

# Memoria Anual 2013

# ÍNDICE

<b>1. ORGANIZACIÓN</b> .....	<b>3</b>
Carta del Director Científico .....	4
Lista de Grupos e Instituciones .....	6
Estructura Organizativa .....	8
Presupuesto 2013 .....	9
Personal CIBEREHD .....	10
<b>2. PROGRAMAS CIENTÍFICOS</b> .....	<b>11</b>
Hipertensión Portal y Cirrosis .....	12
Virus de la Hepatitis .....	15
Colestasis y Trastornos Metabólicos .....	18
Inmunología y Trasplante Hepático .....	21
Cáncer Hepático y Digestivo .....	25
Inflamación Gastrointestinal y Motilidad .....	30
<b>3. PLATAFORMAS HORIZONTALES</b> .....	<b>33</b>
Plataformas de Equipamiento .....	34
<b>4. PROGRAMAS HORIZONTALES</b> .....	<b>37</b>
Plan de Formación y Difusión .....	38
<b>5. GRUPOS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>41</b>



# 1 Organización



## Carta del Director Científico

Muchas gracias por seguir la actividad científica del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

CIBERehd es un consorcio público cuya meta es promover la investigación traslacional de alto nivel a través de la interacción de los mejores grupos españoles. CIBERehd dota a sus grupos miembros de fondos para financiar la investigación y personal de apoyo, proyectos de colaboración, plataformas tecnológicas comunes, infraestructuras científico-técnicas y el desarrollo de actividades de formación. Establecido el 29 de noviembre de 2006, en 2013 está constituido por 51 grupos de 30 centros distribuidos en 9 regiones.

### Nuestra misión es:

- a) Ejecución de programas conjuntos de investigación, desarrollo e innovación en enfermedades digestivas y hepáticas potenciando la interacción y sinergias entre los mejores grupos españoles.
- b) Contribuir a la resolución de problemas de atención sanitaria relacionados con las áreas mencionadas anteriores.
- c) Promover la transferencia de los resultados de los procesos de investigación hacia aplicaciones clínicas y a la sociedad, especialmente en la industria biotecnológica y farmacéutica.
- d) Promover la participación en actividades de investigación de prioridad en la esfera nacional y en proyectos incluidos en los Programas Marco Europeos de I+D+I.
- e) Promover la difusión de sus actividades y la formación de investigadores competitivos en el campo de las enfermedades digestivas y hepáticas.

CIBERehd está dirigido por el Director Científico, nombrado por el ISCIII, que asume la responsabilidad de todas las acciones de CIBERehd con la asistencia del Comité de Dirección que comprende el Gerente, el Coordinador de Formación y los Coordinadores de los Programas de Investigación y las Plataformas Tecnológicas. Establece el plan de acción multianual y su presupuesto. La financiación de CIBERehd procede principalmente (80%) del ISCIII que se usa básicamente para cubrir los salarios de los investigadores y el personal de apoyo, para comprar infraestructura científico-técnica y, en menor grado, para formar al personal investigador y para cubrir gastos corrientes y de gestión. Las instituciones del consorcio contribuyen con sus instalaciones, servicios y parte de su personal (sus investigadores de personal adheridos a CIBERehd). Asimismo, CIBERehd autofinancia más del 10% de su presupuesto.

### Programas de investigación

- 1. Hipertensión portal
- 2. Hepatitis
- 3. Colestasis y trastornos metabólicos
- 4. Inmunología y trasplante de hígado
- 5. Oncología hepática y gastrointestinal
- 6. Inflamación y motilidad gastrointestinal.

Las Plataformas Tecnológicas incluyen un Biobanco, una Plataforma de Transcrip-tómica, Proteómica y Metabolómica, una Plataforma de Pirosecuencia y una Plata-forma de Bioinformática.

