, San Francisco (9.000,00€)

Durante ese año se desarrollaron o aprobaron un total de 34 ensayos clínicos. Se indica el número del protocolo, el IP y la financiación obtenida hasta la fecha para los x pacientes incluidos en los ensayos: M11-665 (M. Berenguer) (2.322,00€), MK-5172-059 (M. Beren-

guer), M13-393 (M. Berenguer), IMI-TRI-2013-01 (M. Berenguer), M12-999 (M. Berenguer) (29.976,00€), M13-102 (M. Berenguer), TMC435HPC3016 (M. Berenguer) (28.644,25€), VX950-HPC3006 (M. Berenguer) (70.553,90€), JAN-HEP-2011-01 (M. Berenguer) (4.800,00€), WEUKSTV1115 (M. Berenguer) (2.200,00€), MSD-BOC-2012-01 (M. Berenguer) (7.125,00€), M13-099 (M. Berenguer) (26.833,28€), GSK-ELT-2011-01 (M. Berenguer) (260,62€), M13-393 (M. Berenguer) (11.455,84€), VX-950-C211 (M. Berenguer) (4.480,20€), CIRROXABAN (M. Berenguer), 747-302 (M. Berenguer), M14-726 (M. Berenguer), OCR002-HE209 (M. Berenguer), ISTH2015 (M. Berenguer), REG-HEPE-2014-01 (M. Prieto), BIO-ZUT-2014-01 (M. Prieto), TMC435HPC2019 (M. Prieto), 1423M0634 (M. Prieto), VTI-210 (M. Prieto), MRG-TEN-2011-01 (M. Prieto), REM-TEN-2011-01 (M. Prieto), AI444-026 (M. Prieto), AI447-028 (M. Prieto), CRAD001HES01 (M. Prieto), GS-US-320-0110 (M. Prieto), GS-US-337-0124 (M. Prieto), E5501-G000-310 (M. Prieto), E5501-G000-310 (M. Prieto).

Los estudios realizados por el grupo han resultado en la publicación de 26 artículos científicos en revistas internacionales en el año 2015, en un premio a la mejor comunicación en un congreso (1500€) y en la publicación de 2 capítulos de libros.

La IP del grupo es vocal de la Junta Directiva de ESOT y ILTS además de Deputy Editor de la revista *Transplantation* y ha sido ponente invitada en 20 ocasiones en congresos Internacionales aparte de participar en 3 másteres nacionales. En el grupo se han defendido 3 tesis doctorales en 2015.

## G0026

Programa: Hipertensión Portal y Mecanismos de Transición a Cirrosis

Investigador Principal: Bosch Genover, Jaume



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Gallego Pinos, Javier | García Caldero, Héctor | García Pras, Ester | Guixe Muntet, Sergi | López Sanjurjo, Cristina Isabel | Mejías Hernández, Marc | Orts Salvador, Lara | Sáez Carceller, Rosa María | Vila Bellmunt, Sergi.

**ADSCRITOS:** Deulofeu Piguet, Ramon | Escorsell Mañosa, Angeles | Fernández Lobato, Mercedes | García Pagán, Juan Carlos | Gracia Sancho, Jordi | Hernández Gea, Virginia.

## Principales líneas de investigación

- Factores que regulan la microcirculación hepática en condiciones normales y en la cirrosis: estudios de perfusión hepática y en células endoteliales sinusoidales aisladas.
- Regulación de la transcripción de genes protectores del endotelio sinusoidal hepático: relevancia en la fisiopatología de la hipertensión portal, en la prevención de las complicaciones de la cirrosis, en la preservación hepática ex vivo, y en el envejecimiento hepático.
- Interrelación entre distintas estirpes celulares hepáticas. Trascendencia en el mantenimiento de la homeostasis del órgano y en la progresión/regresión de la cirrosis.
- Angiogénesis e hipertensión portal: mecanismos de regulación/alteración en las enfermedades crónicas del hígado y relevancia en la fibrogénesis y oncogénesis hepática.
- Nuevos métodos de evaluación no invasiva en la cirrosis.
- Prevención de la descompensación de la cirrosis
- Ensayos clínicos de distribución aleatoria de nuevos tratamientos para la hipertensión portal y la hemorragia por varices esófago-gástricas.
- Enfermedades vasculares hepáticas.

## Publicaciones científicas más relevantes

PROCOPE B., BERZIGOTTI A., ABRALDES J.G., TURON F., HERNÁNDEZ-GEA V., GARCÍA-PAGAN J.C. ET AL. Real-time shear-wave elastography: Applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2015;62(5):1068-1075.

BOSCH J., FORNS X.. Therapy: Statins and liver disease: From concern to 'wonder' drugs?. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015;12(6):320-321.

BOSCH J., GROSZMANN R.J., SHAH V.H.. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading

to successful new treatments. *Journal of Hepatology*. 2015;62(S1):S121-S130.

DE SOUZA A.R., LA MURA V., BERZIGOTTI A., GARCÍA-PAGAN J.C., ABRALDES J.G., BOSCH J.. Prognosis of acute variceal bleeding: Is being on beta-blockers an aggravating factor? A short-term survival analysis. *Hepatology*. 2015.

SILVA-JUNIOR G., BAIGES A., TURON F., TORRES F., HERNÁNDEZ-GEA V., BOSCH J. ET AL. The prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis is highly dependent on the accuracy of the technique. *Hepatology*. 2015;62(5):1584-1592.

## A destacar

**PUBLICACIONES:** El grupo ha publicado total de 30 publicaciones (19 Originales, 8 Reviews, 1 Editorial y 2 Clinical Trials)

**PROYECTOS.** El grupo tiene 12 proyectos competitivos activos:

- **Bosch J:**
  - a. Contrast-enhanced ultrasound for liver-disease evaluation: development and validation of a novel E-Health-software for Risk-stratification (CLEVER). European Commission.
  - b. Hemodinámica hepática e hipertensión portal. AGAUR 2014\_SGR\_209.
  - c. Hemodinámica hepática e hipertensión portal en la cirrosis. Avances en la fisiopatología y tratamiento (Estudios clínicos y experimentales). ISCIII. PI13/00341.
  - d. PIE14/00031 - Understanding obesity (Ob), metabolic syndrome (MetS), type 2 diabetes (T2DM) and fatty liver disease (FL): a multidisciplinary approach. Participan 4 CIBERS.
- **García-Pagán J.C:**
  - a. Mecanismos moleculares y implicados en las alteraciones estructurales y funcionales en el hígado en la progresión a cirrosis con hipertensión portal. MINECO. SAF2013-44723-R.
  - b. ICI14/00133: Estudio prospectivo multicéntrico, aleatorizado del efecto de Rivaroxaban sobre la supervivencia y el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis.

- **Gracia-Sancho J:**
  - a. FIS PI14/00029: El sinusoides hepático en la vejez: caracterización de los mecanismos celulares fisiopatológicos para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.
  - b. Explora BIO2014-61377-EXP: BioLiver: La Deconstrucción aplicada a la Hepatología. MINECO.
- **Fernández M:**
  - a. SAF2014-55473-R/BES2015-071399: Mecanismos moleculares y celulares implicados en la interacción entre obesidad y enfermedad hepática crónica: papel y potencial terapéutico de la angiogénesis y proteínas CPEB. MINECO.
  - b. Molecular regulation of the progression from hepatic steatosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: Role and therapeutic potential of CPEB proteins. AECC.
- **Hernández-Gea V:** FIS PI14/00182: Papel de la autofagia en la modulación de la disfunción endotelial y la fibrosis: caracterización de una nueva diana terapéutica para el desarrollo de nuevos tratamientos antifibróticos.
- **Escorsell A:** FIS PI14/00392: Eficacia de la derivación portosistémica intrahepática (TIPS) en el tratamiento de la hemorragia aguda por varices gástricas: estudio aleatorizado y controlado vs tratamiento convencional.

**Institución:** Hospital Clínic de Barcelona · **Contacto:** Hospital Clínic de Barcelona  
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona · Teléfono: 93 227 54 00 (Extensión 3330) · E.mail: jbosch@clinic.ub.es  
 Website: <http://www.idibaps.org/recerca/405/hemodinamica-hepatica-i-hipertensio-portal-hemorragies-digestives-per-trencament-de-varius-esofagiques>

## G0005

Programa: Oncología Gastrointestinal y Hepática

Investigador Principal: Bruix Tudó, Jordi



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Boix Ferrero, Loreto | Esteva Espinosa, Clara | Martínez Quetglas, Iris | Peix Gallofre, Judit | Pérez Pons, Nuria | Reig Monzón, M<sup>a</sup> Elisa | Ribeiro de Souza, Andrea.

**ADSCRITOS:** Ayuso Colella, M<sup>a</sup> Carmen | Bianchi Cardona, Luis | Bru Saumell, Concepción | Forner González, Alejandro | Fuster Obregón, Josep | Llovet Bayer, Josep M<sup>a</sup> | Solé Arques, Manuel | Vilana Puig, Ramon.

## Principales líneas de investigación

El BCLC group se dedica a la investigación clínica y traslacional en cáncer de hígado, especialmente en dos grandes campos: investigación clínica y perfiles moleculares. Como grupo de referencia, mantiene una intensa actividad clínica, con estudios tanto en epidemiología como diagnosis, prognosis y tratamiento. La creación de una colección de tejidos y la organización de un Consorcio Genómico Internacional (International Genomic Consortium) con otras instituciones internacionales ha facilitado diversas investigaciones con el fin de ampliar el conocimiento de los mecanismos oncogénicos, generar una clasificación molecular para el cáncer de hígado e identificar nuevas dianas terapéuticas.

A nivel clínico el grupo estableció la importancia de la infección por virus de la hepatitis C como factor de riesgo para el cáncer de hígado, definió los criterios de imagen para el diagnóstico no invasivo del

cáncer de hígado, definió el papel de la medición de la presión portal en la selección de candidatos a cirugía, estableció los beneficios del tratamiento percutáneo para el estadio temprano del cáncer de hígado y, sobre todo, demostró el beneficio de la quimioembolización y sorafenib en estudios clínicos randomizados fase 3.

Además, la estrategia del BCLC para la valoración pronóstica y la posterior decisión de tratamiento ha sido respaldada por las más importantes asociaciones científicas y consorcios de investigación. Las contribuciones del BCLC han sentado las bases para el desarrollo de guías de práctica clínica internacionales, como las de EASL, AASLD, WGO, ESMO y ILCA.

La actividad en investigación traslacional ha dado lugar a la creación de una clasificación molecular del cáncer de hígado, y ha revelado algunas de las

vías de señalización más importantes involucradas en la progresión tumoral. Asimismo, diversos estudios han identificado firmas genómicas asociadas a diferentes pronósticos, debidos a progresión tumoral o a la progresión de la enfermedad hepática. En conclusión, la combinación de investigación clínica

y traslacional está preparando el camino para una medicina estratificada.

El trabajo del grupo BCLC ha dado lugar, a lo largo de su trayectoria, a más de 600 publicaciones, con un Impact Factor Total superior a 3.000, y un número total de citaciones superior a 36.000.

## Publicaciones científicas más relevantes

BRUIX J., TAKAYAMA T., MAZZAFERRO V., CHAU G.-Y., YANG J., KUDO M. ET AL. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(13):1344-1354.

SIA D, LOSIC B, MOEINI A, CABELLOS L, HAO K, REVILL K ET AL. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intra-hepatic cholangiocarcinoma. *Nature communications*. 2015;6:6087.

BERZIGOTTI A., REIG M., ABRALDES J.G., BOSCH J., BRUIX J.. Portal hypertension and the outcome of surgery for

hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(2):526-536.

SCHULZE K., IMBEAUD S., LETOUZE E., ALEXANDROV L.B., CALDERARO J., REBOUSSOU S. ET AL. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nature Genetics*. 2015;47(5):505-511.

BRUIX J., HAN K.-H., GORES G., LLOVET J.M., MAZZAFERRO V.. Liver cancer: Approaching a personalized care. *Journal of Hepatology*. 2015;62(S1):S144-S156.

## A destacar

La actividad investigadora de los grupos ha continuado en todos los temas que forman el núcleo principal de nuestro campo de interés. El grupo ha obtenido diversas becas competitivas por parte de agencias oficiales y de la Unión Europea que permitirán apoyar esta labor. Tal como esperábamos, evaluamos en profundidad las alteraciones moleculares en tejido tumoral, y hemos empezado a explorar esos retos planteados por la heterogeneidad tumoral. Se están realizando estudios para evaluar el valor de la llamada biopsia líquida basada en el análisis de material de las células circulantes en sangre periférica.

A nivel clínico el mayor esfuerzo está centrado en investigaciones sobre diagnóstico, pronósticos y nuevas opciones de tratamiento. Hemos evaluado nuevos métodos y sistemas de información para el enfoque diagnóstico diferencial en pacientes con sospecha de cáncer de hígado, y hemos hallado que el nuevo sistema LIRADS podría no ser óptimo para su uso clínico. También hemos mejorado los crite-

rios convencionales, y hemos abierto estudios para analizar el patrón fractal de imagen. En cuanto a la predicción del pronóstico, los resultados más relevantes han sido la confirmación de la aparición de efectos adversos al tratamiento y el patrón de progresión en tratamiento como mayores predictores de respuesta. Además, hemos elaborado un modelo que combina perfiles clínicos con biomarcadores de angiogénesis e hipoxia para predecir la evolución de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con sorafenib. Ello permite un enfoque estratificado. Paralelamente, estudios internacionales multicéntricos en fase 3 probando regorafenib y tivantinib, en los cuales Jordi Bruix es el investigador principal, han acabado la fase de reclutamiento, y ofrecerán resultados en 2016.

En 2015 hemos escrito las Guías Españolas de Tratamiento del Carcinoma Hepatocelular que se publicarán en 2016, y que formarán parte del portafolio de las Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud.

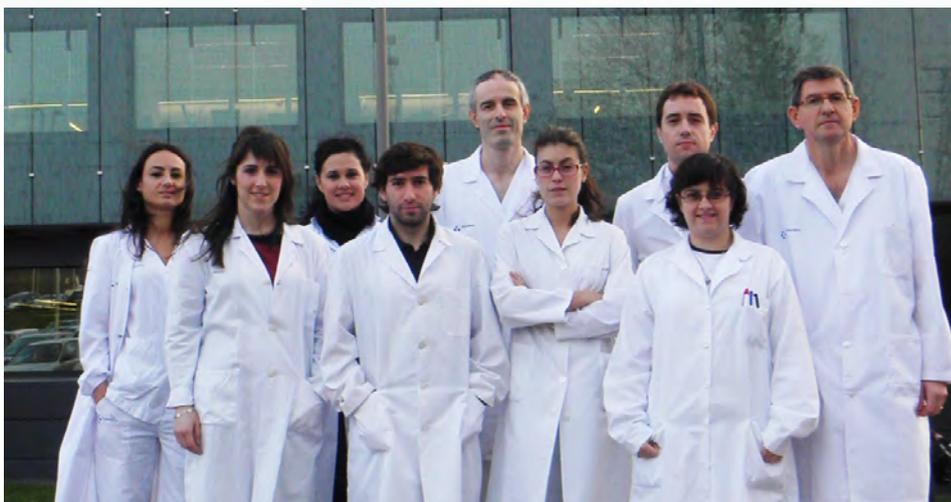
## G1081

Programa: **Oncología Gastrointestinal y Hepática**

Investigador Principal: **Bujanda Fernández de Pierola, Luis**



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Goitia Viaña, Ana Isabel | Labiano Ciriza, Ibone.

**ADSCRITOS:** Banales Asurmendi, Jesús María | Herreros Villanueva, Marta | Hijona Muruamendiaraz, Elizabeth | Perugorría Montiel, María Jesús.

## Principales líneas de investigación

El cáncer es la primera causa de muerte en hombres y la segunda en mujeres. El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más frecuente en incidencia y el segundo en mortalidad. Uno de los objetivos de nuestro grupo es determinar que prueba es la mejor para el diagnóstico precoz de esta enfermedad y aspectos que mejoren su aceptación y calidad dentro de los programas de cribado. En otros proyectos se incluye determinar los factores genéticos que favorecen su aparición, la respuesta al tratamiento y los efectos adversos del tratamiento (estudios EPICOLON I, EPICOLON II, EPIPOLIP, EPINEO, COLONPREV, SMARTHEALTH, EPICOLON III). La metaplasia intestinal es una lesión precursora del cáncer gástrico. Se conoce poco cuales son los factores genéticos y ambientales asociados a la progresión al cáncer gástrico. Conocer estos factores nos puede ayudar a realizar programas de prevención más efectivos en pacientes con este tipo de lesiones. Además

buscamos mecanismos patogénicos que ayuden a buscar nuevos tratamientos y estrategias de diagnóstico precoz en diferentes tumores gastrointestinales con un pésimo pronóstico (i.e., el cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, hepatocarcinoma y cáncer gástrico). En la fisiopatología hepatobiliar buscamos mecanismos moleculares involucrados en la generación y regulación de la bilis, en la fisiopatología de las microvesículas (i.e. exosomas), en el papel del cilio primario en la función del colangiocito y los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de diversas enfermedades hepatocitarias (i.e. daño hepático crónico, NAFLD, hemocromatosis) y biliares (i.e. poliquistosis hepática, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria).

## Publicaciones científicas más relevantes

MUNOZ-GARRIDO P., MARIN J.J.G., PERUGORRIA M.J., URRIBARRI A.D., ERICE O., SAEZ E. ET AL. Ursodeoxycholic acid inhibits hepatic cystogenesis in experimental models of polycystic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2015;63(4):952-961.

BARBIER-TORRES L., BERAZA N., FERNÁNDEZ-TUSSY P., LO-PITZ-OTSOA F., FERNÁNDEZ-RAMOS D., ZUBIETE-FRANCO I ET AL. Histone Deacetylase 4 promotes cholestatic liver injury in the absence of Prohibitin-1. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2015.

CARBALLAL S., RODRÍGUEZ-ALCALDE D., MOREIRA L., HERNÁNDEZ L., RODRÍGUEZ L., RODRÍGUEZ-MORANTA F. ET AL. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: A large multicentre study. *Gut*. 2015.

CASTILLEJO A., HERNÁNDEZ-ILLAN E., RODRÍGUEZ-SOLER M., PÉREZ-CARBONELL L., EGOAVIL C., BARBERA V.M. ET AL. Prevalence of MLH1 constitutional epimutations as a cause of Lynch syndrome in unselected versus selected consecutive series of patients with colorectal cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2015;52(7):498-502.

CALVETE O., REYES J., ZUNIGA S., PAUMARD-HERNÁNDEZ B., FERNÁNDEZ V., BUJANDA L. ET AL. Exome sequencing identifies ATP4A gene as responsible of an atypical familial type I gastric neuroendocrine tumour. *Human Molecular Genetics*. 2015;24(10):2914-2922.

## A destacar

Durante este año 2015 se han iniciado nuevos proyectos relacionados con el cáncer de colon (EPOs-Qualyscopia) que intentan valorar el seguimiento más adecuado en los pacientes que tienen pólipos o la calidad de la colonoscopia. Además se han ido obteniendo resultados de otros iniciados en años anteriores como el estudio de biomarcadores en cáncer de colon en diferentes fluidos biológicos que pronto se darán a conocer. También en este año hemos creado junto con 15 grupos de investigación de 10 países europeos la "European Network for the Study of Cholangiocarcinoma" (ENS-CCA:

[www.enscca.org](http://www.enscca.org) ; [www.cholangiocarcinoma.eu](http://www.cholangiocarcinoma.eu)) para fomentar la investigación colaborativa internacional sobre esta enfermedad; el Dr. Jesús Bañales es el Coordinador Internacional de la Red. Además, hemos conseguido la financiación pública competitiva de un proyecto FIS sobre colangiocarcinoma (CCA), un proyecto colaborativo de excelencia del CIBEREHD sobre CCA, dos proyectos del Gobierno Vasco sobre Enfermedad Hepática Poliquística, y un proyecto de la Diputación de Gipuzkoa sobre Enfermedad Hepática Poliquística.

## G0034

Programa: Inflamación Gastrointestinal y Motilidad

Investigador Principal: Cabré Gelada, Eduard



## Integrantes



CONTRATADOS: Loren Moreno, Violeta | Mañé Almero, Josep | Marín Sánchez, Laura.

ADSCRITOS: Domènech Morral, Eugeni | Lorenzo-Zuñiga García, Vicente María | Mañosa Ciria, Miriam | Serra Pueyo, Jordi.

## Principales líneas de investigación

- Estudio de las bases fisiopatológicas de la enfermedad inflamatoria intestinal, de sus complicaciones y de nuevos abordajes terapéuticos.
- Genética funcional in la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Biomarcadores y modelos predictivos de respuesta a la terapia.

## Publicaciones científicas más relevantes

ALONSO A, DOMÈNECH E, JULIÀ A, PANÉS J, GARCÍA-SÁNCHEZ V, MATEU PN ET AL. Identification of Risk Loci for Crohn's Disease Phenotypes Using a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology*. 2015.

GORDILLO J, CABRÉ E, GARCÍA-PLANELLA E, RICART E, BER-NIETO Y, MÁRQUEZ L ET AL. Thiopurine Therapy Reduces the Incidence of Colorectal Neoplasia in Patients with Ulcerative Colitis. Data from the ENEIDA Registry. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2015;9(12):1063-70.

LOREN V., CABRE E., OJANGUREN I., DOMENECH E., PEDROSA E., GARCÍA-JARAQUEMADA A. ET AL. Interleukin-10 enhances the intestinal epithelial barrier in the presence of corticosteroids through p38 MAPK activity in Caco-2 monolayers: A possible mechanism for steroid responsiveness in ulcerative colitis. *PLoS ONE*. 2015;10(6).

CALAFAT M, CABRÉ E, MAÑOSA M, LOBATÓN T, MARÍN L, DOMÈNECH E. High within-day variability of fecal calprotectin levels in patients with active ulcerative colitis: what is the best timing for stool sampling?. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(5):1072-6.

LORENZO-ZUNIGA V., MORENO DE VEGA V., MARIN I., BARBERA M., BOIX J.. Improving the quality of colonoscopy bowel preparation using a smart phone application: A randomized trial. *Digestive Endoscopy*. 2015;27(5):590-595.

## A destacar

Durante 2015 se han seguido realizando los proyectos FIS activos que estudian las bases moleculares de la corticorefractariedad en la colitis ulcerosa (CU) (PI11/ PI11/011691), la recurrencia post-quirúrgica en la enfermedad de Crohn (PI13/02198), e innovación terapéutica basada en modular la actividad de la matriz extracelular (PI12/00621 y PI13/02217). El abordaje bioinformático de los datos ómicos experimentales identificó la influencia del O2 en los procesos moleculares relacionados con las complicaciones estudiadas. Se han identificado vías de señalización alteradas en las mucosas resecaadas de los pacientes con recurrencia post-quirúrgica, que al ser reproducidas en modelos pre-clínicos muestran fenotipos inflamatorios más intensos. También se ha estudiado el reflejo en plasma de la actividad biológica intestinal desencadenada en la corticorefractariedad, lo que ha permitido identificar microRNAs plasmáticos con capacidad de predecir la respuesta al tratamiento en los pacientes con CU. En este sentido, y auspiciados por las oficinas de

transferencia de CIBER y del IGTP, se han iniciado los trámites para obtener la patente de un biomarcador de respuesta terapéutica en la CU. De la misma manera, los resultados obtenidos en estudios sobre el tratamiento de las lesiones tras la intervención endoscópica están siguiendo el mismo proceso de protección (colaboración intraCIBER). Los estudios clínicos han logrado relacionar las tiopurinas con el descenso de las neoplasias intestinales en la CU, y han evaluado la capacidad predictiva de la calprotectina. Complementariamente, se ha participado en una guía clínica sobre el uso del metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal, en la organización de un curso internacional, y se ha participado en la organización de congresos nacionales e internacionales. Finalmente, pesar de los límites en la difusión de los resultados por los trámites de las patentes, algunos de estos han permitido concluir una tesis doctoral, y en algún caso, ser aceptados en congresos nacionales e internacionales.

**Institución:** Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol

**Contacto:** Hospital Germans Trias i Pujol · Ctra. de Can Ruti. Cami de les escoles s/n. 08916 Badalona  
E.mail: [ecabreg@gmail.com](mailto:ecabreg@gmail.com) · Website: <http://inflamatoriahugtp.blogspot.com.es>

## G0036

Programa: Inflamación Gastrointestinal y Motilidad

Investigador Principal: Calvet Calvo, Xavier



## Integrantes



CONTRATADOS: Figuerola Ferrer, Ariadna | Ramírez Lázaro, María José.

ADSCRITOS: Brullet Benedi, Enrique | Campo Fernández de los Ríos, Rafael | Gené Tous, Emili | Junqueras Flórez, Felix | Lario García, Sergio | Miquel Planas, Mireia | Montserrat Torres, Antonia | Sánchez Delgado, Jorge | Vergara Gómez, Mercedes | Villoria Ferrer, Albert.

## Principales líneas de investigación

- *Helicobacter pylori* y enfermedades asociadas.
- Hemorragia digestiva alta no varicosa.
- Aspectos sociales y laborales de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

## Publicaciones científicas más relevantes

LÓPEZ-GONGORA S., PUIG I., CALVET X., VILLORIA A., BAYLINA M., MUNOZ N. ET AL. Systematic review and meta-analysis: Susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for Helicobacter pylori infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(9):2447-2455.

CALVET X. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in the Proton Pump Inhibitor Era. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2015;44(3):507-518.

CASTAÑO-MILLA C, CHAPARRO M, SARO C, BARREIRO-DE ACOSTA M, GARCÍA-ALBERT AM, BUJANDA L ET AL. Effectiveness of adalimumab in perianal fistulas in crohn's disease patients naive to anti-TNF therapy. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(1):34-40.

BRUNET-VEGA A., PERICAY C., QUÍLEZ M.E., RAMÍREZ-LAZARO M.J., CALVET X., LARIO S.. Variability in microRNA recovery from plasma: Comparison of five commercial kits. *Analytical Biochemistry*. 2015;488:28-35.

RAMÍREZ-LÁZARO MJ, LARIO S, CALVET X, SÁNCHEZ-DELGADO J, MONTSERRAT A, QUÍLEZ EM ET AL. Occult H. pylori infection partially explains 'false-positive' results of (13) C-urea breath test. *United European gastroenterology journal*. 2015;3(5):437-42.

## A destacar

### INVESTIGACIÓN BÁSICA:

Proyecto 1: FIS (PI14/00464) "Aplicación de nuevas tecnologías de alta sensibilidad para el diagnóstico de Helicobacter pylori en pacientes con niveles bajos de infección". El objetivo es detectar Helicobacter, mediante técnicas moleculares (PCR digital), en pacientes donde no se detecta por técnicas convencionales.

Proyecto 2: TV3 (1007/C/2013) "Nuevas tecnologías como herramientas no invasivas para la prognosis/diagnosis del cáncer gástrico". El objetivo es descubrir marcadores moleculares (miRNAs) en sangre, para la detección precoz les lesiones precursoras de cáncer gástrico.

Proyecto 3: FIS (PI12/01802). En este proyecto el objetivo es determinar el perfil de expresión de miRNA en pacientes infectados por H. pylori. y con lesiones precursoras de cáncer gástrico (atrofia, metaplasia, displasia).

Como consecuencia del aumento de los recursos y de la consolidación del grupo de investigación básica y translacional, durante 2015 se ha incrementado de manera importante la productividad y el impacto de los estudios en este area.

### INVESTIGACIÓN CLÍNICA:

Patente europea 14731610.3-1707. La patente lleva por título: "Contenedor y método para el almacenamiento y reconstitución extemporánea de compuestos en proporciones fijas". Se trata de un dispositivo para la preparación de tratamientos combinados en un solo jarabe, diseñada para el tratamiento de la infección por H. pylori en niños.

Estructura de investigación: Se consolida la estructura de investigación que permite participar en estudios colaborativos en enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedades relacionadas con el ácido, tanto de iniciativa propia como de otros grupos del CIBER.

Se mantiene un alto nivel de competitividad en las becas públicas y la obtención de fondos para investigación. Globalmente, se mantiene el incremento progresivo en el número de publicaciones y el impacto del grupo a pesar de la situación social, laboral y económica desfavorable de los últimos años.

# G0081

Programa: Colestasis, Trastornos Metabólicos y Hepatotoxicidad

Investigador Principal: Castell Ripoll, José Vicente



## Integrantes



**ADSCRITOS:** Bort Martí, Bernardo Roque | Donato Martín, María Teresa | Gómez-Lechón Moliner, María José | Jover Atienza, Ramiro.

## Principales líneas de investigación

Hepatotoxicidad y metabolismo de medicamentos: esta línea tiene como objetivo diseñar y validar nuevas estrategias que permitan un desarrollo farmacéutico más eficaz y seguro mediante el estudio, en modelos celulares hepáticos predictivos, de los mecanismos moleculares de hepatotoxicidad (colestasis, esteatosis, idiosincrasia metabólica, bioactivación...) y de nuevos biomarcadores (metabonómica, microRNAs, toxicogenómica...). Otro objetivo es su traslación a la clínica (diagnóstico, seguimiento, prevención, pronóstico, tratamiento e influencia de fármacos en la progresión de hepatopatías de elevada prevalencia como la EHGNA...).

Terapias hepáticas avanzadas: el grupo pretende explorar y afianzar la terapia celular hepática con hepatocitos adultos así como con progenitores hepáticos para el tratamiento de patologías hepáticas. Otro objetivo es el de explorar la utilidad clínica de otras estirpes celulares como células reprogramadas (iPSC: conversión directa e indirecta de fibroblastos a iHep) o células pluripotentes embrionarias

(hESC). Por último estamos planteando el uso de iPSC con tecnología de edición genómica (medicina personalizada) como tratamiento realista de ciertas enfermedades metabólicas congénitas.

Etiología del hígado graso no alcohólico: mecanismos transcripcionales implicados: la hipótesis principal de este proyecto postula que en la patogénesis del hígado graso no alcohólico (EHGNA) están implicadas múltiples vías de regulación transcripcional. El objetivo general es, por lo tanto, el de descubrir nuevos mecanismos transcripcionales implicados en el desarrollo y progresión de la EHGNA, y en particular, el de investigar los efectos toxicogenómicos que causan los medicamentos esteatósicos y sus mecanismos. También se pretende descubrir biomarcadores específicos (ej. microRNAs, metabolitos, etc) que permitan discriminar entre la esteatosis metabólica y la inducida por medicamentos.

Estrategias avanzadas en cirugía y trasplante hepático. Metabonómica hepática y quimiometría: Mejora de la preservación del hígado de donante ca-

davérico y búsqueda de biomarcadores basados en metabólica como indicadores de la calidad del hígado donante antes de su implante. Desarrollo de test para evaluar la capacidad funcional hepática de pacientes que van a ser sometidos a resección hepática mayor. Estudio de la regeneración y funciona-

lidad hepática tras técnicas de embolización portal y resección quirúrgica. Mejora de la planificación de la resección quirúrgica y del tratamiento percutáneo de tumores hepáticos con apoyo de softwares informáticos.

## Publicaciones científicas más relevantes

MARFIL V., BLAZQUEZ M., SERRANO F., CASTELL J.V., BORT R.. Growth-promoting and tumorigenic activity of c-Myc is suppressed by Hhex. *Oncogene*. 2015;34(23):3011-3022.

TOLOSA L., GÓMEZ-LECHON M.J., DONATO M.T.. High-content screening technology for studying drug-induced hepatotoxicity in cell models. *Archives of Toxicology*. 2015;89(7):1007-1022.

TOLOSA L., CARMONA A., CASTELL J.V., GÓMEZ-LECHON M.J., DONATO M.T.. High-content screening of drug-induced mitochondrial impairment in hepatic cells: effects of statins. *Archives of Toxicology*. 2015;89(10):1847-1860.

BENET M., GUZMAN C., PISONERO-VAQUERO S., GARCÍA-MEDIAVILLA M.V., SÁNCHEZ-CAMPOS S., MARTÍNEZ-CHANTAR M.L. ET AL. Repression of the nuclear receptor small heterodimer partner by steatotic drugs and in advanced nonalcoholic fatty liver disease. *Molecular Pharmacology*. 2015;87(4):582-594.

TOLOSA L., LÓPEZ S., PAREJA E., DONATO M.T., MYARA A., NGUYEN T.H. ET AL. Human neonatal hepatocyte transplantation induces long-term rescue of unconjugated hyperbilirubinemia in the Gunn rat. *Liver Transplantation*. 2015;21(6):801-811.

## A destacar

Durante el año 2015 el grupo ha tenido en activo 7 proyectos de investigación financiados por organismos públicos. Cabe destacar dos proyectos europeos: EUTOXRISK. An integrated european "flagship" program driving mechanism-based toxicity testing and risk assessment for the 21st century, de reciente concesión; y HECATOS. Hepatic and cardiac toxicity systems modelling. Para este último disponemos en el Hospital La Fe de una consulta de hepatotoxicidad fruto de la sinergia entre nuestra Unidad y la Unidad de Hepatología, a la que se remiten pacientes con sospecha de hepatotoxicidad por medicamentos para su estudio pormenorizado y personalizado. También podemos destacar dos proyectos del ISCIII-FIS: "Aproximaciones metabólicas para el estudio de la hepatotoxicidad idiosincrásica con base metabólica y la identificación del agente causal" y "Esteatosis hepática por medicamentos: nuevos mecanismos y biomarcadores aplicables al desarrollo farmacéutico y a una terapia

más racional en pacientes con síndrome metabólico"; y dos del Ministerio de Ciencia e Innovación: "Inducción de la actividad myc por la homeoproteína hhex: aspectos básicos y aplicaciones a fenómenos oncológicos y de reprogramación" y "Nueva estrategia para la derivación de hepatocitos funcionales de mujeres afectas de deficiencia de ornitina transcarbamilasa".

Por último, en lo referente a la traslación de resultados a la práctica clínica hay que destacar nuestra participación en tres Ensayos Clínicos: "Eficacia de N-acetilcisteína en el líquido de preservación durante el trasplante hepático" (IISLAFE, NAC400, FASEI-II); "Estudio piloto para la evaluación del hepatotest en la valoración preoperatoria de la función hepática" (IISLAFE, HEPATOTEST, FASEIV); y "Ensayo clínico piloto FASE I/IIA para determinar condiciones, dosis mínima y efectividad de un test de función hepática" (IISLAFE, HEPATOTEST, FASE I/IIA).

**Institución:** Fundación para la Investigación del Hospital La Fe

**Contacto:** Hospital Universitario de La Fe · Avda. Fernando Abril Martorell, 106 · 46009 Valencia

E.mail: jose.castell@uv.es · Website: <http://www.iislafe.es/hepatología.aspx>

## G0016

Programa: Oncología Gastrointestinal y Hepática

Investigador Principal: Castells Garangou, Antoni



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Franch Expósito, Sebastià | Galofre Loscos, Clàudia | Gironella Cos, Meritxell | Muñoz Sancho, Jénifer | Samper Lirola, Esther | Sangrador Escrig, Irene | Vila Navarro, Elena.

**ADSCRITOS:** Balaguer Prunes, Francesc | Camps Polo, Jordi | Castellví Bel, Sergi | Cuatrecasas, Miriam | Elizalde Fernández, José Ignacio | Fernández Esparrach, Gloria | Fernández-Cruz Pérez, Laureano | Ginés Gibert, Àngels | Lacy Fortuny, Antonio María | Maurel Santasusana, Joan | Moreira, Leticia | Nadal SanMartín, Cristina | Navarro Colás, Salvador | Pellise Urquiza, María | Postigo Angón, Antonio Andrés | Quintanilla Leo, Isabel | Sendino, Oriol | Vaquero Raya, Eva | Vila Casadesús, María.

## Principales líneas de investigación

- Formas hereditarias y familiares de cáncer colorrectal: estrategias para su identificación, cribado y vigilancia.
- Estudio de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo, progresión y resistencia al tratamiento en el cáncer colorrectal y pancreático.
- Epidemiología molecular del cáncer colorrectal y análisis de las estrategias de cribado poblacional.
- Endoscopia diagnóstica y terapéutica, y cirugía mínimamente invasiva en oncología gastrointestinal y pancreática.

## Publicaciones científicas más relevantes

CARBALLAL S., RODRÍGUEZ-ALCALDE D., MOREIRA L., HERNÁNDEZ L., RODRÍGUEZ L., RODRÍGUEZ-MORANTA F. ET AL. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: A large multicentre study. *Gut*. 2015.

SÁNCHEZ-TILLO E., DE BARRIOS O., VALLS E., DARLING D.S., CASTELLS A., POSTIGO A. ZEB1 and TCF4 reciprocally modulate their transcriptional activities to regulate Wnt target gene expression. *Oncogene*. 2015;34(46):5760-5770.

FERNÁNDEZ-HEVIA M., DELGADO S., CASTELLS A., TASENDE M., MOMBLAN D., DEL GOBBO G.D. ET AL. Transanal total mesorectal excision in rectal cancer short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. *Annals of Surgery*. 2015;261(2):221-227.

MADISON B.B., JEGANATHAN A.N., MIZUNO R., WINSLOW M.M., CASTELLS A., CUATRECASAS M. ET AL. Let-7 Represses Carcinogenesis and a Stem Cell Phenotype in the Intestine via Regulation of Hmga2. *PLoS Genetics*. 2015;11(8).

CASTELLS A. Postoperative surveillance in nonmetastatic colorectal cancer patients: Yes, but...*Annals of Oncology*. 2015;26(4):615-617.

## A destacar

En relación con el estudio de las formas hereditarias y familiares de cáncer colorrectal (CCR), se ha establecido la prevalencia de epimutaciones y metilación somática del gen MHL1 en el síndrome de Lynch, así como el riesgo de desarrollar CCR en los pacientes con síndrome de poliposis serrada, lo que supone un importante avance en la práctica asistencial. Además, en el seno del consorcio internacional COGENT se han identificado nuevos factores de susceptibilidad para el desarrollo de esta neoplasia. Por lo que respecta a la caracterización de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo, progresión y resistencia al tratamiento, las aportaciones más notables se centran en la caracterización de Let-7 como factor represor de la carcinogénesis y del fenotipo "stem cell" a través de la vía de regulación de HMGA2, realizado en colaboración con la University of Pennsylvania, y de la regulación de la expresión de Wnt a través de ZEB1 y TCF4. No obstante, desde un punto de vista clínico poseen mayor trascendencia las aportaciones farmacogenómicas en la predicción de la respuesta a capecitabina y 5-fluoruracilo en pacientes con CCR.

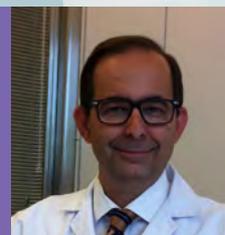
En relación con la evaluación de las estrategias de cribado del CCR cabe destacar el reconocimiento internacional a las aportaciones del proyecto ColonPrev en un reciente monográfico de *Digestive Diseases and Science*, y la consolidación de la línea de investigación en biomarcadores tanto en términos de publicaciones como de financiación recibida (Retos-Colaboración 2015, RTC-2015-3850-1; Acción Estratégica CIBER 2015), esta última derivada de una patente del grupo licenciada a Amadix.

Finalmente, en la línea de endoscopia avanzada y cirugía mínimamente invasiva, es importante señalar la participación activa en los documentos de consenso internacional para la clasificación de pólipos y poliposis colorrectales, así como la validación por parte de nuestro grupo de la excisión transanal del cáncer de recto.

## G1087

Programa: **Inflamación Gastrointestinal y Motilidad**

Investigador Principal: **Clavé Cívit, Pere**



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Álvarez Berdugo, Daniel | Arenas Bailón, Claudia | Ortega Fernández, Omar | Rofes Salsench, Laia.

**ADSCRITOS:** Farré Martí, Ricard Lluís | Jiménez Farrerons, Marcelo | Martín Ibáñez, María Teresa | Martínez Perea, Vicente | Serra Prat, Mateu | Vergara Esteras, Patrocinio.

## Principales líneas de investigación

- Motilidad orofaríngea y gastroesofágica. Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento de la disfagia orofaríngea y esofágica. Farmacología de la respuesta motora orofaríngea. Disfagia orofaríngea y envejecimiento. Disfagia neurógena. Plasticidad cortical.
- Péptidos gastrointestinales y motilidad gastrointestinal, control del apetito en el anciano y en obesos mórbidos.
- Mecanismos mientéricos de control de la motilidad esofágica.
- Motilidad intestinal, colónica y ano-rectal. Farmacología gastrointestinal.
- Neurotransmisores en el colon, intestino delgado y esfínter anal interno. Purinas. NO. H<sub>2</sub>S. TRPV1. PAR-2.
- Función marcapasos gastrointestinal. Células intersticiales de Cajal.
- Diferenciación de células mastocitarias y función neural intestinal: Papel del NGF y su implicación en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable (SII) y el íleo postoperatorio (POI).
- Fisiopatología de la dismotilidad intestinal asociada al SII y la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Fisiopatología y nuevas estrategias de tratamiento de la dismotilidad asociada al SII, enfermedad diverticular y fisura anal.
- Microbiota orofaríngea y gastrointestinal.

## Publicaciones científicas más relevantes

CLAVE P., SHAKER R.. Dysphagia: Current reality and scope of the problem. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015;12(5):259-270.

MANE N., GIL V., MARTÍNEZ-CUTILLAS M., CLAVE P., GALLEGRO D., JIMÉNEZ M.. Differential functional role of purinergic and nitrenergic inhibitory cotransmitters in human colonic relaxation. *Acta Physiologica*. 2015;212(4):293-305.

MANS E., SERRA-PRAT M., PALOMERA E., SUNOL X., CLAVE P.. Sleeve gastrectomy effects on hunger, satiation, and gastrointestinal hormone and motility responses after a liquid meal test<sup>1</sup>. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;102(3):540-547.

RYCHTER J., ORTEGA O., BERDUN S., ARENAS C., LÓPEZ I., ESPIN F. ET AL. Mast cell degranulation inhibits motor patterns of human ileum and sigmoid colon in vitro: Relevance for postoperative ileus. *Neurogastroenterology and Motility*. 2015;27(8):1098-1109.

CARRION S., CABRE M., MONTEIS R., ROCA M., PALOMERA E., SERRA-PRAT M. ET AL. Oropharyngeal dysphagia is a prevalent risk factor for malnutrition in a cohort of older patients admitted with an acute disease to a general hospital. *Clinical Nutrition*. 2015;34(3):436-442.

## A destacar

- Estudios destinados a explorar los mecanismos de control de la respuesta motora deglutoria por parte del SNC mediante la utilización de técnicas neurofisiológicas, potenciales evocados faríngeos (PSEP) y estimulación magnética transcranial (rTMS) con potencial aplicación terapéutica en la práctica clínica en pacientes con disfagia orofaríngea (DO) post-ictus. Pretendemos evolucionar la actual práctica clínica habitual, basada en la compensación de la disfunción deglutoria, hacia la promoción de la neuroplasticidad cortical y la recuperación de la función.
- La organización del 5º Congreso anual de la European Society for Swallowing Disorders ([www.essd2015.org](http://www.essd2015.org)), el 1-3 Octubre 2015 en Barcelona, "Swallowing Disorders, from compensation to recovery" avalado por el Ciberehd del que han surgido dos guías de práctica clínica referentes a la adaptación reológica de los alimentos y el manejo clínico de los ancianos con DO desarrolladas con el aval de diferentes sociedades europeas.
- Estudios clínicos que relacionan la función motora digestiva (orofaríngea y gastrointestinal) con el estado nutricional de ancianos frágiles y obesos mórbidos, y la caracterización del efecto de diversos péptidos gastrointestinales (Grelina, CCK.

GLP-1) en los mecanismos de control del apetito y la saciedad. La identificación de la sarcopenia, la fragilidad, y la alteración de la microbiota orofaríngea como complicaciones de estos trastornos y el desarrollo de estrategias terapéuticas específicas.

- El desarrollo de estudios básicos de motilidad in vitro en modelos animales pero sobre todo en tejido gastrointestinal humano que han permitido caracterizar los receptores orofaríngeos (TRPV1, TRPA1 y dos nuevos receptores) que median el reflejo deglutorio, los mecanismos mientéricos fisiológicos de control de la motilidad gástrica, intestinal y colónica humana (marcapasos, gradientes NO-purinas, y H2S), el papel de la activación mastocitaria (estabilizadores mastocitarios, triptasas y NGF) en la dismotilidad intestinal asociada al ileo postoperatorio y las características de la alteración motora del sigma en la enfermedad diverticular.