### Comité de Dirección

- Director Científico **Dr. Jaume Bosch**
- Coordinador de Enseñanza **Dr. Joan Caballería**
- Vicedirector **Dr. Jordi Bruix.**

### Coordinadores de Programas

- Programa 1: **Dr. Agustín Albillos**
  - Programa 2: **Dr. Juan I. Esteban**
  - Programa 3: **Dr. Juan F. Medina**
  - Programa 4: **Dr. M. Navasa**
  - Programa 5: **Dr. Jordi Bruix**
  - Programa 6: **Dr. Julián Panés**
- Y el Gerente, **Manuel Sánchez.**

Este año, se publicaron 558 artículos en revistas de primer y segundo cuartil, el 77 % (429) de los cuales pertenece al primer cuartil y el 50% (218) al primer decil de su especialidad. Esto indica un aumento adicional en la cantidad y la calidad de re-sultados científicos de CIBERehd. Además, en 335 publicaciones, el autor principal o el autor correspondiente pertenecía a CIBERehd y 85 de estas publicaciones fue-ron de colaboración. Finalmente, hubo 14 publicaciones en revistas de alto impacto.

**Dr. Jaume Bosch**

Director científico de CIBERehd

## Lista de Grupos e Instituciones

El CIBERehd se constituyó el 29 de noviembre 2006, y actualmente forman parte del mismo 51 grupos (1 de ellos Asociado y 7 Vinculados) de 30 centros repartidos en 9 Comunidades Autónomas. Sus órganos de gobierno y dirección son el Director Científico, Dr. Jaume Bosch, y su Consejo Rector, formado por tres representantes del Instituto de Salud Carlos III y un representante institucional por cada una de las instituciones consorciadas.

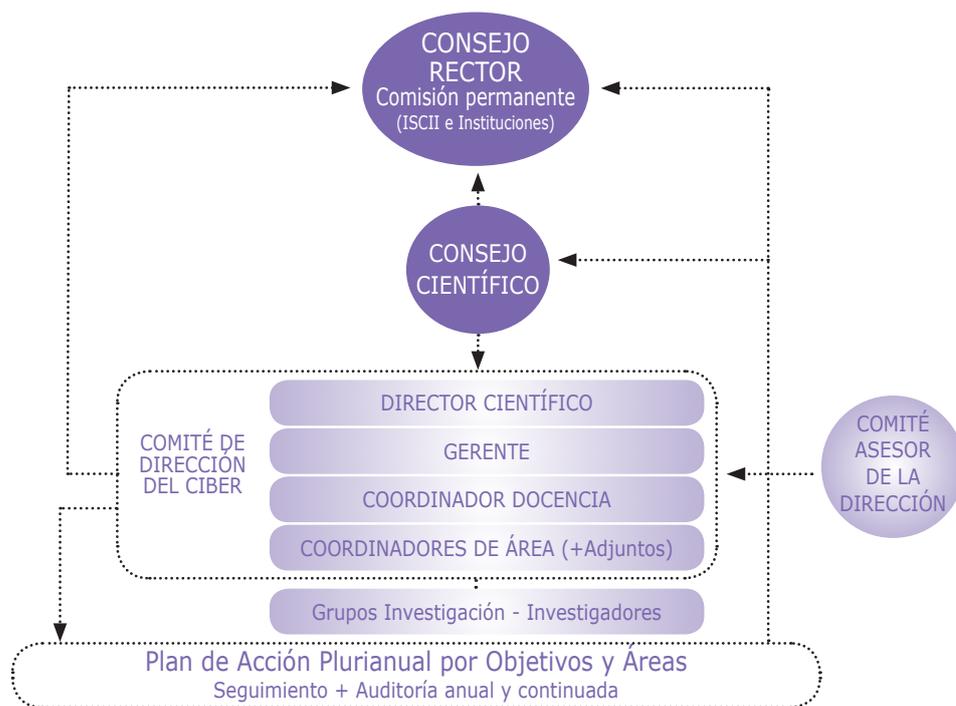
IP	Institución
Agustín Albillos	Facultad de Medicina de Alcalá de Henares
Rocío Álvarez (Vinculado)	Hospital Virgen de la Arrixaca
Vicente Arroyo	Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
Fernando Azpiroz	Hospital Vall d'Hebró-Institut de Recerca
Rafael Bañares	Hospital Gregorio Marañón
Marina Berenguer	Hospital La Fe
Jaime Bosch	Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
Jordi Bruix	Hospital Clínic i Provincial
Xavier Calvet	Corporació Sanitària Parc Taulí
José V Castell	Hospital La Fe
Antoni Castells	Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
Juan Córdoba	Hospital Val d'Hebron-Institut de Recerca
Juan Vicente Esplugues	Hospital Universitario de Valencia
Juan Ignacio Esteban	Hospital Vall d'Hebró-Institut de Recerca
Rafael Esteban	Hospital Vall d'Hebró-Institut de Recerca
José Carlos Fdez-Checa	Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Xavier Forns	Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
José Juan García Marín	Universidad de Salamanca USAL
Carmelo García Monzón (Vinculado)	Hospital Santa Cristina
Javier García-Samaniego	Hospital Carlos III
Eduard Cabré	Hospital Germans Trias i Pujol
Jordi Gómez	CSIC Inst Parasitología y Biomedicina López Neyra
Javier González Gallego	Universidad de León
Carlos Guarner	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Francisco Guarner	Hospital Vall d'Hebró-Institu de Recerca
Angel Lanas	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
Manuel de la Mata	Hospital Universitario Reina Sofía