**Institución:** Fundación Privada Salud del Consorcio Sanitario del Maresme

**Contacto:** Fundación Privada Salud del Consorcio Sanitario del Maresme · Carretera de Cirera, S/N 08304 Mataró · Tel.: 93 741 77 00 ext 1046 · E.mail: [pere.clave@ciberehd.org](mailto:pere.clave@ciberehd.org)

Website: <http://www.csdm.cat> ; [www.uab.es](http://www.uab.es)

## G0071

Programa: **Inflamación Gastrointestinal y Motilidad**  
Investigador Principal: **Esplugues Mota, Juan Vicente**



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Normanly, Brian James.

**ADSCRITOS:** Álvarez Ribelles, Angeles | Apostolova Atanasovska, Nadezda | Barrachina Sancho, María Dolores | Blas García, Ana | Calatayud Romero, Sara | Hernández Sáez, Carlos | Martí Cabrera, Miguel | Martínez Cuesta, María Ángeles | Rocha Barajas, Milagros | Víctor González, Víctor Manuel.

## Principales líneas de investigación

- Modulación de la autofagia epitelial por los macrófagos: relevancia en la enfermedad de Crohn y en la gastroenteropatía por AINE.
- Óxido nítrico y consumo de oxígeno: implicaciones fisiológicas y patofisiológicas.
- Estudio de la disfunción mitocondrial en los procesos inflamatorios.
- Papel de la disfunción endotelial-mitocondrial en la obesidad.
- Mecanismos de toxicidad y respuestas adaptativas inducidas por fármacos antirretrovirales: papel de la disfunción mitocondrial, la autofagia, el estrés de retículo e inflamación.

## Publicaciones científicas más relevantes

COSÍN-ROGER J, ORTIZ-MASIÁ D, CALATAYUD S, HERNÁNDEZ C, ESPLUGUES JV, BARRACHINA MD. The activation of Wnt signaling by a STAT6-dependent macrophage phenotype promotes mucosal repair in murine IBD. *Mucosal immunology*. 2015.

APOSTOLOVA N, VÍCTOR VM. Molecular strategies for targeting antioxidants to mitochondria: therapeutic implications. *Antioxidants & redox signaling*. 2015;22(8):686-729.

HERNÁNDEZ C., BARRACHINA M.D., VALLECILLO-HERNÁNDEZ J., ALVAREZ A., ORTIZ-MASIA D., COSIN-ROGER J. ET AL. Aspirin-induced gastrointestinal damage is associated with an inhibition of epithelial cell autophagy. *Journal of Gastroenterology*. 2015.

ROVIRA-LLOPIS S., DIAZ-MORALES N., BANULS C., BLAS-GARCÍA A., POLO M., LÓPEZ-DOMENECH S. ET AL. Is Autophagy Altered in the Leukocytes of Type 2 Diabetic Patients?. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2015;23(13):1050-1056.

MIOVA B., DINEVSKA-KJOVKAROVSKA S., ESPLUGUES J.V., APOSTOLOVA N.. Heat Stress Induces Extended Plateau of Hsp70 Accumulation - A Possible Cytoprotection Mechanism in Hepatic Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2015;116(10):2365-2374.

## A destacar

En 2015 el grupo ha disfrutado de 3 proyectos estatales y 1 autonómico de convocatorias competitivas, y 3 ayudas para grupos consolidados financiados por organizaciones sanitarias. Además hemos formado parte de un proyecto europeo (COST Action TRANSAUTOPHAGY: European Network of Multidisciplinary Research and Translation of Autophagy Knowledge). Entre los resultados obtenidos en 2015 destacan: 1) hemos observado, tanto en la mucosa de pacientes con colitis ulcerosa como en la de pacientes con enfermedad de Crohn, la presencia de macrófagos que expresan receptores de superficie del fenotipo M2 y su acumulación con la cronicidad. Estos macrófagos expresan ligandos Wnt y activan la señalización Wnt de forma persistente en las células epiteliales, lo que se asocia con defectos en la autofagia, en la diferenciación enterocítica y finalmente en el proceso de regeneración mucosa; 2) pacientes obesos presentan un estado proinflamatorio

asociado a una disfunción mitocondrial (incremento en los niveles de superóxido y de potencial de membrana mitocondrial), mientras el consumo de oxígeno mitocondrial no se altera, y hay un aumento de "rolling" de los PMNs que se asocia a un descenso de velocidad y un incremento de la adhesión de los PMNs al endotelio; 3) confirmamos la hipótesis que la autofagia está activada en los leucocitos de pacientes con diabetes tipo 2 y que tanto el estrés oxidativo como la señalización por estrés de retículo están implicadas en la inducción de la autofagia, 4) algunos de los fármacos anti-VIH estudiados inducen autofagia y estrés de retículo en modelos celulares in vitro; y 5) los análogos de purina abacavir y didanosina aumentan la hepatotoxicidad inducida por acetaminofeno (paracetamol), agravando la disfunción mitocondrial que este fármaco produce.

**Institución:** Universitat de València

**Contacto:** Facultad de Medicina de Valencia · Avda. Vicente Blasco Ibáñez, 15. 46010 Valencia

Teléfono: 963 864 624 · E.mail: [juan.v.esplugues@uv.es](mailto:juan.v.esplugues@uv.es) · Website: <http://www.farmacologiavalencia.com/>

## G0028

Programa: Hepatitis Virales

Investigador Principal: Esteban Mur, Juan Ignacio



## Integrantes



**CONTRATADOS:** García Cehic, Damir | Quer Sivila, Josep | Rico Blázquez, Ángeles.

**ADSCRITOS:** Bes Maijo, Marta | Bilbao Aguirre, Itxarone Izaskun | Campos Varela, Isabel | Castells Fusté, Lluís | Dopazo Taboada, Cristina | Gregori Font, Josep | Guardia Massó, Jaime | Pirón Pirón, María | Puig Rovira, Lluís | Sauleda Oliveras, Silvia.

## Principales líneas de investigación

### INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL:

- SUBTIPADO del Virus de la hepatitis C (VHC): Desarrollo de un sistema de Subtipado de Alta Resolución del VHC por secuenciación masiva y filogenia molecular 454/GS-Junior.
- DETECCIÓN DE MUTACIONES DE RESISTENCIA mediante pirosecuenciación masiva ultra profunda (UDPS) 454/GS-FLX/GS-Junior.
- Tratamiento de la infección por VHC en diferentes situaciones clínicas: trasplante, coinfección con otros virus (VIH, VHB).
- Estudios de filogenia molecular de nuevas infecciones. Brotes de infección/transmisión nosocomial.

### INVESTIGACIÓN BÁSICA:

- Estudios de variabilidad de la quasispecies y progresión del daño Hepático en diferentes situaciones clínicas (trasplante hepático).
- VHC y Respuesta Inmune. Restauración de la respuesta inmune en pacientes crónicos.
- Estudio de superinfección del VHC después de Trasplante de Hígado mediante UDPS.
- VHC en el Trasplante de Hígado.

### INVESTIGACIÓN CLÍNICA:

- Epidemiología de la infección por VHC.
- Desarrollo de una Base de Datos Nacional de VHC: Hepa-C.

## Publicaciones científicas más relevantes

CASTELLS L., RIMOLA A., MANZARDO C., VALDIVIESO A., MONTERO J.L., BARCENA R. ET AL. Pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: A prospective cohort study. *Journal of Hepatology*. 2014;62(1):92-100.

GREGORI J., SALICRU M., DOMINGO E., SÁNCHEZ A., ESTEBAN J.I., RODRÍGUEZ-FRIAS F. ET AL. Inference with viral quasispecies diversity indices: Clonal and NGS approaches. *Bioinformatics*. 2014;30(8):1104-1111.

CUBERO M., GREGORI J., ESTEBAN J.I., GARCÍA-CEHIC D., BES M., PERALES C. ET AL. Identification of host and viral factors involved in a dissimilar resolution of a hepatitis C virus infection. *Liver International*. 2014;34(6):896-906.

SHELDON J., BEACH N.M., MORENO E., GALLEGU I., PINEIRO D., MARTÍNEZ-SALAS E. ET AL. Increased replicative fitness can lead to decreased drug sensitivity of hepatitis C virus. *Journal of Virology*. 2014;88(20):12098-12111.

CAMPOS-VARELA I., ESTEBAN J.I., BES M., CARALT M., ALLENDE H., RODRÍGUEZ-FRIAS F. ET AL. Early predictors of antiviral treatment response in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C genotype 1. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014;21(10):e118-e128.

**Institución:** Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)

**Contacto:** Hospital Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona

E.mail: [jignacio.esteban@ciberehd.org](mailto:jignacio.esteban@ciberehd.org) · Website: <http://www.ciberisciii.es>

## G0025

Programa: Hepatitis Virales

Investigador Principal: Esteban Mur, Rafael



## Integrantes

CONTRATADOS: Godoy Cruz, Cristina | Homs Riba, María | Tabernero Caellas, David.

ADSCRITOS: Buti Ferrer, María Asunción | Rodríguez Frías, Francisco.

## Principales líneas de investigación

- Plataforma para la recogida de datos de pacientes con hepatitis crónica B (CIBERHEP).
- Estudio de quasiespecies del virus de la hepatitis B (VHB) utilizando por secuenciación masiva (ultra-deep pyrosequencing):
  - Estudio de variantes de escape al tratamiento con análogos de nucleótidos / nucleósidos y al sistema inmune.
  - Estudio de regiones genómicas reguladoras (promotor basal del core, enhancer II...).
- Aplicación de secuenciación masiva basada en la plataforma GS-Junior (disponible en nuestro grupo) a la práctica clínica:
  - Subgenotipaje de alta resolución del virus de la hepatitis C (VHC).
  - Detección de VHB y VHC variantes resistentes al tratamiento antiviral.
- Estudio de la replicación de diferentes genomas de VHB "in vitro".
  - Infección por Virus de la Hepatitis D (VHD).
  - Estudio de la quasiespecies del VHD por secuenciación masiva (ultra-deep pyrosequencing).
  - Colaboración con la base de datos de la red internacional de la hepatitis delta.
  - Colaboración en la elaboración de un estándar "limpio" de ARN-VHD para su cuantificación por PCR a tiempo real.
- Infección por el virus de la hepatitis E (VHE).
- Nuevas estrategias para el tratamiento de las hepatitis B y C crónicas.
- Farmacoeconomía.

## Publicaciones científicas más relevantes

AFDHAL N., ZEUZEM S., KWO P., CHOJKIER M., GITLIN N., PUOTI M. ET AL. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(20):1889-1898.

MANNS M., MARCELLIN P., POORDAD F., DE ARAUJO E.S.A., BUTI M., HORMANS Y. ET AL. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;384(9941):414-426.

RIVEIRO-BARCIELA M., BUTI M., HOMS M., CAMPOS-VARELA I., CANTARELL C., CRESPO M. ET AL. Cirrhosis, liver transplantation and HIV infection are risk factors associated with hepatitis E virus infection. *PLoS ONE*. 2014;9(7).

HOMS M., GIERSCH K., BLASI M., LUTGEHETMANN M., BUTI M., ESTEBAN R. ET AL. Relevance of a full-length genomic RNA standard and a thermal-shock step for optimal hepatitis delta virus quantification. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(9):3334-3338.

HOMS M., CABALLERO A., GREGORI J., TABERNERO D., QUER J., NIETO L. ET AL. Clinical application of estimating hepatitis b virus quasispecies complexity by massive sequencing: Correlation between natural evolution and on-treatment evolution. *PLoS ONE*. 2014;9(11).

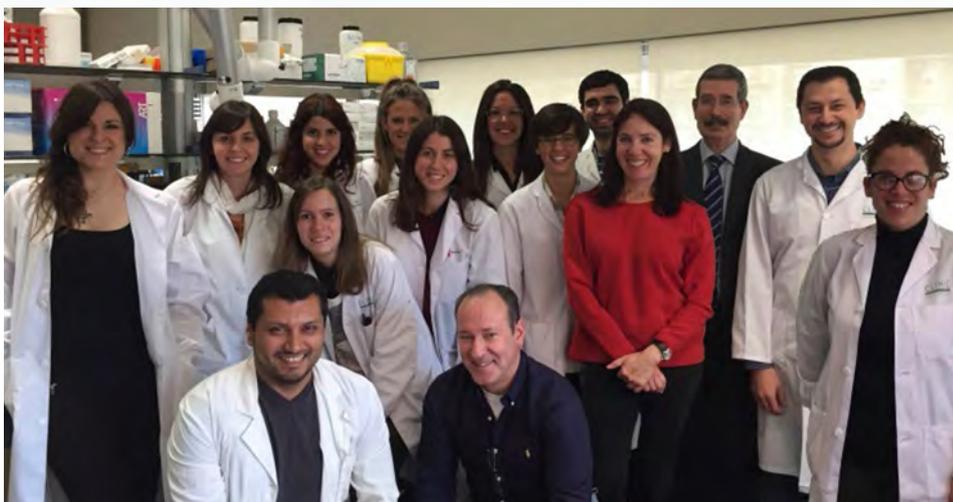
## G0035

Programa: Colestasis, Trastornos Metabólicos y Hepatotoxicidad

Investigador Principal: Fernández-Checa Torres, José Carlos



## Integrantes



CONTRATADOS: Baulies Domènech, Anna | Núñez Pozuelo, Susana | Zurita García, Esther.

ADSCRITOS: Caballería Rovira, Joan | García Ruiz, María del Carmen | Lluís Dúquez, José María | Ribas Serra, Vicente.

## Principales líneas de investigación

- Contribución del colesterol lisosomal, esfingolípidos y autofagia en esteatohepatitis y enfermedades lisosomales.
- Colesterol hepático como factor predictivo en el rechazo de trasplante hepático.
- Desarrollo de métodos de diagnóstico no invasivos para diagnóstico y pronóstico de enfermedades hepáticas inducidas por alcohol.
- Esfingolípidos y regulación del estrés oxidativo mitocondrial en la muerte celular.
- Mecanismos de daño hepatocelular en modelos de isquemia/reperfusión y su regulación basada en estrategias antioxidantes y antiinflamatorias.
- Papel del colesterol mitocondrial en envejecimiento y Alzheimer.
- Transportadores de glutatión mitocondrial y su implicación en hepatocarcinogénesis.

## Publicaciones científicas más relevantes

MAEHARA Y., FERNÁNDEZ-CHECA J.C.. Augmenter of liver regeneration links mitochondrial function to steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2015;148(2):285-288.

CABALLERIA J.. Is petoxifylline still an option in severe alcoholic hepatitis?. *Hepatology*. 2015;61(4):1425-1427.

BAULIES A., RIBAS V., NUNEZ S., TORRES S., ALARCON-VILA C., MARTÍNEZ L. ET AL. Lysosomal Cholesterol Accumulation Sensitizes to Acetaminophen Hepatotoxicity by Impairing Mitophagy. *Scientific Reports*. 2015;5.

MARTÍNEZ L., TORRES S., BAULIES A., ALARCON-VILA C., ELENA M., FABRIAS G. ET AL. Myristic acid potentiates palmitic acid-induced lipotoxicity and steatohepatitis associated with lipodystrophy by sustaining de novo ceramide synthesis. *Oncotarget*. 2015;6(39):41479-41496.

WIN S., THAN T.A., LE B.H.A., GARCÍA-RUIZ C., FERNÁNDEZ-CHECA J.C., KAPLOWITZ N.. Sab (Sh3bp5) dependence of JNK mediated inhibition of mitochondrial respiration in palmitic acid induced hepatocyte lipotoxicity. *Journal of Hepatology*. 2015;62(6):1367-1374.

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Contacto:** Instituto de Investigaciones Biomédicas. C/ Rossello 161, 6ª Planta. 08036 Barcelona

Teléfono: (+34) 93 363 83 00 · E.mail: [checa229@yahoo.com](mailto:checa229@yahoo.com) · Website: <http://www.iibb.csic.es>

## G0004

Programa: Hepatitis Virales

Investigador Principal: Fornes Bernhardt, Xavier



## Integrantes



**CONTRATADOS:** González Fernández de Córdoba, Patricia | Mingorance Pérez, Lidia | Pérez del Pulgar Gallart, Sofía.

**ADSCRITOS:** Costa Camps, Josep | Londoño Hurtado, María Carlota | Sánchez Tapias, José María.

## Principales líneas de investigación

- Eficacia de los nuevos antivirales contra el VHC y relevancia de las variantes de resistencia en el fallo al tratamiento.
- Impacto de la eliminación del VHC en la historia natural de la enfermedad.
- Historia natural de la hepatitis crónica C: desarrollo de modelos predictivos del riesgo de progresión a cirrosis.
- Evolución genética y dinámica de cuasiespecies del VHC durante el trasplante hepático por secuenciación masiva UDPS (Ultra-deep pyrosequencing).
- Estudio de la respuesta inmune innata en pacientes con hepatitis crónica C durante el tratamiento antiviral con fármacos de acción directa.
- Caracterización de factores virales y celulares implicados en la infección por el VHC utilizando modelos de cultivo celular in vitro.
- Epidemiología molecular y análisis filogenético de la hepatitis aguda C en pacientes coinfectados con el VIH.
- Influencia de los factores virológicos y del huésped en la historia natural y la respuesta al tratamiento en la hepatitis crónica B.
- Mecanismos moleculares y significación clínica de la persistencia del cccDNA en la infección por el VHB.
- Historia natural de la infección crónica por el VHB en portadores inactivos y en pacientes en zona gris.
- Validación de métodos diagnósticos no invasivos de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VHB.
- Epidemiología de la infección por el VHE.

## Publicaciones científicas más relevantes

CURRY MP, FORNS X, CHUNG RT, TERRAULT NA, BROWN R JR, FENKEL JM ET AL. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology*. 2015;148(1):100-107.e1.

LONDONO M.-C., PERELLO C., CABEZAS J., CANETE N., LENS S., MARINO Z. ET AL. The addition of a protease inhibitor increases the risk of infections in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2015;62(2):311-316.

PÉREZ-DEL-PULGAR S., GREGORI J., RODRÍGUEZ-FRÍAS F., GONZÁLEZ P., GARCÍA-CEHIC D., RAMÍREZ S. ET AL. Quasispecies dynamics in hepatitis C liver transplant recipients receiving grafts from hepatitis C virus infected donors. *Journal of General Virology*. 2015;96(12):3493-3498.

CHARLTON M, GANE E, MANNS MP, BROWN RS JR, CURRY MP, KWO PY ET AL. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2015;148(1):108-17.

FORNS X., GORDON S.C., ZUCKERMAN E., LAWITZ E., CALLEJA J.L., HOFER H. ET AL. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *Journal of Hepatology*. 2015;63(3):564-572.

## A destacar

- Participación y liderazgo de ensayos clínicos internacionales para la evaluación de la eficacia y seguridad de los nuevos antivirales de acción directa contra el VHC en poblaciones especiales de pacientes. En 2015 finalizó el primer estudio internacional que evaluaba el uso compasivo de sofosbuvir en pacientes trasplantados de hígado en situación de riesgo vital. Este estudio clave demuestra que erradicar el VHC tiene un impacto positivo en la historia natural de la cirrosis, permitiendo en algunos casos retirar al paciente de la lista de espera de trasplante hepático.
- El proyecto "Virological and immunological factors associated with HCV and HBV infection recurrence after treatment discontinuation" (Ref. GLD15/00274) dirigido por el Dr. Xavier Fornas ha resultado financiado en la 3ª Convocatoria de Proyectos de Investigación en VIH, Hepatitis y Hemato-Oncología, "Fellowship Programme" de GILEAD ESPAÑA y el Instituto de Salud Carlos III.
- Elaboración de guías clínicas: "EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation", "EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015" y "Guía per a la prevenció i el control de l'hepatitis C" (Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya).
- El Dr. Xavier Fornas ha sido galardonado con el premio Josep Trueta de Recerca Científica 2015 de la Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears ("L'Acadèmia") y el premio de Excel·lència Professional del COMB (Col·legi de Metges de Barcelona) por su trayectoria científica y por sus trabajos de alto impacto clínico y científico sobre el manejo y tratamiento de la hepatitis C.
- La Dra. Sofía Pérez del Pulgar ha realizado una estancia de 3 meses (Julio-Agosto-Septiembre 2015) en el laboratorio del Dr. Fabien Zoulim del Centre de Recherche en Cancérologie (CRCL), Lyon, Francia, gracias a la ayuda concedida por el CIBEREHD y a la Beca de Aprendizaje de Nuevas Tecnologías concedida por la AEEH.

**Institución:** Hospital Clínic de Barcelona

**Contacto:** Hospital Clínic de Barcelona · Villarroel, 170. 08036 Barcelona · E.mail: [xforns@clinic.ub.es](mailto:xforns@clinic.ub.es)

## G0041

Programa: Hipertensión Portal y Mecanismos de Transición a Cirrosis

Investigador Principal: Francés Guarinos, Rubén



## Integrantes

CONTRATADOS: Giménez Martínez, Paula | Gómez-Hurtado Cubillana, Isabel Ner.

ADSCRITOS: Bellot García, Pablo | González Navajas, José Manuel | Palazón Azorín, José María | Pascual Bartolomé, Sonia | Zapater Hernández, Pedro.

## Principales líneas de investigación

### LÍNEAS TRONCALES:

- Inmunobiología de la traslación bacteriana en la cirrosis.
- Respuesta inflamatoria y acción inmunomoduladora de fármacos antibióticos, inmunosupresores y biológicos.
- Recuperación de la homeostasis intestinal en la cirrosis mediante agentes probióticos.
- Implicación del inflammasoma en las complicaciones inflamatorias de la cirrosis.
- Participación del sistema nervioso autónomo en la regulación de fenómenos inflamatorios en cirrosis y hepatocarcinoma.

### INTERACCIONES:

- Traslocación bacteriana en EIIc y enfermedad metabólica.
- Inflamación y hepatocarcinoma.

## Publicaciones científicas más relevantes

MORATALLA A., CAPARROS E., JUANOLA O., PORTUNE K., PUIG-KROGER A., ESTRADA-CAPETILLO L. ET AL. Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT7765 induces an M2 anti-inflammatory transition in macrophages from patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2015.

JUANOLA O., MORATALLA A., GUTIERREZ A., SEMPERE L., ZAPATER P., GIMÉNEZ P. ET AL. Anti-TNF-alpha loss of response is associated with a decreased percentage of FoxP3+ T cells and a variant NOD2 genotype in patients with Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology*. 2015;50(7):758-768.

RAMIREZ-BOSCA A., NAVARRO-LÓPEZ V., MARTÍNEZ-ANDRES A., SUCH J., FRANCES R., DE LA PARTE J. ET AL. Identification of bacterial DNA in the peripheral blood of patients with active psoriasis. *JAMA Dermatology*. 2015;151(6):670-671.

MORATALLA A., GÓMEZ-HURTADO I., MOYA-PÉREZ A., ZAPATER P., PEIRO G., GONZÁLEZ-NAVAJAS J.M. ET AL. Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT7765 promotes a TLR2-dependent anti-inflammatory response in intestinal lymphocytes from mice with cirrhosis. *European Journal of Nutrition*. 2015.

GARCÍA-MARTÍNEZ I., FRANCES R., ZAPATER P., GIMÉNEZ P., GÓMEZ-HURTADO I., MORATALLA A. ET AL. Use of proton pump inhibitors decrease cellular oxidative burst in patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2015;30(1):147-154.

## A destacar

Durante 2015, el Grupo CIBEREHD en el Hospital General Universitario de Alicante ha llevado a cabo su labor investigadora principalmente dentro de los 4 proyectos nacionales y los proyectos intramurales que mantiene activos para estudiar distintos aspectos de la inmunobiología de la traslocación bacteriana en la cirrosis y mejorar la homeostasis intestinal como elemento central de control inflamatorio en estos pacientes. Entre los resultados más relevantes del Grupo en este último año se encuentran la caracterización de las células T reguladoras en el mecanismo de control inflamatorio por norfloxacino y de una cepa probiótica capaz de repolarizar los macrófagos de líquido ascítico a un estado antiinflamatorio en pacientes con cirrosis, la descripción del inflamasoma AIM2 como un mediador de la respuesta inflamatoria estéril en líquido ascítico de pacientes con cirrosis descompensada, o la identificación de la traslocación de ADN bacteriano como un marcador de recaída a corto plazo en pacientes con enfermedad de Crohn.

El Grupo ha realizado un esfuerzo importante en su actividad de formación de nuevos investigadores, obteniendo tres nuevos contratos predoctorales de distintas agencias financiadoras y aumentando su masa crítica para ampliar las líneas de trabajo. Finalmente, la creación de nuevas colaboraciones y la consolidación de las existentes, tanto con otros grupos de CIBEREHD como con grupos internacionales, ha constituido también una parte importante de la labor investigadora cooperativa del Grupo.

**Institución:** Fundación para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO)

**Contacto:** Hospital Gral. Universitario de Alicante. Avda. Pintor Baeza, 12 · Edif. Gris 6º Planta. 03010 Alicante

# G0048

Programa: Hepatitis Virales

Investigador Principal: García Buey, Luisa



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Alonso Martín, M Jesús | Sanz Cameno, Paloma.

**ADSCRITOS:** Gondar Sousa, Virginia | López Rodríguez, Rosario | Majano Rodríguez, Pedro Lorenzo | Moreno Monteagudo, José Andrés | Moreno Otero, Ricardo | Muñoz Calleja, Cecilia.

## Principales líneas de investigación

- Angiogénesis en enfermedades hepáticas crónicas.
- Fibrosis hepática en enfermedades crónicas del hígado.
- Determinantes virales y celulares en la infección del virus de la Hepatitis C.
- Proteína X del virus de la Hepatitis B en carcinoma hepatocelular.
- Identificación de biomarcadores de progresión de enfermedades crónicas del hígado.

## Publicaciones científicas más relevantes

QUER J., GREGORI J., RODRÍGUEZ-FRIAS F., BUTI M., MADEJON A., PÉREZ-DEL-PULGAR S. ET AL. High-resolution hepatitis C virus subtyping using NS5B deep sequencing and phylogeny, an alternative to current methods. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(1):219-226.

SARRAZIN C., DIERYNCK I., CLOHERTY G., GHYS A., JANSSEN K., LUO D ET AL. An OPTIMIZE Study Retrospective Analysis for the Management of Telaprevir-Treated HCV Patients Using the Abbott RealTime HCV RNA Assay. *Journal of clinical microbiology*. 2015.

AMPUERO J., DEL CAMPO J.A., ROJAS L., GARCÍA-LOZANO R.J., BUTI M., SOLA R. ET AL. Fine-mapping butyrophilin family genes revealed several polymorphisms influencing viral genotype selection in hepatitis C infection. *Genes and Immunity*. 2015;16(5):297-300.

BENEDICTO I., GONDAR V., MOLINA-JIMÉNEZ F., GARCÍA-BUEY L., LÓPEZ-CABRERA M., GASTAMINZA P. ET AL. Clathrin mediates infectious hepatitis C virus particle egress. *Journal of Virology*. 2015;89(8):4180-4190.

STRIPPOLI R., LOUREIRO J., MORENO V., BENEDICTO I., PÉREZ LOZANO M.L., BARREIRO O. ET AL. Caveolin-1 deficiency induces a MEK-ERK1/2-Snail-1-dependent epithelial-mesenchymal transition and fibrosis during peritoneal dialysis. *EMBO Molecular Medicine*. 2015;7(1):102-123.

## A destacar

Nuestro grupo de investigación se centra especialmente en la identificación de biomarcadores no invasivos de progresión de enfermedades crónicas del hígado (ECH) a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). También estamos interesados en investigar cómo el virus de la hepatitis C (VHC) interactúa con las células diana y el papel de los factores celulares implicados en las diferentes etapas del ciclo vital del virus.

Observamos que los niveles periféricos de angiopoyetinas correlacionaban significativamente con la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C (HCC) y caracterizamos el significado de ciertas variantes genéticas en relación a la progresión de la fibrosis (patentes ES2422874 y ES2423154).

Además, describimos que la expansión de los monocitos proangiogénicos e inmunosupresores TIE2-positivos (TEMs) en la sangre periférica de pacientes con HCC podría interferir la respuesta inmune y promover el daño hepático. La expresión de Tie2 en la superficie de este subtipo de monocitos puede servir de "etiqueta" para la monitorización no

invasiva de la progresión de las ECH. Asimismo, la comprensión de la regulación de los TEMs puede dar lugar a importantes avances terapéuticos. En base a estas evidencias, nos hemos centrado en abordar el papel conjunto de los anteriores factores angiogénicos (humorales, celulares y genéticos) como biopsia líquida para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las EHC a HCC.

Recientemente determinamos que la salida del VHC es un proceso dependiente de clatrina y estamos estudiando: 1) factores celulares implicados en la entrada del VHC en cultivos altamente polarizados; 2) el papel de las apolipoproteínas en la diseminación del VHC; 3) cambios en el proteoma de los hepatocitos infectados; 4) terapias basadas en dendrímeros.

Estos estudios pueden proporcionar nuevas perspectivas para la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la patogénesis de las EHC y ayudar a identificar nuevas dianas moleculares que mejoren su manejo clínico.

## G0023

Programa: Oncología Gastrointestinal y Hepática

Investigador Principal: García Marín, José Juan



## Integrantes



CONTRATADOS: Briz Sánchez, Óscar | Lozano Esteban, Elisa

ADSCRITOS: González San Martín, Francisco | Herráez Aguilar, Elisa | Jiménez Vicente, Felipe Alfonso | Monte Río, María Jesús | Pérez García, María José | Rodríguez Macías, Rocío Isabel | Rodríguez Romero, Marta | Serrano García, María Ángeles.

## Principales líneas de investigación

- Mecanismos de quimiorresistencia en cáncer hepático y gastrointestinal.
- Proteínas ABC: Su papel en la resistencia a la quimioterapia.
- Biotecnología aplicada a la superación de la quimiorresistencia tumoral.
- Vectorización de fármacos mediante transportadores de membrana.
- Función del receptor nuclear FXR en quimioprotección y quimiorresistencia.
- Hepatocarcinogénesis y colangiocarcinogénesis.
- Ácidos biliares en fisiología, patología y farmacología. Colestasis.

## Publicaciones científicas más relevantes

LOZANO E., MONTE M.J., BRIZ O., HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ A., BANALES J.M., MARIN J.J.G. ET AL. Enhanced antitumour drug delivery to cholangiocarcinoma through the apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT). *Journal of Controlled Release*. 2015;216:93-102.

ESTIU M.C., MONTE M.J., RIVAS L., MOIRON M., GÓMEZ-RODRÍGUEZ L., RODRÍGUEZ-BRAVO T. ET AL. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on the altered progesterone and bile acid homeostasis in the mother-placenta-foetus trio during cholestasis of pregnancy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;79(2):316-329.

MUNOZ-GARRIDO P., MARIN J.J.G., PERUGORRIA M.J., URRIBARRI A.D., ERICE O., SAEZ E. ET AL. Ursodeoxycholic acid inhibits hepatic cystogenesis in experimental models of polycystic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2015;63(4):952-961.

MARIN J.J.G., HOUWEN R.H.J.. Treatment of paediatric cholestasis due to canalicular transport defects: Yet another step forward. *Gut*. 2015;64(1):6-8.

MASCARAQUE C., LÓPEZ-POSADAS R., MONTE M.J., ROMERO-CALVO I., DADDAOUA A., GONZÁLEZ M. ET AL. The small intestinal mucosa acts as a rutin reservoir to extend flavonoid anti-inflammatory activity in experimental ileitis and colitis. *Journal of Functional Foods*. 2015;13:117-125.

## A destacar

Durante 2015 el grupo de investigación en Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM) ha mantenido la colaboración con otros miembros del CIBEREHD, como los doctores Bujanda y Bañales (San Sebastián), Prieto, Ávila y Sangro (Pamplona), Mato y Martínez-Chantal (Bilbao), Muntané (Sevilla) y Sánchez de Medina y Martínez Augustín (Granada). Así mismo, se ha potenciado la colaboración con grupos de Alemania, Italia, Holanda, Noruega y UK que ha incluido el intercambio de investigadores y la participación en una solicitud de financiación a la EASL y la fundación de una red europea de investigación, en la que el HEVEFARM juega un papel importante en el estudio de la quimiorresistencia del colangiocarcinoma. En este ámbito, el HEVEFARM ha caracterizado el valor diagnóstico y la utilidad como diana molecular en el colangiocarcinoma del transportador de ácidos biliares ASBT, lo que ha permitido presentar una solicitud de patente española sobre la "utilización de la proteína ASBT como marcador tumoral de

colangiocarcinoma". Por otra parte, se han investigado los mecanismos genéticos y epigenéticos responsables de la falta de expresión del gen SLC22A1 asociados a la falta de sensibilidad del carcinoma hepatocelular al sorafenib. También se ha avanzado en el desarrollo de estrategias biotecnológicas para superar la resistencia del carcinoma hepatocelular y el colangiocarcinoma a la quimioterapia. Para potenciar esta línea se han incorporado dos nuevos investigadores financiados con becas FPU. Además, se ha invertido un esfuerzo importante en el estudio del efecto del tratamiento con glucocorticoides sobre la comunicación entre el intestino y el hígado a través de la señalización enterohepática mediada por el binomio FXR/FGF19. En el ámbito educativo, el HEVEFARM ha recibido estancias (>6 meses) de investigadores de las Universidades de Barcelona, Groningen y Roma, además de coordinar un Programa de Doctorado y un Máster Universitario sobre Fisiopatología y Farmacología Celular y Molecular.

## G0083

Programa: Hepatitis Virales

Investigador Principal: García-Samaniego Rey, Javier



## Integrantes



CONTRATADOS: Gil García, Ana Isabel | Madejón Seiz, Antonio.

ADSCRITOS: Martín Carbonero, Luz | Romero Portales, Miriam | Sheldon, Julie Ann.

## Principales líneas de investigación

- Análisis del papel de las modificaciones epigenéticas inducidas por la infección con virus B y C de la hepatitis en la evolución de la enfermedad hepática.
- Estudio de los factores predictores de la respuesta al tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa.
- Estudio de factores predictores de evolución de fibrosis y hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis crónica C.
- Desarrollo de sistemas de cuantificación y genotipado del virus de la hepatitis C en punto de diagnóstico.
- Estudio de factores genéticos y epigenéticos de riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis crónica B no tratados.
- Optimización de manejo y tratamiento de pacientes con hepatitis crónica viral coinfectados con VIH.

## Publicaciones científicas más relevantes

MADEJON A., SHELDON J., FRANCISCO-RECUERO I., PERALES C., DOMINGUEZ-BEATO M., LASA M. ET AL. Hepatitis C virus-mediated Aurora B kinase inhibition modulates inflammatory pathway and viral infectivity. *Journal of Hepatology*. 2015;63(2):312-319.

QUER J., GREGORI J., RODRÍGUEZ-FRIAS F., BUTI M., MADEJON A., PÉREZ-DEL-PULGAR S. ET AL. High-resolution hepatitis C virus subtyping using NS5B deep sequencing and phylogeny, an alternative to current methods. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(1):219-226.

ROMERO-GÓMEZ M., TURNES J., AMPUERO J., OYAGUEZ I., CUENCA B., GONZÁLEZ-GARCÍA J. ET AL. Prediction of week 4 virological response in hepatitis C for making decision on triple therapy: The optim study. *PLoS ONE*. 2015;10(3).

AMPUERO J., DEL CAMPO J.A., ROJAS L., GARCÍA-LOZANO R.J., BUTI M., SOLA R. ET AL. Fine-mapping butyrophilin family genes revealed several polymorphisms influencing viral genotype selection in hepatitis C infection. *Genes and Immunity*. 2015;16(5):297-300.

BUTI M., MORILLAS R.M., PÉREZ J., PRIETO M., SOLA R., PALAU A. ET AL. Entecavir has high efficacy and safety in white patients with chronic hepatitis B and comorbidities. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;27(1):46-54.

## A destacar

**PROYECTOS.** Durante el año 2015 el grupo ha continuado el desarrollo del proyecto de investigación titulado "Identificación, en plasma y CMSPs, de variantes de resistencia a tratamiento con telaprevir ó boceprevir frente al VHC mediante cold-PCR. Uso en monitorización de respuesta a tratamiento, financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI12/02146). Asimismo, se ha iniciado un proyecto financiado por la empresa ARCIS encaminado al desarrollo de sistemas simplificados de identificación de mutaciones puntuales en genoma humano y viral, titulado "Development of a detection system of the IL28B single nucleotide polymorphism (rs12979860) coupled to a simplified method of DNA extraction".

**RESULTADOS.** Se ha confirmado, en el desarrollo de un proyecto de colaboración con un grupo del CIBEREHD y con un laboratorio de la Facultad de Medicina del la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), la capacidad del VHC de inducir modificaciones epigenéticas en la célula huésped. En base a estos

resultados se ha iniciado un proyecto para analizar el efecto que la variabilidad de los genes implicados en dichas modificaciones puedan tener sobre la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C. Asimismo, y centrado en la investigación de la hepatitis crónica B, se ha confirmado que un porcentaje significativo de pacientes clasificados en la denominada "zona gris" de tratamiento son portadores de cepas de VHB que presentan mutaciones en su genoma asociadas a alto riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma (HCC). Estos datos sugieren la posibilidad de identificar subgrupos de pacientes que requieren un seguimiento especial.

**ACTIVIDADES FORMATIVAS.** El grupo ha organizado unas jornadas de formación internacionales tituladas "Hepatitis C en el año 2015", celebradas el día 5 de Febrero en el Hospital Universitario La Paz (HULP) y en las instalaciones del Instituto de Investigación del Hospital, y financiadas por el grupo editorial ACINDES.

## G0007

Programa: Hipertensión Portal y Mecanismos de Transición a Cirrosis

Investigador Principal: Genesca Ferrer, Joan



## Integrantes



CONTRATADOS: García Lezana, Teresa | Raurell Saborit, Imma.

ADSCRITOS: Agustín Recio, Salvador | Jacas Escarcelle, Carlos | Martell Pérez Alcalde, María | Mínguez Rosique, Beatriz | Vargas Blasco, Víctor.

## Principales líneas de investigación

- Encefalopatía hepática e hipertensión portal: patogénesis, diagnóstico y tratamiento.
- Modelos experimentales de encefalopatía hepática e hipertensión portal.
- Evaluación preclínica de nuevos tratamientos para las complicaciones de la cirrosis.

## Publicaciones científicas más relevantes

RODRÍGUEZ S., RAURELL I., EZKURDIA N., AUGUSTIN S., ESTEBAN R., GENESCA J. ET AL. The renal effects of droxidopa are maintained in propranolol treated cirrhotic rats. *Liver International*. 2015;35(2):326-334.

CHAVARRIA L., CORDOBA J.. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2015;5(S1):S69-S74.

CERINI F., GONZÁLEZ J.M., TORRES F., PUENTE A., CASAS M., VINAIXA C. ET AL. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multi-center study. *Hepatology*. 2015;62(2):575-583.

AMPUERO J., SIMON M., MONTOLIU C., JOVER R., SERRA M.A., CORDOBA J. ET AL. Minimal Hepatic Encephalopathy and Critical Flicker Frequency Are Associated with Survival of Patients with Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1483-1489.

GUSTOT T., FERNÁNDEZ J., GARCÍA E., MORANDO F., CARACENI P., ALESSANDRIA C. ET AL. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015;62(1):243-252.

## A destacar

Durante 2015 hemos continuado con un elevado número de proyectos de investigación colaborativos con otros grupos CIBER y con grupos internacionales, que han dado lugar a publicaciones de elevado

impacto. Cabe destacar que el grupo ha participado con una ponencia en la *Reunión Internacional de Consenso Baveno VI*.

## G0020

Programa: Hipertensión Portal y Mecanismos de Transición a Cirrosis

Investigador Principal: Ginès Gibert, Pere



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Fernández Varo, Guillermo | Pavesi, Marco | Ribera Sabaté, Jordi | Titos Rodríguez, Esther.

**ADSCRITOS:** Bataller Arberola, Ramon | Casals Mercadal, Gregori | Claria Enrich, Joan | Coll Loperena, Mar | Fernández Gómez, Javier | Graupera García Mila, Isabel | Guevara Montserrat, Mónica | Jiménez Povedano, Wladimiro | Marfa Bruix, Santiago | Morales Ruiz, Manuel | Poblet, Roser | Rodrigo Torres, Daniel | Sancho Bru, Pau | Sola Verges, Elsa | Van Berckel, Nicola.

## Principales líneas de investigación

- Función fisiopatológica de la célula endotelial en las enfermedades hepáticas.
- Caracterización de mediadores lipídicos de inflamación derivados de las células de Kupffer.
- Mecanismos de resolución de la inflamación en la enfermedad hepática crónica.
- Investigaciones traslacionales con muestras hepáticas de pacientes con hepatopatía crónica para estudios de expresión génica.
- Estudios en modelos experimentales de lesión hepática y en ratones modificados genéticamente.
- Patogenia, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia hepática aguda en pacientes con cirrosis hepática.
- Estudio de la fisiopatología y tratamiento de las complicaciones de la función renal en pacientes con cirrosis.
- Estudio de la fisiopatología de la encefalopatía hepática en modelos animales y en clínica humana.
- Estudio de infecciones bacterianas en enfermedades hepáticas.

## Publicaciones científicas más relevantes

ELIA C., GRAUPERA I., BARRETO R., SOLA E., MOREIRA R., HUELIN P. ET AL. Severe acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis: A case-control study. *Journal of Hepatology*. 2015;63(3):593-600.

ANGELI P., GINÈS P., WONG F., BERNARDI M., BOYER T.D., GERBES A. ET AL. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;64(4):531-537.

LÓPEZ-VICARIO C., ALCARAZ-QUILES J., GARCÍA-ALONSO V., RIUS B., HWANG S.H., TITOS E. ET AL. Inhibition of soluble

epoxide hydrolase modulates inflammation and autophagy in obese adipose tissue and liver: Role for omega-3 epoxides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(2):536-541.

PAUTA M., ROTLLAN N., FERNÁNDEZ-HERNANDO A., LANGHI C., RIBERA J., LU M. ET AL. Akt-mediated foxo1 inhibition is required for liver regeneration. *Hepatology*. 2015.

PAUTA M., RIBERA J., MELGAR-LESMESES P., CASALS G., RODRÍGUEZ-VITA J., REICHENBACH V. ET AL. Overexpression of angiotensin-2 in rats and patients with liver fibrosis. Therapeutic consequences of its inhibition. *Liver International*. 2015;35(4):1383-1392.

## A destacar

Se ha centrado en los estudios básicos y traslacionales dirigidos a estudiar la fisiopatología de Acute-on-chronic Liver failure (ACLF) del EASL-CLIF Consortium.

Nuevos estudios de biomarcadores para definir la evolución y pronóstico de los pacientes con cirrosis. Ha continuado con los estudios de Acute Kidney Injury (AKI), ha completado y evaluado la evolución de pacientes con HRS en lista de espera de trasplante. Nuevos estudios para caracterizar la clasificación más detallada están en proceso.

Descrito el papel del receptor de quimiocinas CCR6 y de la quinasa p90RSK en Hepatitis Alcohólica.

Descrito el perfil de MICRORNAs de las células estrelladas activadas.

Línea de investigación centrada en los mecanismos de resolución de la inflamación en la enfermedad hepática crónica. Estudios recientes han demostrado el potencial terapéutico de la inhibición de la enzima epóxido hidrolasa soluble en la esteatohepatitis no alcohólica. La inhibición de esta enzima estabiliza los niveles tisulares de los epóxidos derivados de los ácidos grasos omega-3. Estos mediadores lipídicos atenúan el estrés de retículo endoplasmático y regulan los procesos de autofagia en los tejidos sensibles a la insulina, especialmente en el hígado, contrarrestando las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.

## G0086

Programa: Hepatitis Virales

Investigador Principal: Gómez Castilla, Jordi



## Integrantes

CONTRATADOS: Ariza Mateos, M. Ascensión.

ADSCRITOS: Briones Llorente, Carlos | Domingo Solans, Esteban | García Sacristán, Ana.

## Principales líneas de investigación

Las líneas de investigación del grupo del Dr. Jordi Gómez, se han centrado en: (1) caracterización de la estructura del mRNA del Interferon Alfa 5, de expresión específica en el hígado humano, y su parecido mimético a la estructura molecular del RNA del virus de la hepatitis C (HCV); (2) la estructura del la región 5' del RNA del HCV en presencia o ausencia del miR-122, (3) en colaboración con los grupos del Dr. Esteban Domingo (CBM –SO), y Juan Ignacio Esteban (Vall d'Hebron) el efecto de la variabilidad en el reconocimiento in vitro de los motivos estructurales del RNA de HCV por factores de reconocimiento estereoespecíficos, y, en cultivo del efecto mutagénico de la ribavirina en la tasa de mutación de la región 5' del RNA de HCV y su efecto en viabilidad viral, y; 4) en colaboración con el grupo de Carlos Briones, como se describe más abajo.

En el grupo del Dr. Carlos Briones en el Centro de Astrobiología (CSIC-INTA), durante 2013 se ha continuado investigado sobre diversos aspectos relacionados con las relaciones estructura/función en el RNA genómico del virus de la hepatitis C. Así, se

ha logrado profundizar en la caracterización estructural de la interacción entre los extremos 5' y 3' del genoma de HCV, publicado en versión on-line en septiembre de 2013, y en papel en enero de 2014 [1]. En paralelo, durante 2013 se ha completado un estudio en colaboración con el Dr. Jordi Gómez (IP-BLN, CSIC), en el que gracias al empleo combinado de microscopía de fuerza atómica (AFM) y técnicas de biología molecular, hemos descrito un cambio conformacional dependiente de magnesio que se produce en el sitio de entrada interna del ribosoma (IRES) de HCV [2].

En el laboratorio del Dr. Esteban Domingo el interés principal es entender como la dinámica de cuasiespecies permite la adaptación de virus ARN a ambientes cambiantes, así como explorar tratamientos antivíricos que contrarresten la capacidad adaptativa de los virus.

Con el objetivo de aplicar nuestras conclusiones con sistemas modelo en cultivos celulares a la mejora de los tratamientos antivirales.

## Publicaciones científicas más relevantes

PERALES C., MORENO E., DOMINGO E.. Clonality and intracellular polyploidy in virus evolution and pathogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(29):8887-8892.

GARCÍA-SACRISTAN A., MORENO M., ARIZA-MATEOS A., LÓPEZ-CAMACHO E., JAUDENES R.M., VAZQUEZ L. ET AL. A magnesium-induced RNA conformational switch at the internal ribosome entry site of hepatitis C virus genome visualized by atomic force microscopy. *Nucleic Acids Research*. 2015;43(1):565-580.

DÍAZ-TOLEDANO R., GÓMEZ J.. Messenger RNAs bearing tRNA-like features exemplified by interferon alfa 5 mRNA. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015;72(19):3747-3768.

MADEJON A., SHELDON J., FRANCISCO-RECUERO I., PERALES C., DOMINGUEZ-BEATO M., LASA M. ET AL. Hepatitis C virus-mediated Aurora B kinase inhibition modulates inflammatory pathway and viral infectivity. *Journal of Hepatology*. 2015;63(2):312-319.

DELGADO S., MORAN F., MORA A., MERELO J.J., BRIONES C.. A novel representation of genomic sequences for taxonomic clustering and visualization by means of self-organizing maps. *Bioinformatics*. 2015;31(5):736-744.

## A destacar

El grupo continúa siendo financiado por dos proyectos del Plan Nacional y uno de Excelencia de la Junta de Andalucía.

Durante el año 2015 y las primeras semanas de 2016 se han leído 3 tesis doctorales.

- Es una evaluación del impacto de la recombinación para la adaptabilidad, la patogénesis y la evolución de virus altamente variables. Se distingue entre la recombinación con significado biológico de la recombinación inconsecuente.
- El artículo describe el uso de la Microscopía de Fuerza Atómica (AFM) para visualizar por primera vez la estructura del IRES del HCV en distintos contextos de secuencia y condiciones iónicas. Se describe un cambio en la estructura del RNA inducida por Magnesio.
- Se describe una estructura parecida al tRNA, en la región codificante del RNA mensajero del Inte-

feron alfa 5 que es el subtipo hepático. Esta estructura es muy similar a la que se da alrededor del AUG del inicio de la traducción del RNA del virus de la hepatitis C. Se abre una puerta para el estudio de la capacidad del virus de evadir la respuesta inmune del huésped y establecer una infección crónica.

- Se describen los factores epigenéticos que influyen en la infección por el virus de la hepatitis C. En este estudio se muestra que hay una disminución de la actividad Aurora Kinasa, que puede jugar un papel importante en la vía inflamatoria durante los primeros pasos de la infección y permitir la infección viral.
- Se presenta un método nuevo, para clasificar los datos de secuencias genómicas. Que posiblemente encuentre aplicación tanto en el área de la virología, como en la genómica.

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Contacto:** Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud Avda. del Conocimiento, S/N. 18100 Granada · Teléfono: 958 181 647

## G0013

Programa: Colestasis, Trastornos Metabólicos y Hepatotoxicidad

Investigador Principal: González Gallego, Javier



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Crespo Gómez, Irene | García Mediavilla, M. Victoria.

**ADSCRITOS:** Jorquera Plaza, Francisco | Mauriz Gutiérrez, José Luis | Olcoz Goñi, José Luis | Sánchez Campos, Sonia | Tuñón González, María Jesús.

## Principales líneas de investigación

- Desarrollo y validación de modelos experimentales de patologías hepáticas y digestivas.
- Papel del estrés oxidativo y la inflamación en enfermedades hepáticas y digestivas.
- Mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de esteatosis en enfermedades crónicas hepáticas.

## Publicaciones científicas más relevantes

ORDONEZ R., FERNÁNDEZ A., PRIETO-DOMINGUEZ N., MARTÍNEZ L., GARCÍA-RUIZ C., FERNÁNDEZ-CHECA J.C. ET AL. Ceramide metabolism regulates autophagy and apoptotic cell death induced by melatonin in liver cancer cells. *Journal of Pineal Research*. 2015;59(2):178-189.

PISONERO-VAQUERO S., MARTÍNEZ-FERRERAS A., GARCÍA-MEDIAVILLA M.V., MARTÍNEZ-FLOREZ S., FERNÁNDEZ A., BENET M. ET AL. Quercetin ameliorates dysregulation of lipid metabolism genes via the PI3K/AKT pathway in a diet-induced mouse model of nonalcoholic fatty liver disease. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2015;59(5):879-893.

SAN-MIGUEL B., CRESPO I., SÁNCHEZ D.I., GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ B., ORTIZ DE URBINA J.J., TUNON M.J. ET AL. Melatonin inhibits autophagy and endoplasmic reticulum stress in mice with carbon tetrachloride-induced fibrosis. *Journal of Pineal Research*. 2015;59(2):151-162.

BENET M., GUZMAN C., PISONERO-VAQUERO S., GARCÍA-MEDIAVILLA M.V., SÁNCHEZ-CAMPOS S., MARTÍNEZ-CHANTAR M.L. ET AL. Repression of the nuclear receptor small heterodimer partner by steatotic drugs and in advanced nonalcoholic fatty liver disease. *Molecular Pharmacology*. 2015;87(4):582-594.

CRESPO I., SAN-MIGUEL B., FERNÁNDEZ A., ORTIZ DE URBINA J., GONZÁLEZ-GALLEGO J., TUNON M.J.. Melatonin limits the expression of profibrogenic genes and ameliorates the progression of hepatic fibrosis in mice. *Translational Research*. 2015;165(2):346-357.

## A destacar

El grupo ha publicado 13 artículos en revistas indexadas (6 en colaboración con otros grupos del CIBEREHD), de los que 10 son de primer cuartil y de ellos 6 de primer decil, con un impacto acumulado de 71,7.

Entre los 7 proyectos de investigación competitivos en vigor cabe destacar los relacionados con el efecto del tratamiento mediante quercetina y del trasplante de microbiota intestinal en modelos experimentales de hígado graso no alcohólico (financiación del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de la Junta de Castilla y León), el papel terapéutico de la melatonina sobre los mecanismos de la fibrosis hepática (Junta de Castilla y León y AECC), y la evaluación de la actividad inmunomoduladora de compuestos bioactivos presentes en hongos comestibles (Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica).

En lo referente a la traslación de resultados a la práctica clínica hemos participado en 3 ensayos clínicos relacionados con la adherencia en triple terapia y la utilización de telaprevir, boceprevir, ABT-493 y ABT-530 en el tratamiento de la infección crónica por VHC GT1.

En el ámbito formativo se ha dirigido una tesis doctoral relacionada con los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de la esteatohepatitis no alcohólica en un modelo nutricional de ratón.

Durante este periodo se ha colaborado con los siguientes grupos del CIBEREHD: Programa 1 (José V Castell, José C Fernández-Checa, José María Mato, Marina Berenguer, Ramón Planas, Raúl Andrade), Programa 3 (Manuel Romero, Javier Salmerón, Rafael Esteban), Programa 4 (Bruno Sangro, Pascual Parrilla). Asimismo, se ha continuado una colaboración existente con el grupo de Laura Lechuga perteneciente al CIBER-BBN. Por último, se han desarrollado colaboraciones internacionales con: University of Texas Health Science Center (USA), University Medical Center Groningen (Holanda) y Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brasil).

## G0030

Programa: Hipertensión Portal y Mecanismos de Transición a Cirrosis

Investigador Principal: Guarner Aguilar, Carlos



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Ardevol Ribalta, Alba | Sánchez Ardid, Elisabet.

**ADSCRITOS:** Poca Sans, María | Román Abal, Eva M<sup>a</sup> | Soriano Pastor, Germán | Torras Colell, Javier | Villanueva Sánchez, Candido.

## Principales líneas de investigación

### INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL:

- Modelo experimental de rata con cirrosis y ascitis.
- Mecanismos y prevención de la translocación bacteriana en ratas con cirrosis.
- Modelo experimental de peritonitis bacteriana espontánea e inducida: fisiopatología y tratamiento.

### INVESTIGACIÓN CLÍNICA:

- Fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones bacterianas, la ascitis y el síndrome hepatorenal en la cirrosis.
- Diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática en la cirrosis.
- Fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y prevención de la hemorragia digestiva por hipertensión portal de origen no varicoso.

## Publicaciones científicas más relevantes

GRAUPERA I, PAVEL O, HERNÁNDEZ-GEA V, ARDEVOL A, WEBB S, URGELL E ET AL. Relative adrenal insufficiency in severe acute variceal and non-variceal bleeding: influence on outcomes. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015.

SÁNCHEZ E, NIETO JC, BOULLOSA A, VIDAL S, SANCHO FJ, ROSSI G ET AL. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(3):735-45.

ESCORSELL À, PAVEL O, CÁRDENAS A, MORILLAS R, LLOP E, VILLANUEVA C ET AL. Esophageal balloon tamponade Vs esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter RCT. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2015.

Nieto J.C., Sánchez E., Romero C., Roman E., Poca M., Guarner C. et al. Impaired innate immune response of leukocytes from ascitic fluid of patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2015;98(5):819-825.

GÓMEZ-ANSON B., ROMAN E., DE BOBADILLA R.F., PIRES-ENCUESTRA P., DIAZ-MANERA J., NUEZ F. ET AL. Alterations in cerebral white matter and neuropsychology in patients with cirrhosis and falls. *PLoS ONE*. 2015;10(3).

## A destacar

El grupo de Investigación de Complicaciones de la cirrosis del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona tiene dos líneas fundamentales. El Dr. Germán Soriano dirige la línea de complicaciones de la cirrosis, especialmente ascitis y función renal, infecciones bacterianas, encefalopatía hepática y calidad de vida. En esta línea se han llevado a cabo trabajos clínicos y experimentales algunos ya publicados y otros en curso. Se está colaborando especialmente con el Servicio de Inmunología de nuestro hospital y el Grupo de Investigación del Dr. F. Guarner del Hospital de Valle Hebrón, evaluando el efecto de probióticos sobre la barrera intestinal y la microbiota, inicialmente en un modelo experimental en cirrosis y actualmente en pacientes con cirrosis. Tenemos dos proyectos de investigación conjuntos nacionales y otros dos privados. Se trabaja con otros grupos del CIBEREHD y especialmente con el Consortium del CLIF. Elisabet Sánchez, contratada del CIBEREHD por nuestro grupo, ha leído la tesis doctoral sobre "Modelos experimentales de peritonitis bacteriana inducida en ratas con cirrosis y nuevas estrategias terapéuticas", obteniendo la máxima calificación de "Sobresaliente cum laude".

La otra línea del grupo dirigida por el Dr. Villanueva está dedicada al estudio y manejo de la hipertensión portal. Esta línea de investigación de nuestro grupo es esencialmente clínica. El Dr. Villanueva y sus colaboradores han seguido su investigación propia y en colaboración con los grupos de este campo como el H. Clínico, H. Gregorio Marañón, Valle de Hebrón, Puerta de Hierro etc. La producción científica ha sido considerable, especialmente como grupo y disponen de proyectos de investigación financiados. Continúa la colaboración con el grupo de trabajo de Baveno.

El Dr. X. Torras de nuestro grupo además dirige una línea de investigación en hepatitis virales, habiendo obtenido varias publicaciones colaborativas.

También se han obtenido resultados en forma de proyectos financiados y artículos en otras líneas de investigación que pertenecen a otras áreas del CIBEREHD, como inflamación y endoscopia.

**Institución:** Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Contacto:** Hospital de la Santa Creu i Sant Pau · St. Antoni M<sup>a</sup> Claret, 167. 08025 Barcelona

Teléfono: 93 553 79 94 · E.mail: [cguarner@santpau.cat](mailto:cguarner@santpau.cat) · Websites: [www.iibsantpau.cat/portal/ca/iib/112579](http://www.iibsantpau.cat/portal/ca/iib/112579)

<http://www.ciberehd.org/grupos/grupo-de-investigacion?id=16105>

## G0062

Programa: Inflamación Gastrointestinal y Motilidad

Investigador Principal: Guarner Aguilar, Francisco



## Integrantes



CONTRATADOS: Varela Castro, Encarnación.

ADSCRITOS: Antolín Mate, María | Borrueal Sainz, Natalia | Casellas Jorda, Francisco | Manichanh, Chaysavanh | Molero Richard, Francesc Xavier | Vilaseca Momplet, Jaime.

## Principales líneas de investigación

- Análisis de Comunidades Microbianas complejas por secuenciación masiva y bioinformática.
- Interacciones microbianas con el sistema inmunitario de las mucosas.
- Calidad de vida en enfermedades crónicas del aparato digestivo.
- Epidemiología de la pancreatitis crónica: factores genéticos y ambientales.
- Modelos experimentales de cáncer de páncreas.

## Publicaciones científicas más relevantes

MANICHANH C., ECK A., VARELA E., ROCA J., CLEMENTE J.C., GONZÁLEZ A. ET AL. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: Effect of diet. *Gut*. 2014;63(3):401-408.

HILL C., GUARNER F., REID G., GIBSON G.R., MERENSTEIN D.J., POT B. ET AL. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2014;11(8):506-514.

LI J., WANG J., JIA H., CAI X., ZHONG H., FENG Q. ET AL. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature Biotechnology*. 2014;32(8):834-841.

NIELSEN H.B., ALMEIDA M., JUNCKER A.S., RASMUSSEN S., LI J., SUNAGAWA S. ET AL. Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nature Biotechnology*. 2014;32(8):822-828.

CENDROWSKI J., SÁNCHEZ-AREVALO LOBO V.J., SENDLER M., SALAS A., KUHN J.-P., MOLERO X. ET AL. Mnk1 is a novel acinar cell-specific kinase required for exocrine pancreatic secretion and response to pancreatitis in mice. *Gut*. 2014.

**Institución:** Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)

**Contacto:** Hospital Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

E.mail: [fguarner@vhebron.net](mailto:fguarner@vhebron.net) · Website: <http://www.vhir.org>

## G0066

Programa: Inflamación Gastrointestinal y Motilidad

Investigador Principal: Lanas Arbeloa, Ángel



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Arechavaleta Tabuenca, Samanta P. | Chueca Lapuente, Eduardo.

**ADSCRITOS:** Abián Franco, Olga | Arroyo Villarino, María Teresa | Baptista, Pedro Miguel | Benito Ruesca, Rafael | Casado Arroyo, Rubén | Ferrández Arenas, Ángel | García González, María Asunción | Gomollón García, Fernando | Ortego Fernández de Retana, Francisco Javier | Piazuelo Ortega, Elena | Roncalés Lázaro, Pilar | Sopeña Biarge, Federico | Sostres Homedes, Carlos | Strunk Groot, Mark.

## Principales líneas de investigación

- **Enfermedades del tracto digestivo asociadas al ácido, inhibición de cox o infección por *h. Pylori*.** Identificación de factores ambientales y genéticos de riesgo de lesiones y complicaciones de la mucosa gastro-intestinal, orientadas al desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento / Mecanismos biológicos y moleculares de progresión neoplásica en esófago de Barrett: identificación de biomarcadores de riesgo neoplásico y nuevas dianas terapéuticas para su quimiopreención / Identificación de compuestos antiinfecciosos efectivos frente a *Helicobacter pylori*.
- **Determinantes genéticos y ambientales en procesos inflamatorios o tumorales del tracto digestivo.** Susceptibilidad genética e infección por *Helicobacter pylori* asociada al desarrollo y pronóstico del cáncer gástrico / Estudio de las bases genéticas de susceptibilidad al cáncer de colon hereditario y familiar / Dianas diagnósticas y terapéuticas
- **Células troncales y terapia celular de enfermedades digestivas gastrointestinales y hepáticas.** Identificación, separación y caracterización molecular de las células madre tumorales en el cáncer de esófago / En las enfermedades hepáticas, se están realizando estudios de optimización del aislamiento y cultivo de hepatocitos humanos como fuente de terapia celular y en segundo investigación del papel de las células stem de médula ósea en la regeneración hepática en diferentes modelos de enfermedad en humanos / Bioingeniería de órganos y tejidos (hepática y pancreática).
- **Identificación de compuestos bioactivos frente a dianas proteicas relacionadas con patologías digestivas:** Transporte y liberación selectiva mediante el uso de nanopartículas multifuncionales y nanoesferas/nanoagregados de polímeros. Identificación de compuestos eficaces frente a dianas proteicas de enfermedades digestivas relevantes. Para ello se está llevando a cabo por una parte a

la caracterización estructural de dichas dianas y por otra, el diseño de mecanismos de liberación selectivos de los compuestos identificados como

potenciales fármacos basados en diversos nanoesferas/nanoagregados de polímeros y nanopartículas funcionales.

## Publicaciones científicas más relevantes

SOSTRES C., CARRERA-LASFUENTES P., BENITO R., RONCALES P., ARRUEBO M., ARROYO M.T. ET AL. Peptic ulcer bleeding risk. the role of helicobacter pylori infection in NSAID/low-dose aspirin users. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(5):684-689.

LANAS A., BOERS M., NUEVO J.. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: The EVIDENCE study of European routine practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(4):675-681.

VEGA S., GARCÍA-GONZÁLEZ M.A., LANAS A., VELAZQUEZ-CAMPOY A., ABIAN O.. Deconvolution analysis for classifying gastric ade-

nocarcinoma patients based on differential scanning calorimetry serum thermograms. *Scientific Reports*. 2015;5.

GARCÍA-GONZÁLEZ M.A., BUJANDA L., QUINTERO E., SANTOLARIA S., BENITO R., STRUNK M. ET AL. Association of PSCA rs2294008 gene variants with poor prognosis and increased susceptibility to gastric cancer and decreased risk of duodenal ulcer disease. *International Journal of Cancer*. 2015;137(6):1362-1373.

CLAVERIA-GIMENO R., VEGA S., GRAZU V., DE LA FUENTE J.M., LANAS A., VELAZQUEZ-CAMPOY A. ET AL. Rescuing compound bioactivity in a secondary cell-based screening by using  $\gamma$ -cyclodextrin as a molecular carrier. *International Journal of Nanomedicine*. 2015;10:2249-2259.

## A destacar

### PROYECTOS

Angel Lanas. PI14/01218. Ácido acetil salicílico y plaquetas en el cáncer de colon. • Elena Piazuelo. PI14/01931. Inhibición del transporte de protones en la quimioprevención y tratamiento del adenocarcinoma de esófago. • Fernando Gomollón. Proyecto Europeo. Inflammatory Bowel Disease CHARACTERization by a multi-modal integrated biomarker study. Project acronym: IBD-CHARACTER, Grant agreement no: 305676. • Angel Lanas. Proyecto Europeo. CANCER12-014-PREDICT. Personalized prevention of colorectal neoplasia by use of genetic variability for the prediction of efficacy and toxicity of treatment with COX-2 inhibitors and aspirin. Coordinador:Dr. Aber NADIR. • Angel Lanas. Evaluación de la eficacia de los inhibidores de flavodoxina en la erradicación de la infección por *Helicobacter Pylori* en un modelo experimental en jerbos. PI11/02578. (prorrogado hasta junio 2015) • Olga Abián. Validación de un nuevo método diagnóstico en suero, rápido no invasivo para detección precoz de cáncer de páncreas (PANcal). Beca AEG 2015 • Pedro Baptista. Proposal 660554. Liver Bioengineering. Marie Curie 2015 Liver Bioengineering. "Ex vivo Re-vascularization in Porcine Liver Bioengineering – A critical First Step Towards Effective Transplantation on Bioengineered Livers".

### GUÍAS CLÍNICAS

Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Muñoz F, Gisbert JP, et al; En Representación de GETECCU. [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:24-30. • Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, Beaugerie L, Gomollón F, et al. [Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015 ;80:74-106. • Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015 ;9(3):211-22. • Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1-a46.

## G1069

Programa: Colestasis, Trastornos Metabólicos y Hepatotoxicidad

Investigador Principal: Martín Sanz, Paloma



## Integrantes



ADSCRITOS: Bosca Gomar, Lisardo | Casado Pinna, Marta | Mayoral Moñibas, Rafael.

## Principales líneas de investigación

Grupo de Investigación básica asociado al CIBEREHD.

Líneas de Investigación:

- Papel dual de COX-2 en la fisiopatología hepática. IIBM, CSIC-UAM; IBV-CSIC.
- Contribución de caveolina a la proliferación y regeneración hepática. IIBM, CSIC-UAM. Universidad de California, San Diego, UCSD.
- Papel de la autofagia e implicación del retículo endoplasmático en la esteatohepatitis no alcohólica. IIBM, CSIC-UAM, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa y CIBERDEM.

## Publicaciones científicas más relevantes

MOTINO O., FRANCES D.E., MAYORAL R., CASTRO-SÁNCHEZ L., FERNÁNDEZ-VELASCO M., BOSCA L. ET AL. Regulation of microRNA 183 by cyclooxygenase 2 in liver is DEAD-box helicase p68 (DDX5) dependent: Role in insulin signaling. *Molecular and Cellular Biology*. 2015;35(14):2554-2567.

PRIETO P., ROSALES-MENDOZA C.E., TERRON V., TOLEDANO V., CUADRADO A., LÓPEZ-COLLAZO E. ET AL. Activation of autophagy in macrophages by pro-resolving lipid mediators. *Autophagy*. 2015;11(10):1729-1744.

TAWAKOL A., SINGH P., MOJENA M., PIMENTEL-SANTILLANA M., EMAMI H., MACNABB M. ET AL. HIF-1 $\alpha$  and PFKFB3 mediate a tight relationship between proinflammatory activation and anerobic metabolism in atherosclerotic macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(6):1463-1471.

MAYORAL R., OSBORN O., MCNELIS J., JOHNSON A.M., OH D.Y., IZQUIERDO C.L. ET AL. Adipocyte SIRT1 knockout promotes PPAR $\gamma$  activity, adipogenesis and insulin sensitivity in chronic-HFD and obesity. *Molecular Metabolism*. 2015;4(5):378-391.

GONZÁLEZ-RUBIO S., LÓPEZ-SÁNCHEZ L., MUNOZ-CASTANEDA J., LINARES C.I., AGUILAR-MELERO P., RODRÍGUEZ-PERALVAREZ M. ET AL. GCDCA down-regulates gene expression by increasing Sp1 binding to the NOS-3 promoter in an oxidative stress dependent manner. *Biochemical pharmacology*. 2015;96(1):39-51.

## A destacar

Durante 2015 nos hemos centrado en el estudio de la contribución de las prostaglandinas dependientes de COX-2 en el inicio y progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en colaboración con Carmelo García-Monzón del CIBEREHD y Ángela Valverde del CIBERDEM. Nuestro estudio demostró que la expresión constitutiva de COX-2 en el hepatocito protege frente a la adiposidad, inflamación y resistencia a la insulina inducida por un modelo de dieta rica en grasa. Los ratones hCOX-2-Tg exhibieron también un incremento en el gasto energético, inducción de la termogénesis y de los niveles de expresión de genes implicados en la oxidación de ácidos grasos, así como un aumento en la señalización de la insulina hepática (*Diabetes*, 2015, 64:1522-1531). A nivel molecular, COX-2 reprime la expresión de miR-23b, miR-146b y miR-183 aumentando los niveles de la helicasa de RNA, DDX5, vía PI3K/p300, modulando la función del complejo Drosha a través de su asociación con DDX5. La disminución de la expresión de miR-183 promueve protección frente a la resistencia a la insulina al aumentar los niveles de IRS1. Estos resultados indican que la modulación en el procesamiento de los miRNAs por COX-2 es clave en la señalización por insulina en el hígado y podrían tener repercusión en la clínica para el tratamiento de varias disfunciones hepáticas.

En colaboración con Lisardo Boscá hemos estudiado la regulación de la autofagia en macrófagos por mediadores lipídicos pro-resolutivos y hemos demostrado que la 15-epi-LXA4 y resolvina D1 (RvD1) promueven autofagia en macrófagos murinos y humanos induciendo la degradación de SQSTM1 y la formación de autofagosomas. Esta respuesta autofágica implica la activación de las vías de MAPK1 y NFE2L2. 15-epi-LXA4 y RvD1 mejoran la supervivencia y funcionalidad de los macrófagos lo que favorece la homeostasis tisular y evita la enfermedad inflamatoria crónica.

**Institución:** Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Contacto:** Instituto de Investigaciones Biomedicas Alberto Sols · C/ Arturo Duperier 4 · 28029 Madrid  
E.mail: pmartins@iib.uam.es

# G0077

Programa: Inmunología y Trasplante Hepático

Investigador Principal: Mata García, Manuel de la



## Integrantes

CONTRATADOS: Ferrin Sánchez, Gustavo.

ADSCRITOS: Barrera Baena, Pilar | Briceño Delgado, Francisco Javier | González Galilea, Ángel | González Ojeda, Raul | Hervás Molina, Antonio José | López Cillero, Pedro | Montero Álvarez, José Luis | Naranjo Rodríguez, Antonio | Poyato González, Antonio | Rodríguez Perálvarez, Manuel Luis.

## Principales líneas de investigación

- Trasplante hepático. Emparejamiento donante-receptor.
- Hepatocarcinoma. Identificación de biomarcadores.
- Lesión hepatocelular. Mecanismos de citoprotección.
- Hepatitis Virales.

## Publicaciones científicas más relevantes

LINARES C.I., FERRIN G., AGUILAR-MELERO P., GONZÁLEZ-RUBIO S., RODRÍGUEZ-PERALVAREZ M., SÁNCHEZ-ARAGO M. ET AL. Sensitivity to anti-Fas is independent of increased cathepsin D activity and adrenodoxin reductase expression occurring in NOS-3 overexpressing HepG2 cells. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2015;1853(5):1182-1194.

FERRIN G., RODRÍGUEZ-PERALVAREZ M., AGUILAR-MELERO P., RANCHAL I., LLAMOZA C., LINARES C.I. ET AL. Plasma protein biomarkers of hepatocellular carcinoma in HCV-infected alcoholic patients with cirrhosis. *PLoS ONE*. 2015;10(3):-

GONZÁLEZ-RUBIO S., LÓPEZ-SÁNCHEZ L., MUNOZ-CASTANEDA J., LINARES C.I., AGUILAR-MELERO P., RODRÍGUEZ-PERALVAREZ M. ET AL. GCDCA down-regulates gene expression

by increasing Sp1 binding to the NOS-3 promoter in an oxidative stress dependent manner. *Biochemical pharmacology*. 2015;96(1):39-51.

RODRÍGUEZ-PERALVAREZ M., PÉREZ-MEDRANO I., GUERRERO-MISAS M., GONZÁLEZ V., POYATO A., BARRERA P. ET AL. Everolimus is safe within the first month after liver transplantation. *Transplant Immunology*. 2015;33(2):146-151.

RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M, GARCÍA-CAPARRÓS C, TSOCHATZIS E, GERMANI G, HOGAN B, POYATO-GONZÁLEZ A ET AL. Lack of agreement for defining 'clinical suspicion of rejection' in liver transplantation: a model to select candidates for liver biopsy. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2015;28(4):455-64.

## A destacar

- Finalización proyecto FIS titulado "Inhibición de la vía mTOR en pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular y su repercusión en la recidiva de la enfermedad" concedido en 2011, y que había sido prorrogado hasta Diciembre 2015. Asimismo, se han publicado datos preliminares de seguridad (Rodríguez-Perálvarez et al, *Transplant Immunol* 2015), y el proyecto ha sido galardonado con la EASL physician scientist fellowship (otorgada por la asociación europea para el estudio del hígado –EASL) y con la beca de la sociedad Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos (SATOT). Los resultados definitivos se publicarán en 2016.
- Consecución de un proyecto FIS solapado con el anterior titulado "Importancia de la activación del sistema inmune para eliminar células tumorales circulantes y prevenir la recidiva del hepatocarcinoma tras el trasplante hepático".
- Publicación de los resultados de las tesis doctorales de Sandra González y Clara Linares en revistas de primer cuartil. Dichas tesis han investigado la relación entre los ácidos biliares y el daño hepatocelular mediado por estrés oxidativo, así como la viabilidad de diferentes estrategias hepatoprotectoras.
- Consecución de un contrato Río Hortega (Candidato: Dr. Manuel Rodríguez-Perálvarez; IP: Dr. Manuel de la Mata).
- Se han reforzado los vínculos entre los grupos del CIBEREHD asociados al programa de inmunología y trasplante al llevar a cabo un proyecto colaborativo con objeto de diseñar y validar un modelo predictivo de rechazo agudo. Dicho proyecto ha involucrado a otros centros europeos de referencia como el Hospital Royal Free de Londres, Cliniques Universitaires St. Luc de Leuven y el Hospital de Padua. Este proyecto servirá de germen para conformar un consorcio muy competitivo cuya financiación será solicitada a la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL) mediante la convocatoria de las EASL Registry grants en 2016).

**Institución:** Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (FIBICO)

**Contacto:** Hospital Universitario Reina Sofía · Edif. Consultas Externas 2ª Pl. Medicina interna. 14004 Córdoba

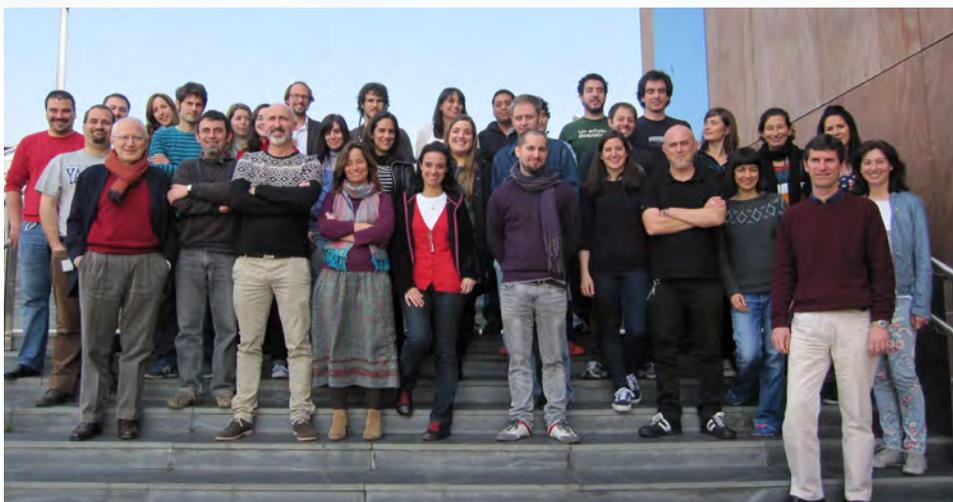
## G0017

Programa: Colestasis, Trastornos Metabólicos y Hepatotoxicidad

Investigador Principal: Mato de la Paz, José María



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Fernández Ramos, David | Royo López, Felix Miguel | Varela Rey, Marta.

**ADSCRITOS:** Abrescia, Nicola Gerardo | Aransay Bañares, Ana María | Elortza Basterrika, Felix | Falcón Pérez, Juan Manuel | Martínez Chantar, María Luz.

## Principales líneas de investigación

El objetivo principal de nuestro trabajo es el estudio de las alteraciones del metabolismo como herramienta y diana para la detección, prevención y tratamiento de la esteatohepatitis noalcohólica (NASH), incluyendo la progresión de esta enfermedad a cirrosis hepática y cáncer. Para llevarlo a cabo, empleamos tecnologías de metabolómica, proteómica, genómica, biología estructural e imagen molecular, junto a sistemas biológicos de complejidad creciente que incluyen, sistemas celulares, ratones modificados genéticamente y estudios prospectivos en humanos. Las líneas específicas de investigación son:

- Investigar como se regula la biosíntesis de la S-adenosilmetionina (SAMe) en células de mamíferos y la función de la SAMe en la enfermedad del hígado graso no-alcohólica, cirrosis hepática y cáncer.
- Nuevos mecanismos moleculares implicados en la progresión y el desarrollo de la enfermedad del hígado graso no-alcohólica (EHGNA) a cáncer hepático: impacto de las modificaciones post-traduccionales.
- Estudio mediante la aplicación de tecnologías "ómicas" de la composición y función de los exosomas, y su aplicación a la identificación de nuevos biomarcadores no invasivos de enfermedades del hígado.
- Virología estructural de virus con envuelta lipídica y con vesícula interna: reconocimiento del huésped y ensamblaje.
- A través de nuestras plataformas tecnológicas ofrecemos servicios de análisis de genomas, proteómica y metabolómica a los integrantes de CIBEREHD.

## Publicaciones científicas más relevantes

Baixauli F, Acín-Pérez R, Villarroya-Beltrí C, Mazzeo C, Nuñez-Andrade N, Gabandé-Rodríguez E et al. Mitochondrial Respiration Controls Lysosomal Function during Inflammatory T Cell Responses. *Cell metabolism*. 2015;22(3):485-98.

Barbier-Torres L, Beraza N, Fernández-Tussy P, Lopitz-Otsoa F, Fernández-Ramos D, Zubieta-Franco I et al. Histone Deacetylase 4 promotes cholestatic liver injury in the absence of Prohibitin-1. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2015;.

Martínez-Una M., Varela-Rey M., Mestre D., Fernández-Ares L., Fresnedo O., Fernández-Ramos D. et al. S-Adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2015;62(3):673-681.

Zubieta-Franco I., García-Rodríguez J.L., Martínez-Una M., Martínez-López N., Woodhoo A., Juan V.G.D. et al. Methionine and S-adenosylmethionine levels are critical regulators of PP2A activity modulating lipophagy during steatosis. *Journal of Hepatology*. 2015.

Feitelson M.A., Arzumanyan A., Kulathinal R.J., Blain S.W., Holcombe R.F., Mahajna J. et al. Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Seminars in Cancer Biology*. 2015.

## A destacar

En el área de NAFLD hemos establecido como los niveles de la S-adenosilmetionina regulan la acumulación de grasa y el desarrollo de la esteatohepatitis a través de la inhibición de la autofagia por un defecto en la fusión lisosoma-autofagosoma (Zubieta-Franco et al; *J Hepatol* 2015 Feb;64(2):409-18).

También hemos observado que el exceso de los niveles de SAME hepático bloquea la formación de las VLDL lo que provoca una mayor oferta de VLDL-lípidos a los tejidos y contribuye al desarrollo y progresión del hígado graso no alcohólico (Martínez-Uña M et al; *J Hepatol*. 2015 Mar;62(3):673-81).

En el área de Cirrosis hemos descrito como la ausencia de la proteína mitocondrial prohibitina regula la actividad de la Histona Deacetilasa 4 provocando el desarrollo de un hígado colestático (Barbier-Torres *Hepatology*. 2015 Oct;62(4):1237-48).

Finalmente en el área de Carcinoma Hepatocelular hemos identificado la nedilización como un mecanismo totalmente novedoso en el desarrollo y progresión de cáncer de hígado (Barbier –Torres et al; *Oncotarget*. 2015 Feb 10;6(4):2509-23).

En el área de los exosomas, se han establecido métodos para aislar los exosomas en entornos clínicos (Royo et al., *J. Extracellular Vesicles*, 2016). Se ha iniciado un proyecto MICROXOM para el desarrollo de un nano-dispositivo que permita aislar subpoblaciones de exosomas a partir de la orina. Además, se ha terminado el análisis de proteómica de exosomas obtenidos de orina de pacientes cirróticos, proyecto financiado por el Departamento de Salud del Gobierno Vasco.

En el área de la metabolómica en el 2015 se ha implementado la metodología de análisis por UPLC-MS del metabolismo de las poliaminas y del glutatión aplicándose al estudio de las alteraciones de estos metabolismos producidas por diferentes condiciones que dañan el hígado, y evaluando la eficacia de diferentes tratamientos contra algunas de esas condiciones.

## G0011

Programa: Inmunología y Trasplante Hepático

Investigador Principal: Navasa Anadón, Miquel Àngel



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Cubero León, María Dolores | Millán López, Olga | Muñoz Luque, Javier.

**ADSCRITOS:** Brunet Serra, Mercedes | Colmenero Arroyo, Jordi Fèlix | Crespo Conde, Gonzalo | Fondevila Campo, Constantino | García-Valdecasas Salgado, Juan Carlos | Peralta Uroz, Carmen | Roselló Catafau, Joan | Sánchez Fueyo, Alberto.

## Principales líneas de investigación

- Respuesta aloinmune e inmunosupresión: Se inicia un nuevo proyecto dirigido a evaluar el impacto de la aloreactividad en la evolución del injerto: FISS: PI14/01055.
- Lesión por isquemia reperusión: Evaluación de nuevas vías de preservación del injerto. Papel de la muerte cerebral en la lesión de isquemia reperusión.
- Recidiva Hepatitis C postrasplante. Estudio de la regresión de la fibrosis hepática. FISS: PI14/01055.
- Complicaciones de la inmunosupresión. Evaluación de un protocolo de inmunosupresión sobre la función renal.

## Publicaciones científicas más relevantes

VENDRELL M, HESSHEIMER AJ, RUIZ A, DE SOUSA E, PAREDES D, RODRÍGUEZ C ET AL. Coagulation Profiles of Unexpected DCDD Donors Do Not Indicate a Role for Exogenous Fibrinolysis. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(3):764-71.

CORNIDE-PETRONIO M.E., NEGRETE-SÁNCHEZ E., MENDES-BRAZ M., CASILLAS-RAMIREZ A., BUJALDON E., MERON N. ET AL. The Effect of High-Mobility Group Box 1 in Rat Steatotic and Nonsteatotic Liver Transplantation From Donors After Brain Death. *American Journal of Transplantation*. 2015.

RODRÍGUEZ E., HENRIQUE PEREIRA G., SOLA E., ELIA C., BARRERO R., POSE E. ET AL. Treatment of type 2 hepatorenal

syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transplantation*. 2015;21(11):1347-1354.

BENITO N., GARCÍA-VAZQUEZ E., HORCAJADA J.P., GONZÁLEZ J., OPPENHEIMER F., COFAN F. ET AL. Clinical features and outcomes of tuberculosis in transplant recipients as compared with the general population: A retrospective matched cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(7):651-658.

BONACCORSI-RIANI E., DANGER R., LOZANO J.J., MARTÍNEZ-PICOLA M., KODELA E., MAS-MALAVILA R. ET AL. Iron deficiency impairs intra-hepatic lymphocyte mediated immune response. *PLoS ONE*. 2015;10(8).

## A destacar

Estudios previos de nuestro grupo demostraron que, antes del inicio de la retirada de la medicación inmunosupresora, los pacientes con tolerancia operacional y los no tolerantes, se diferenciaban en la expresión de genes relacionados con la homeostasis del Fe. Además, los pacientes con tolerancia operacional tenían niveles séricos más elevados de hepcidina y ferritina, y aumento del depósito de hierro hepatocitario. El grupo ha demostrado recientemente que pequeños cambios en la homeostasis del hierro pueden tener un impacto significativo en la regulación de la respuesta linfocítica intrahepatocitaria, de forma que la privación de hierro deteriora la activación y la proliferación de los linfocitos intrahepáticos, lo que se asocia a un efecto beneficioso en la hepatitis autoinmune.

Se han establecido nuevas dianas de acción terapéutica basadas en la modulación de la adipocitocinas en trasplante de hígado en órganos marginales, lo cual puede repercutir favorablemente en una reducción en las listas de espera en trasplante

hepático. Los resultados obtenidos por el grupo de investigación han permitido además la participación en programas competitivos destinados a la translación de los resultados experimentales a la práctica clínica, de forma que se pueda incrementar la utilización de hígados esteatósicos. Por otra parte, se ha establecido el papel del polyethylenglycol en las soluciones de preservación para injertos, indicando que puede asegurar una mejor y más duradera conservación de los órganos.

Desde el punto de vista clínico cabe destacar un estudio que evalúa el síndrome hepatorenal en los pacientes en lista de espera de trasplante y un estudio que muestra la relevancia de la tuberculosis en los pacientes trasplantados. Tal y como ha ocurrido muchas veces con la tuberculosis, con el tiempo se disminuyen las medidas de profilaxis antituberculosa, dando lugar al subsiguiente incremento de enfermedad tuberculosa con la mortalidad y morbilidad correspondientes.

## G0018

Programa: **Inflamación Gastrointestinal y Motilidad**

Investigador Principal: **Panes Díaz, Julián**



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Benítez Ribas, Daniel | Esteller Viñal, Miriam | Giner Agudo, Ángel | Masamunt Estrella, M. Carme | Planell Picola, Nuria.

**ADSCRITOS:** Bordas Alsina, José María | Cabezón Cabello, Raquel | Delgado Rivilla, Salvadora | Feu Caballe, Faust | Lacima Vidal, Gloria | Llach Vila, Josep | Mora Buch, Rut | Ordas Jiménez, Ingrid | Pino Donnay, Susana | Pique Badia, Josep María | Ricart Gómez, Elena | Salas Martínez, Azucena.

## Principales líneas de investigación

El grupo de investigación en enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Clínic de Barcelona concentra sus actividades de investigación en aspectos de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La investigación en aspectos de fisiopatología de la enfermedad está orientada al descubrimiento de aspectos que pueden tener un valor terapéutico directo. Así, los proyectos están dirigidos a la caracterización de los patrones de respuesta inmune en la enfermedad precoz y tardía que pueden ser útiles para personalizar los tratamientos basado en las características inmunológicas de la enfermedad, y en la identificación de los factores moleculares que contribuyen al mantenimiento de la remisión en estas enfermedades inflamatorias. En el apartado de diagnóstico el grupo lidera iniciativas en el uso de la resonancia

magnética para la evaluación de las lesiones inflamatorias intestinales, y en el área de terapéutica el foco principal lo constituye el desarrollo de formas innovadoras de terapia celular para la enfermedad inflamatoria intestinal humana incluyendo el uso de células madre hematopoyéticas en un programa de trasplante en la enfermedad de Crohn refractaria, células dendríticas tolerogénicas, y células madre mesenquimales.

## Publicaciones científicas más relevantes

RIMOLA J., PLANELL N., RODRÍGUEZ S., DELGADO S., ORDAS I., RAMIREZ-MORROS A. ET AL. Characterization of inflammation and fibrosis in crohn's disease lesions by magnetic resonance imaging. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(3):432-440.

LEAL R.F., PLANELL N., KAJEKAR R., LOZANO J.J., ORDAS I., DOTTI I. ET AL. Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF $\alpha$  therapy. *Gut*. 2015;64(2):233-242.

COLOMBEL J.-F., ORDAS I., ULLMAN T., RUTGEERTS P., CHAI A., O'BYRNE S. ET AL. Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015.

COIMBRA A.J.F., RIMOLA J., O'BYRNE S., LU T.T., BENGTSSON T., DE CRESPIGNY A. ET AL. Magnetic resonance enterography is feasible and reliable in multicenter clinical trials in patients with Crohn's disease, and may help select subjects with active inflammation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015;43(1):61-72.

SALAS A., PANES J.. IBD: Regulatory T cells for treatment of Crohn's disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015;12(6):315-316.

## A destacar

El grupo de investigación en enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Clínic de Barcelona se ha centrado en el desarrollo de nuevas formas de terapias celulares. El grupo describió la metodología para generar células dendríticas tolergénicas recientemente, y el hecho de haber completado un estudio en fase I en pacientes con enfermedad de Crohn activa, basado enteramente en financiación por proyectos nacionales, es un logro remarcable. La demostración de la seguridad de esta forma de terapia celular abre la puerta a su utilización en otros campos de la medicina.

Hemos aportado nuevos avances en el uso de técnicas de imagen para el diagnóstico y pronóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal. Demostramos que los resultados de resonancia magnética son incluso más valiosos que la endoscopia en la identificación de pacientes con un mal pronóstico. Este hallazgo tiene relevancia tanto clínica como de investigación, al permitir seleccionar poblaciones para ensayos de modificación del curso de la enfermedad. En el campo de la imagen, hemos caracterizado los hallazgos que permiten la diferenciación de lesiones fibróticas de lesiones inflamatorias en el contexto de la enfermedad de Crohn.

En el campo del desarrollo de medicamentos, realizamos importantes aportes en la identificación de parámetros fácilmente medibles de actividad y gravedad de la enfermedad, como la calprotectina, mostrando que en el contexto de ensayos controlados medidas de este biomarcador proporcionan las mismas señales de respuesta terapéutica que una evaluación clínico-endoscópica combinada. Finalmente, los resultados reportados por pacientes (patient reported outcomes), son cada vez más solicitados por las autoridades reguladoras en los ensayos clínicos. Hemos aportado evidencia en cuanto a su exactitud y capacidad de respuesta en el contexto de ensayos clínicos, mostrando su validez como medidas de resultado de una intervención terapéutica.

## G0015

Programa: Colestasis, Trastornos Metabólicos y Hepatotoxicidad

Investigador Principal: Parés Darnacullea, Albert



## Integrantes



### Colestasis y Patología Ósea



CONTRATADOS: Ruiz Gaspa, Silvia

ADSCRITOS: Álvarez Domínguez, Luisa | De Osaba Madariaga, María Jesús | Guañabens Gay, Nuria | Mas Ordeig, Antonio | Peris Bernal, Pilar.

## Principales líneas de investigación

- Epidemiología, historia natural y la respuesta terapéutica de las enfermedades colestásicas crónicas en adultos.
- Desarrollo de nuevos modelos de pronóstico en la cirrosis biliar primaria.
- Mecanismos patogénicos de la osteoporosis y el desarrollo de fracturas en la cirrosis biliar primaria y en otras enfermedades colestásicas crónicas.
- Patogenia del prurito de la colestasis y la respuesta al tratamiento con diálisis con albúmina.
- Eficacia y seguridad de los diferentes procedimientos en un hígado bioartificial.

## Publicaciones científicas más relevantes

LAMMERS W.J., HIRSCHFIELD G.M., CORPECHOT C., NEVENS F., LINDOR K.D., JANSSEN H.L.A. ET AL. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients with Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1804-1812e4.

HIRSCHFIELD G.M., MASON A., LUKETIC V., LINDOR K., GORDON S.C., MAYO M. ET AL. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2015;148(4):751-761.e8.

GUAÑABENS N, FILELLA X, MONEGAL A, GÓMEZ-VAQUERO C, BONET M, BUQUET D ET AL. Reference intervals for bone turnover markers in Spanish premenopausal women. *Clinical chemistry and laboratory medicine*: CCLM / FESCC. 2015.

VESTERHUS M., HOV J.R., HOLM A., SCHRUMPF E., NYGARD S., GODANG K. ET AL. Enhanced Liver Fibrosis Score Predicts Transplant-Free Survival in Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*. 2015;62(1):188-197.

BEUERS U, GERSHWIN ME, GISH RG, INVERNIZZI P, JONES DE, LINDOR K ET AL. Changing Nomenclature for PBC: From 'Cirrhosis' to 'Cholangitis'. *Gastroenterology*. 2015.

## A destacar

En el curso del año 2025 el grupo ha seguido investigando sobre los efectos del bezafibrato en la mejora de la colestasis bioquímica en los pacientes con cirrosis biliar primaria, y el análisis metabólico ha dado los primeros datos sobre potenciales moléculas implicadas en la patogenia del prurito de la colestasis. En este sentido el grupo ha obtenido un proyecto de investigación competitivo financiado por el Instituto de Salud Carlos III. En colaboración con otros centros internacionales se ha descrito un nuevo indicador pronóstico y de respuesta terapéutica al ácido ursodeoxicólico, que supera a los descritos con anterioridad.

Por otra parte se están realizando estudios cooperativos con otros grupos del CIBEREHD orientados a definir dianas responsables de la colestasis. También en colaboración con grupos internacionales se ha demostrado la eficacia de un procedimiento bioquímico y de la utilidad de la elastografía de transición para el pronóstico de la colangitis esclerosante primaria.

En relación a la patogenia de la osteoporosis de las enfermedades colestásicas se ha demostrado el efecto de la bilirrubina y del ácido litocólico sobre la expresión de genes implicados en los mecanismos de apoptosis y de diferenciación celular, así como otros relacionados con la formación y resorción ósea. En este campo el grupo ha liderado un proyecto cooperativo para establecer la normalidad de los marcadores de recambio óseo, que son elementos esenciales para evaluar la formación y resorción ósea, así como la respuesta terapéutica.

Un aspecto de especial relevancia es que el grupo ha participado de forma activa en la propuesta de cambio de nombre de cirrosis biliar primaria por colangitis biliar primaria, con el fin de eliminar el término de cirrosis en esta enfermedad, atendiendo a que la mayoría de pacientes no tienen ni desarrollarán nunca una cirrosis.

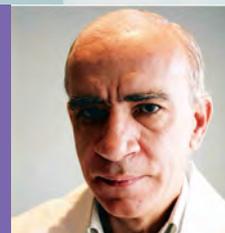
**Institución:** Hospital Clínic de Barcelona

**Contacto:** Hospital Clínic de Barcelona · C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona · E.mail: pares@ub.edu

## G1092

Programa: Oncología Gastrointestinal y Hepática

Investigador Principal: Parrilla Paricio, Pascual



## Integrantes

**ADSCRITOS:** Aparicio Alonso, Pedro | Bermejo López, Juan | Martínez Alarcón, Laura | Martínez Cáceres, Carlos Manuel | Martínez de Haro, Luisa Fernanda | Molina Martínez, Joaquín | Munitiz Ruiz, Vicente | Muñoz Luna, Antonio | Ortiz Escandell, Ángeles | Pelegrín Vivancos, Pablo | Pons Miñano, José Antonio | Ramírez Romero, Pablo | Revilla Nuin, Beatriz | Ríos Zambudio, Antonio | Robles Campos, Ricardo | Sánchez Bueno, Francisco | Yelamos López, José.

## Principales líneas de investigación

- Esófago de Barrett y su progresión a adenocarcinoma.
- Inflamación y cáncer.
- Poli(ADP-ribosa) polimerasas y cáncer.
- Regeneración hepática y tumores hepáticos.
- Trasplante Hepático.

## Publicaciones científicas más relevantes

BAROJA-MAZO A., MARTÍN-SÁNCHEZ F., GÓMEZ A.I., MARTÍNEZ C.M., AMORES-INIESTA J., COMPAN V. ET AL. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nature Immunology*. 2014;15(8):738-748.

MARTÍNEZ-BOSCH N., IGLESIAS M., MUNNE-COLLADO J., MARTÍNEZ-CACERES C., MORENO M., GUERRA C. ET AL. Parp-1 genetic ablation in Ela-myc mice unveils novel roles for Parp-1 in pancreatic cancer. *Journal of Pathology*. 2014;234(2):214-227.

PARRILLA P., ROBLES R., VARO E., JIMÉNEZ C., SÁNCHEZ-CABUS S., PAREJA E.. Liver transplantation for bile duct injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Surgery*. 2014;101(2):63-68.

SAPISOCHIN G., DE LOPE C.R., GASTACA M., DE URBINA J.O., LÓPEZ-ANDUJAR R., PALACIOS F. ET AL. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: A spanish matched cohort multicenter study. *Annals of Surgery*. 2014;259(5):944-952.

SAPISOCHIN G., RODRÍGUEZ DE LOPE C., GASTACA M., ORTIZ DE URBINA J., SUAREZ M.A., SANTOYO J. ET AL. "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: Should liver transplantation be reconsidered in these patients?. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(3):660-667.

## G0063

Programa: Oncología Gastrointestinal y Hepática

Investigador Principal: Pastor Anglada, Marçal



## Integrantes



CONTRATADOS: Iglesias Garanto, Ingrid | Pérez Torras, Sandra.

ADSCRITOS: Casado Merediz, Francisco Javier | Mazo Sánchez, Adela.

## Principales líneas de investigación

- Papel del transportoma celular en la oncogénesis y en la enfermedad inflamatoria gastrointestinal. Se analiza el interactoma de transportadores cuya expresión se encuentra alterada en inflamación y en tumores. Esta línea combina el concepto de “transceptor” con la demostración de la existencia de redes proteicas eventualmente relevantes en patología hepática y gastrointestinal.
- Señalización purinérgica en enfermedades hepáticas y gastrointestinales. Se analiza el purinoma y la señalización purinérgica en la fisiología del hígado y del intestino y sus posibles alteraciones en patología inflamatoria y oncológica.
- Farmacología molecular y farmacogenética de los transportadores de fármacos. Se estudia la interacción fármaco-transportador, así como el impacto funcional de las variantes polimórficas descritas en humanos. El objetivo

es comprender como el panel de expresión de transportadores y de sus variantes condicionan la respuesta terapéutica a fármacos.

- Generación de modelos preclínicos para el estudio de nuevos fármacos antitumorales.
  - Diseño de modelos celulares para estudios preclínicos de biodisponibilidad.
  - Basándonos en el creciente interés de la industria farmacéutica y de las agencias reguladoras para establecer ensayos preclínicos de interacción fármaco-fármaco, en MPET estamos desarrollando modelos de barreras epiteliales para anticipar interacciones farmacocinéticas.
  - Nuevos modelos animales para el estudio preclínico de nuevos fármacos.

MPET dispone de una plataforma de modelos ortotópicos derivados de adenocarcinomas pancreático humanos para llevar a cabo estudios preclínicos de nuevas terapias.

## Publicaciones científicas más relevantes

URTASUN N., VIDAL-PLA A., PÉREZ-TORRAS S., MAZO A.. Human pancreatic cancer stem cells are sensitive to dual inhibition of IGF-IR and ErbB receptors. *BMC Cancer*. 2015;15(1).

PASTOR-ANGLADA M., PÉREZ-TORRAS S.. Nucleoside transporter proteins as biomarkers of drug responsiveness and drug targets. *Frontiers in Pharmacology*. 2015;6(FEB).

CLAUDIO-MONTERO A., PINILLA-MACUA I., FERNÁNDEZ-CALOTTI P., SANCHO-MATEO C., LOSTAO M.P., COLOMER D. ET AL. Fluorescent nucleoside derivatives as a tool for the detection of concentrative nucleoside transporter activity using confocal microscopy and flow cytometry. *Molecular Pharmaceutics*. 2015;12(6):2158-2166.

ARIMANY-NARDI C., KOEPESELL H., PASTOR-ANGLADA M.. Role of SLC22A1 polymorphic variants in drug disposition, therapeutic responses, and drug-drug interactions. *Pharmacogenomics Journal*. 2015;15(6):473-487.

MINAMI K., SHINSATO Y., YAMAMOTO M., TAKAHASHI H., ZHANG S., NISHIZAWA Y. ET AL. Ribonucleotide reductase is an effective target to overcome gemcitabine resistance in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells with dual resistant factors. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2015;127(3):319-325.

## A destacar

Durante el año 2015 se han seguido desarrollando estudios en el ámbito de la farmacología del tratamiento del cáncer de páncreas, centrándonos tanto en los receptores IGF-IR y ErbB como dianas terapéuticas en células stem, como en la caracterización de la enzima Ribonucleotido Reductasa (RR) como diana para poder vencer la resistencia al tratamiento con gemcitabina. También se ha abordado de manera crítica el análisis de los estudios clínicos disponibles hasta la fecha, susceptibles de poder validar la expresión de transportadores de nucleósidos (NTs) como eventuales biomarcadores de respuesta terapéutica. Durante este año también se consolidó la plataforma de modelos celulares que expresan de manera estable no sólo proteínas NT si no también proteínas de la familia SLC22 y, muy especialmente, las variantes polimórficas de SLC22A1 (hOCT1) de mayor frecuencia alélica en humanos. Este panel de líneas celulares nos permitió desarrollar dos estudios en colaboración con empresas

privadas, dentro del marco de un proyecto Innpacto (MINECO). También se culminó un estudio colaborativo con investigadores de la Retics de Cáncer y con químicos médicos para poder utilizar derivados de nucleósidos fluorescentes, susceptibles de ser utilizados para el análisis funcional de proteínas NT, adaptado tanto a técnicas de microscopía confocal como a citometría de flujo. Durante 2015 y en el contexto del estudio del transportoma y de las redes proteicas como moduladores de la oncogénesis y la inflamación, se organizó un simposio sobre redes proteicas, financiado en su mayor parte por la Fundación Ramón Areces, que contó con la participación de científicos de reconocido prestigio internacional, actividad que se divulgó también a través del CIBEREHD.

## G1088

Programa: Inflamación Gastrointestinal y Motilidad

Investigador Principal: Pérez Gisbert, Javier



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Durán Vegue, Almudena | Marín Gómez, Alicia C. | McNicholl, Adrián Gerald | Muñoz Linares, Pablo | Rodríguez Perera, Eva María.

**ADSCRITOS:** Abad Santos, Francisco | Chaparro Sánchez, María | González Guijarro, Luis Alberto | Parra Cid, Trinidad | Santander Vaquero, Cecilio | Torrado Durán, Santiago.

## Principales líneas de investigación

El Grupo de Enfermedades Inflamatorias Esofagogastrointestinales (GEI-G.I.) liderado por el Dr. Gisbert (Hospital U. de La Princesa, Madrid) está enfocado a la comprensión y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). En nuestro grupo CIBER se integran, gastroenterólogos, biólogos, bioquímicos, farmacéuticos, químicos y anatomopatólogos. Los proyectos se desarrollan en colaboración con los Servicios de Anatomía Patológica, Inmunología y Farmacología Clínica del Hospital de La Princesa, el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), el Instituto Catalán de Oncología, la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC).

Líneas de investigación traslacional:

### **Apoptosis y proliferación gástrica inducidas por *H. pylori***

- Efecto de la infección, cepa bacteriana, genotipo del paciente y tipo y gravedad de las lesiones gástricas

• Comparación pre y post erradicación • Factores genéticos y epidemiológicos en la progresión de lesiones preneoplásicas.

### **Angiogénesis y linfangiogénesis en EII**

- Colitis ulcerosa vs. enfermedad de Crohn • Correlación con variables clínicas y evolutivas de la enfermedad • Efecto de la terapia (inmunosupresores y biológicos).

### **Inmunidad en la EII**

- Cambios inmunológicos producidos como consecuencia de la vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) • Búsqueda de factores predictores de respuesta a la vacuna frente al VHB • Mecanismos de producción de anticuerpos frente a los tratamientos anti-TNF, y su relación con la respuesta al tratamiento • Caracterización de las células mieloides presentadoras de antígenos (células dendríticas, monocitos, macrófagos) circulantes así como en diferentes fragmentos del tracto gastrointestinal de pacientes con EII.

### Nuevos métodos diagnósticos

- Diagnóstico serológico de la úlcera duodenal • Diagnóstico de la infección por *H. pylori* con nuevos tests de monoclonales en heces • Estudios genéticos/farmacogenéticos y medicina individualizada en la EII • Desarrollo de nuevos biomarcadores en la EII basados en el estudio de marcadores de migración en poblaciones inmunes circulantes • Desarrollo de nuevos biomarcadores en la EII basados en la presencia de anticuerpos específicos frente a proteínas bacterianas.

### Nuevas terapias

- Registros de práctica clínica sobre eficacia y seguridad de tratamientos novedosos y tradicionales en la erradicación de *H. pylori* • Nuevas combinaciones y formulaciones (hidrogeles) para el tratamiento de *H. pylori* • Terapia fotodinámica aplicada a la inactivación de *H. pylori* • Nuevas indicaciones antibióticas para *H. pylori*.

### Identificación de nuevas dianas terapéuticas en la EII

## Publicaciones científicas más relevantes

GISBERT J.P., MARIN A.C., MCNICHOLL A.G., CHAPARRO M.. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015;41(7):613-623.

MOLINA-INFANTE J., LUCENDO A.J., ANGUEIRA T., RODRÍGUEZ-TELLEZ M., PÉREZ-AISA A., BALBOA A. ET AL. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: The OPRICON study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015;41(6):581-589.

GISBERT J.P., ROMANO M., GRAVINA A.G., SOLIS-MUNOZ P., BERMEJO F., MOLINA-INFANTE J. ET AL. *Helicobacter pylori* se-

cond-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015;41(8):768-775.

GISBERT J.P., MARIN A.C., CHAPARRO M.. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(4):391-405.

ALONSO A., DOMENECH E., JULIA A., PANES J., GARCÍA-SÁNCHEZ V., MATEU P.N. ET AL. Identification of risk loci for crohn's disease phenotypes using a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2015;148(4):794-805.

## A destacar

En 2015 el grupo ha continuado su labor de internacionalización:

- Con la European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG):

- Continúa la coordinación del "Registro Europeo del Manejo de *Helicobacter* (Hp-EuREG)": 300 investigadores de 32 países europeos y más de 10.000 pacientes incluidos • Coordina el proyecto "Efecto de la Erradicación de *H. pylori* sobre la microbiota intestinal" • Coordina el grupo de trabajo de tratamiento del Consenso Europeo de *Helicobacter* (Maastricht V)

- Con la European Crohn's and Colitis Organization (ECCO):

- Coordina el proyecto europeo "Seguridad a largo plazo del tratamiento anti-TNF en niños expuestos a estos fármacos durante el embarazo" • Coordinador español del proyecto "EII, cáncer e infecciones graves en Europa (I-CARE)" • Colaboración en el Consenso Europeo de anemia en EII.

El grupo también ha potenciado sus colaboraciones con instituciones nacionales e internacionales a través de convenios, contratos y patrocinios para potenciar la

visibilidad y fomentar la incorporación de fondos externos, destacando:

- Ampliación del Convenio GETECCU-CIBER incorporando 2 personas más a la unidad científica • El grupo dirige la plataforma online de investigación Colaborativa AEG-REDCap de la Asociación Española de Gastroenterología, que proporciona una herramienta versátil y gratuita para la gestión de los estudios multicéntricos • Se ha iniciado la Cátedra de Patrocinio Abvie-UAM de investigación y docencia sobre EII y se ha llegado al acuerdo para la creación de una segunda Cátedra de Patrocinio en la UAM. • Se han incorporado fondos del European *Helicobacter* and Microbiota Study Group para las labores de coordinación científica de sus proyectos.

Por último, durante 2015 el grupo ha hecho una apuesta por fomentar la Investigación básica y traslacional de laboratorio, para lo que hemos incorporado a un jefe de laboratorio a través de la Convocatoria de Retos Jóvenes Investigadores con un proyecto para el estudio de la Compartimentalización de las células dendríticas intestinales en enfermedad de Crohn.

**Institución:** Servicio Madrileño de Salud • **Contacto:** Hospital Universitario La Princesa • C/ Diego de León 62 28006 Madrid • Tel.: 91 309 39 11 • E.mail: javier.p.gisbert@gmail.com • Web: <http://www.eiilaprincesa.org> <http://www.madrid.org/hospitaldelaprincesa/digestivo>

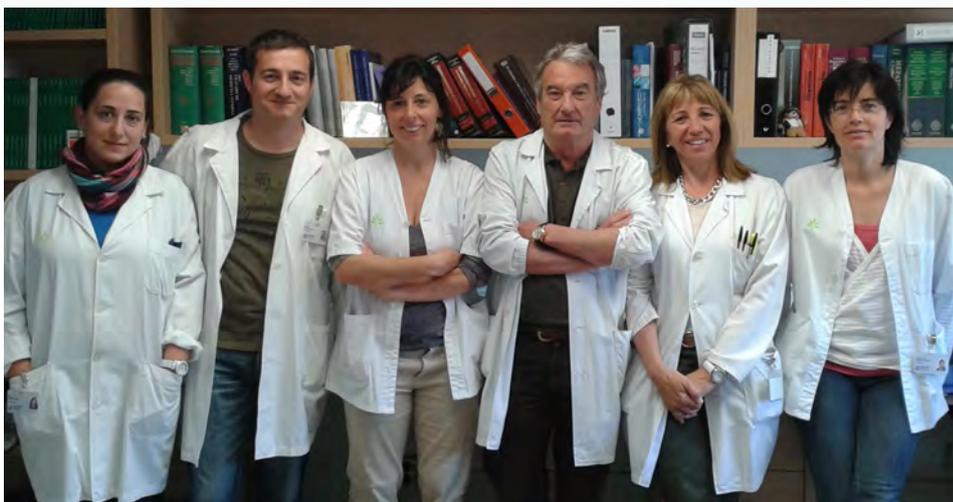
## G0033

Programa: Hipertensión Portal y Mecanismos de Transición a Cirrosis

Investigador Principal: Planas Vilà, Ramon



## Integrantes



CONTRATADOS: Bartoli Solé, Ramon | Simón Coma, Marina.

ADSCRITOS: Armengol Niell, Carolina | Morillas Cunill, Rosa | Odena García, Gemma | Sala Llinás, Margarita | Sarrias Fornés, María Rosa.

## Principales líneas de investigación

- Complicaciones de la cirrosis: Hipertensión portal, ascitis y el síndrome hepatorenal, infecciones asociadas a la cirrosis. Fisiopatología y estrategias terapéuticas.
- Virus de la Hepatitis C: Optimización de las terapias y nuevas estrategias terapéuticas.
- Hepatoblastoma y cáncer hepatocelular. Estudio proteómico integral. Identificación de marcadores diagnóstico y pronóstico.
- Inmunidad innata.

## Publicaciones científicas más relevantes

BUTI M., MORILLAS R.M., PÉREZ J., PRIETO M., SOLA R., PALAU A. ET AL. Entecavir has high efficacy and safety in white patients with chronic hepatitis B and comorbidities. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;27(1):46-54.

CALLEJA J.L., PASCASIO J.M., RUIZ-ANTORAN B., GEA F., BARCENA R., LARRUBIA J.R. ET AL. Safety and efficacy of triple therapy with peginterferon, ribavirin and boceprevir within an early access programme in Spanish patients with hepatitis C genotype 1 with severe fibrosis: SVRw12 analysis. *Liver International*. 2015;35(1):90-100.

MORALES-IBANEZ O., AFFO S., RODRIGO-TORRES D., BLAYA D., MILLAN C., COLL M. ET AL. Kinase analysis in alcoholic hepatitis identifies p90RSK as a potential mediator of liver fibrogenesis. *Gut*. 2015.

SANJURJO L., AMEZAGA N., ARAN G., NARANJO-GÓMEZ M., ARIAS L., ARMENGOL C. ET AL. The human CD5L/AIM-CD36 axis: A novel autophagy inducer in macrophages that modulates inflammatory responses. *Autophagy*. 2015;11(3):487-502.

ESCORSELL À, PAVEL O, CÁRDENAS A, MORILLAS R, LLOP E, VILLANUEVA C ET AL. Esophageal balloon tamponade Vs esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter RCT. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2015.

## A destacar

El grupo ha mantenido durante 2015 una intensa actividad en diversos estudios colaborativos tanto en hipertensión portal y encefalopatía como estudios clínicos de implementación de terapias libres de interferón contra virus C en pacientes mono y co-infectados, con 13 ensayos activos. También cabe destacar la consolidación del proyecto HEPA-CONTROL (programa de mejora de la atención pos-hospitalaria del paciente cirrótico compensado).

La línea de inmunidad innata, con varios estudios en desarrollo y publicaciones, presentó sus trabajos en 4 congresos internacionales así como conferencias invitadas. La financiación este 2015 ha sido: Albert Renold Travel Fellowships EFSD/Lilly (8.000 €); Contrato Juan de la Cierva Formación. MINECO. 50.000 €/2 años; European Foundation for the Study of Diabetes ESFD. 2014-2017. 400.000 €; Fundació Marató TV3. 2014-2017. 190.000 € y FIS PI13/1906. 53.000 €. IP MR Sarrias.

Por su parte, el Childhood Liver Oncology group, dirigido por la Dra. C Armengol e integrado dentro de nuestro grupo, ha obtenido financiación (964.206

EUR ) por parte de la Comisión Europea (Horizon 2020) para los próximos 5 años (2016-2020) en el marco del proyecto titulado "Children's Liver Tumour European Research Network (financiación total: 7.941.665 EUR). El grupo ha establecido una colaboración con el grupo CIBER liderado por la Dra. Rocío Rodríguez Macías (U. Salamanca) y la empresa XenTECH (Évry). Finalmente, los hallazgos de su investigación: una firma de 3 proteínas que mejora la estratificación clínica del paciente con hepatoblastoma, presentados en el meeting Hepatinov (H. Paul Brousse) y en el último congreso ILCA (Paris).

La actividad formativa ha sido importante. Se han organizado dos cursos de formación para médicos del área. Además, el grupo ha liderado 5 proyectos competitivos.

Finalmente destacar que el grupo ha participado en 15 publicaciones, 10 de ellas en revistas internacionales con FI total de 79.06 y la presentación de una solicitud de patente.

**Institución:** Fundació Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol

**Contacto:** Hospital Germans Trias i Pujol · Ctra. de Can Ruti. Cami de les escoles s/n. 08916 Badalona

E.mail: rplanas.germanstrias@gencat.cat

## G0047

Programa: Hepatitis Virales

Investigador Principal: Romero Gómez, Manuel



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Gallego Durán, Rocío | Vilar Gómez, Eduardo.

**ADSCRITOS:** Ampuero Herrojo, Javier | Bautista Palomas, Juan | Camacho Benítez, Inés | Castro Fernández, Manuel | Díaz Gómez, Daniel | Fernández López, Manuel | Grande Santamaría, Lourdes | Irlles Rocamora, José Antonio | Jover Cobos, María | Ranchal Illescas, Isidora | Robles Frías, Antonio | Rojas Álvarez-Ossorio, M. Ángeles | Sánchez Muñoz, Diego | Suárez García, Emilio | Vargas Romero, Julio | Vázquez Cerezuela, Teresa.

## Principales líneas de investigación

El grupo de investigación del Hospital de Valme centra su actividad investigadora en dos líneas principales: Hepatitis C y la enfermedad por depósito de grasa no alcohólica (NAFLD). El desarrollo de hepatocarcinoma a partir de estas enfermedades representa también en la actualidad un área prioritaria de investigación para el grupo. Por otro lado, se llevan a cabo estudios que pertenecen a otras áreas dentro de las enfermedades hepáticas y digestivas (complicaciones de la cirrosis –encefalopatía hepática-, infección por *Helicobacter pylori*, y enfermedad inflamatoria intestinal).

En la línea de la Hepatitis C nos centramos en proyectos cuyo objetivo es la identificación de elementos (genes y/o proteínas) que pudieran representar nuevas dianas terapéuticas. Para ello seguimos dos aproximaciones complementarias: una basada en un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS), y la otra en el estudio de las interacciones moleculares entre proteínas virales con la vía de señalización dependiente de insulina.

## Publicaciones científicas más relevantes

DIAZ-HERRERO M.M., DEL CAMPO J.A., CARBONERO-AGUILAR P., VEGA-PÉREZ J.M., IGLESIAS-GUERRA F., PERINA N I. ET AL. THDP17 decreases ammonia production through glutaminase inhibition. A new drug for hepatic encephalopathy therapy. PLoS ONE. 2014;9(10).

ESLAM M., LEUNG R., ROMERO-GÓMEZ M., MANGIA A., IRVING W.L., SHERIDAN D. ET AL. IFNL3 polymorphisms predict response to therapy in chronic hepatitis C genotype 2/3 infection. Journal of Hepatology. 2014;61(2):235-241.

AFDHAL N., ZEUZEM S., KWO P., CHOJKIER M., GITLIN N., PUOTI M. ET AL. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. New England Journal of Medicine. 2014;370(20):1889-1898.

ROMERO-GÓMEZ M., AMPUERO J.. Deciphering the spectrum of low-grade hepatic encephalopathy in clinical practice. Gastroenterology. 2014;146(4):887-890.

JOVER-COBOS M., NOIRET L., LEE K., SHARMA V., HABTESION A., ROMERO-GÓMEZ M. ET AL. Ornithine phenylacetate targets alterations in the expression and activity of glutamine synthase and glutaminase to reduce ammonia levels in bile duct ligated rats. Journal of Hepatology. 2014;60(3):545-553.

## G0044

Programa: Hepatitis Virales

Investigador Principal: Salmerón Escobar, Francisco Javier



## Integrantes



CONTRATADOS: Quiles Pérez, Rosa.

ADSCRITOS: Caballero Morales, Trinidad | Gila Medina, Ana | León López, Josefa | Muñoz Rueda, Paloma | Ocete Hita, Esther | Palacios Pérez, Ángel | Quintero Fuentes, Dolores | Ruiz Extremera, Ángeles.

## Principales líneas de investigación

- Hepatitis Virales en niños y adultos: análisis de factores virales y del hospedador en relación a la respuesta viral sostenida, bases racionales para la obtención de una vacuna terapéutica, transmisión vertical materno filial.
- Hepatocarcinoma: estudio de nuevas dianas terapéuticas, desarrollo de nanopartículas transportadoras de fármacos.
- Cáncer de colón: marcadores de células madre cancerosas en el cáncer colorectal.
- Hepatotoxicidad por fármacos.
- Obesidad y enfermedades hepáticas en niños y adultos.

## Publicaciones científicas más relevantes

SALMERON J., VINAIXA C., BERENQUER R., PASCASIO J.M., RUANO J.J.S., SERRA M.A. ET AL. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in clinical practice: Hepatitis C virus patients with advanced fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(30):9163-9174.

QUER J., GREGORI J., RODRÍGUEZ-FRIAS F., BUTI M., MADEJON A., PÉREZ-DEL-PULGAR S. ET AL. High-resolution hepatitis C virus subtyping using NS5B deep sequencing and phylogeny, an alternative to current methods. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(1):219-226.

AMPUERO J., DEL CAMPO J.A., ROJAS L., GARCÍA-LOZANO R.J., BUTI M., SOLA R. ET AL. Fine-mapping butyrophilin family genes revealed several polymorphisms influencing viral genotype selection in hepatitis C infection. *Genes and Immunity*. 2015;16(5):297-300.

BUTI M., MORILLAS R.M., PÉREZ J., PRIETO M., SOLA R., PALAU A. ET AL. Entecavir has high efficacy and safety in white patients with chronic hepatitis B and comorbidities. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;27(1):46-54.

ARTACHO-CORDON F., RIOS-ARRABAL S., OLIVARES-URBANO M.A., STORCH K., DICKREUTER E., MUNOZ-GAMEZ J.A. ET AL. Valproic acid modulates radiation-enhanced matrix metalloproteinase activity and invasion of breast cancer cells. *International Journal of Radiation Biology*. 2015.

## A destacar

A lo largo del año 2015 el grupo ha mantenido de forma activa los proyectos clínicos y experimentales relacionados con nuestra principal línea de investigación, "Hepatitis Virales en niños y adultos":

- Proyecto Intrasalud PI10/00717 titulado "Estudio de la variabilidad genética del VHC y la respuesta inmune del hospedador en los pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina. Bases racionales para la obtención de una vacuna terapéutica"
- PI13/01925: Estudio de seguimiento de la transmisión vertical (TV) de los virus de la hepatitis C (VHC) y de la hepatitis B (VHB): análisis de factores implicados.
- GLD14-00292: Follow-up study of the vertical transmission (VT) of HCV and HBV: analysis of the risk factors involved.

La continuidad de esta línea está garantizada con un nuevo proyecto, GLD15-00307, "Validation study of biomarkers associated both with increased risk of mother-to-child HCV transmission and with increased risk of persistent HCV infection in children vertically transmitted". Además, nos han sido concedidos otros dos proyectos, uno autonómico (PI0515/2014, Junta de Andalucía) y otro nacional (PI15/01361, FIS).

Entre las líneas de investigación colaborativas destaca la plataforma para la recogida de datos de pacientes con hepatitis B crónica (CIBERHEP), Registro Nacional de Hepatitis C (Hepa-C) y Registro Nacional de Carcinoma Hepatocelular (Registro HCC).

**PATENTES:** Se ha realizado el contrato de licencia con la empresa VIDIA HEALTH de las patentes:

1. P201530221: Método de obtención de datos útiles para predecir o pronosticar la transmisión vertical del virus de la hepatitis C.
2. P201530222: Método de obtención de datos útiles para predecir o pronosticar la cronificación de la hepatitis C y el aclaramiento del VHC.

Además, se han defendido 4 tesis doctorales y se nos ha otorgado el premio "Juan Antonio García Torres" correspondiente a 2015 al trabajo titulado "Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in clinical practice: HCV patients with advanced fibrosis" por el Colegio Oficial de Médicos de Granada.

**Institución:** Fundación para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental (FIBAO)

**Contacto:** Hospital Clínico San Cecilio · Dr. Azpitarte, 4-4ª Planta. Edificio Licinio de la Fuente

18012 Granada · Tel.: +34 958 023 164 · E.mail: fsalmero@ugr.es · Web.: <http://www.hepatogranada.com>

## G0042

Programa: Inflamación Gastrointestinal y Motilidad

Investigador Principal: Sánchez de Medina López Huertas, Fermín



## Integrantes



**CONTRATADOS:** González Pérez, Raquel | Rodríguez Cabezas, María Elena.

**ADSCRITOS:** Concha López, Ángel | Gálvez Peralta, Julio | Martínez Agustín, Olga | Olivares Martín, Mónica | Suárez Ortega, María Dolores | Utrilla Navarro, Pilar | Xaus Pey, Jordi.

## Principales líneas de investigación

- Nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente el uso de productos naturales.
- Efecto de los corticoides sobre la función de barrera intestinal.
- Alteraciones fisiopatológicas en la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Estrategia de intervención en obesidad y síndrome metabólico mediante el uso de productos naturales: influencia de la microbiota intestinal.
- Alteraciones de la barrera intestinal en pancreatitis aguda.

## Publicaciones científicas más relevantes

ALGIERI F., RODRÍGUEZ-NOGALES A., GARRIDO-MESA J., CAMUESCO D., VEZZA T., GARRIDO-MESA N. ET AL. Intestinal anti-inflammatory activity of calcium pyruvate in the TNBS model of rat colitis: Comparison with ethyl pyruvate. *Biochemical Pharmacology*. 2015.

UTRILLA M.P., PEINADO M.J., RUIZ R., RODRÍGUEZ-NOGALES A., ALGIERI F., RODRÍGUEZ-CABEZAS M.E. ET AL. Pea (*Pisum sativum* L.) seed albumin extracts show anti-inflammatory effect in the DSS model of mouse colitis. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2015;59(4):807-819.

MASCARAQUE C., LÓPEZ-POSADAS R., MONTE M.J., ROMERO-CALVO I., DADDAOUA A., GONZÁLEZ M. ET AL. The small intestinal mucosa acts as a rutin reservoir to extend flavonoid anti-inflammatory activity in experimental ileitis and colitis. *Journal of Functional Foods*. 2015;13:117-125.

GÓMEZ-GUZMAN M., TORAL M., ROMERO M., JIMÉNEZ R., GALINDO P., SÁNCHEZ M. ET AL. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2015.

CAPITAN-CANADAS F., OCON B., ARANDA C.J., ANZOLA A., SUAREZ M.D., ZARZUELO A. ET AL. Fructooligosaccharides exert intestinal anti-inflammatory activity in the CD4+ CD62L+ T cell transfer model of colitis in C57BL/6J mice. *European Journal of Nutrition*. 2015.

## A destacar

La actividad investigadora del grupo se ha traducido en 13 artículos, algunos de ellos fruto del establecimiento de colaboraciones tanto con otros grupos del CIBER, como con grupos de investigación de la red Heracles. Es destacable que la mayoría de las publicaciones están encuadradas en el primer cuartil, incluyendo 4 en el primer decil.

Hemos publicado nuevos estudios centrados los efectos antiinflamatorios de productos naturales, incluyendo prebióticos y probióticos, extractos naturales y flavonoides, además de otros estudios no relacionados. Hemos establecido la capacidad de

la doxiciclina para actuar de forma sinérgica con *S. boulardii* y se ha aplicado el modelo de colitis por transferencia linfocitaria a la investigación de las propiedades terapéuticas de productos naturales.

Nuestra actividad investigadora se ha financiado con diversos proyectos de investigación, de naturaleza tanto pública (MINECO, Junta de Andalucía) como privada. Durante 2015 el grupo ha obtenido 2 nuevos proyectos del plan nacional.

## G0006

Programa: Oncología Gastrointestinal y Hepática

Investigador Principal: Sangro Gómez-Acebo, Bruno Carlos



## Integrantes



**CONTRATADOS:** Arcelus Echavarri, Sara | Barbero López, Roberto | D'avola, Delia | Santa María Monasterio, Eva | Uriarte Díaz Varela, Iker.

**ADSCRITOS:** Ávila Zaragoza, Matías Antonio | Berasain Lasarte, Carmen | Civeira Murillo, M<sup>a</sup> Pilar | Concepción González, Axel Rolando | Corrales Izquierdo, Fernando José | Fontanellas Romas, Antonio | García Fernández de Barrena, Maite | García González, Javier Nicolás | Herrero Santos, José Ignacio | Iñarrairaegui Bastarrica, Mercedes | López Martínez, María | Quiroga Vila, Jorge | Rodríguez Ortigosa, Carlos Manuel | Sáez de Blas, Elena | Sarvide Plano, Sarai.

## Principales líneas de investigación

- Estudio de los mecanismos celulares y moleculares de la respuesta hepática frente a la lesión aguda y crónica, y de la hepatocarcinogénesis.
- Diseño de estrategias hepatoprotectoras frente a situaciones de daño/fallo hepático agudo e identificación de dianas terapéuticas para frenar la progresión de la enfermedad hepática crónica y su transformación maligna.
- Desarrollo de terapias hepatoprotectoras incluyendo el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF1) y la terapia celular con progenitores endoteliales.
- Caracterización de los efectos de las modificaciones aminoterminales de las proteínas y sus implicaciones en el desarrollo del hepatocarcinoma y regeneración hepática y desarrollo de inhibidores de dichos enzimas como nuevas moléculas anti-tumorales.
- Desarrollo clínico de nuevos fármacos con dianas terapéuticas específicas.
- Inmunoterapia mediante inhibidores de puntos de control inmunológicos (checkpoint inhibitors) y mediante vacunas peptídicas universales y personalizadas.
- Mejora de los procedimientos y materiales de terapia intraarterial de los tumores hepáticos: radioembolización y quimioembolización.
- Perfeccionamiento de los procedimientos y resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer hepático incluyendo el trasplante hepático y la cirugía de resección en pacientes con y sin cirrosis.

## Publicaciones científicas más relevantes

GARCÍA-IRIGOYEN O., LATASA M.U., CAROTTI S., URIARTE I., ELIZALDE M., URTASUN R. ET AL. Matrix Metalloproteinase 10 Contributes To Hepatocarcinogenesis in a Novel Crosstalk With the Stromal Derived Factor 1/C-X-C Chemokine Receptor 4 Axis. *Hepatology*. 2015;62(1):166-178.

PRIETO J., MELERO I., SANGRO B. Immunological landscape and immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015;12(12):681-700.

JOHNSON PJ, BERHANE S, KAGEBAYASHI C, SATOMURA S, TENG M, REEVES HL ET AL. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach-The ALBI Grade. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(6):550-8.

SERRANO-MENDIORIZ I., SAMPEDRO A., MORA M.I., MAULEON I., SEGURA V., ENRIQUEZ DE SALAMANCA R. ET AL. Vitamin D-binding protein as a biomarker of active disease in acute intermittent porphyria. *Journal of Proteomics*. 2015;127:377-385.

KOLLIGS F.T., BILBAO J.I., JAKOBS T., INARRAIRAEGUI M., NAGEL J.M., RODRÍGUEZ M. ET AL. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver International*. 2015;35(6):1715-1721.

## A destacar

En investigación traslacional podemos destacar avances en áreas diferentes. Hemos progresado en el conocimiento de mecanismos fundamentales de la hepatocarcinogénesis, identificando un nuevo papel para la metaloproteasa 10 en la transformación neoplásica del hígado y las propiedades metastásicas de las células de hepatocarcinoma, y hemos demostrado la contribución del fibroblast growth factor 15 (FGF15/19) derivado del tracto intestinal, a la progresión neoplásica del hígado fibrótico. Se ha identificado la inducción de mecanismos de regeneración hepática tras la radioembolización lobar, lo que permitirá explotar este tratamiento como método de rescate quirúrgico. En el ámbito de la hepatopatía crónica asociada a la deficiencia de la enzima porfobilinógeno deaminasa, característica de la porfiria aguda intermitente, se ha identificado un marcador plasmático de ataques recurrentes de la enfermedad. Este marcador corresponde a formas de glicosilación variable de la proteína de unión a la vitamina D, y sería susceptible de desarrollo como herramienta diagnóstica. Y, finalmente, se ha elaborado un modelo de radioembolización basado en dinámica de fluidos computacional que permitirá desarrollar mejoras en los dispositivos de inyección, catéteres, etc.

Desde el punto de vista de la investigación clínica, se han puesto en marcha ensayos clínicos con nuevos fármacos inmunoestimulantes en el tratamiento del hepatocarcinoma. En el tratamiento locoregional del hepatocarcinoma se han comunicado los resultados del primer ensayo clínico randomizado que compara radioembolización y quimioembolización, con resultados comparables, y se ha contribuido a elaborar un sistema de estimación objetiva de la reserva funcional hepática (ALBI) en pacientes con hepatocarcinoma, que por su mejor rendimiento y objetividad puede sustituir a la clasificación de Child-Pugh. Por último, en lo referente al trasplante hepático se ha profundizado en los efectos de la inmunosupresión sobre dos factores clave de la supervivencia a largo plazo de los pacientes, como son el riesgo cardiovascular y el deterioro de la función renal.

## Grupos de Investigación Vinculados

### PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DE HEPATITIS VÍRICAS

- **José Luis Calleja Panero** (Universidad de Alcalá, Madrid).

### PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DE COLESTASIS Y TRASTORNOS METABÓLICOS

- **Llorenç Caballería Rovira** (Universitat Autònoma de Barcelona).
- **Carmelo García Monzón** (Servicio Madrileño de Salud, Madrid).

### PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DE INMUNOLOGÍA, TERAPIA CELULAR Y TRASPLANTE DE HÍGADO

- **Alfredo Minguela Puras** (Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia).

### PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DE ONCOLOGÍA HEPÁTICA Y GASTROINTESTINAL

- **Francisco Javier Padillo Ruiz** (Fund. Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla).

### PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DE INFLAMACIÓN Y MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

- **Ana Belén Beltrán Niclós** (Fundación para la Investigación del Hospital la Fe, Valencia).
- **Maria Esteve Comas** (Fundación privada Institut de Recerca Biomèdica, Barcelona).



**ciberehd**

Centro de Investigación Biomédica en Red  
Enfermedades Hepáticas y Digestivas



**Unión Europea**

Fondo Europeo  
de Desarrollo Regional  
"Una manera de hacer Europa"

**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)