José M <sup>a</sup> Mato	CIC Biogune
Juan F Medina	Clínica Universitaria Navarra
Luisa García Buey	Hospital de la Princesa
Julià Panés	Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
Albert Parés	Hospital Clínic i Provincial Barcelona
Marçal Pastor	Universidad de Barcelona
Ramon Planas	Hospital Germans Trias i Pujol
Jesús M <sup>a</sup> Prieto	Clínica Universitaria de Navarra
Miquel Navasa	Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
Manuel Romero	Hospital Universitario Nuestra Sra. De Valme
Fco Javier Salmerón	Hospital Universitario San Cecilio
José Such	Fund. de la Comunidad Valenciana para la Investigación
Antonio Zarzuelo	Universidad de Granada
Luis Bujanda	Hospital de Donostia
Pere Clavé	Hospital de Mataró
Javier Pérez Gisbert	Hospita de la Princesa
Belén Beltrán (Vinculado)	Hospital La Fe
Paloma Martín Sanz (Asociado)	CSIC-Alberto Sols
Raul Andrade	IMABIS
Llorenç Caballeria (Vinculado)	IDIAP Jordi Gol
Maria Esteve (Vinculado)	Fundación Docencia Recerca Mutua de Terrassa
Francisco Javier Padillo (Vinculado)	Hospital Virgen del Rocío
José Luis Calleja (Vinculado)	Hospital Universitario Puerta de Hierro



## Estructura Organizativa

La estructura funcional del CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas se resume en la Figura 1, a la estructura general de los CIBER hemos añadido dos figuras más: el Comité Asesor de la Dirección (órgano asesor que integra a personalidades relevantes de la hepatología y gastroenterología españolas), los Coordinadores Adjuntos (que colaboran con los Coordinadores de Programa en la elaboración y coordinación de las distintas líneas de investigación de cada Programa).



El CIBER, a través de su Comité de Dirección (órgano que integra al Director Científico, al Gerente, al Coordinador de Docencia y a los Coordinadores de Programa) establece el plan plurianual de actuación y su presupuesto; el 80% de la financiación del CIBER es fundamentalmente a través de subvenciones del ISCIII, dirigidas a cubrir gastos derivados de la contratación estable de personal investigador y de soporte, a la adquisición de infraestructura científico-técnica, a formación de personal investigador, a gastos corrientes y de gestión. Las instituciones consorciadas contribuyen aportando instalaciones, servicios y parte del personal.

Esta estructura representa una gran novedad, pues determina que los CIBER sean centros enteramente dirigidos por los propios investigadores, los cuales establecen sus necesidades, recursos, y el plan temporal de ejecución, con una elevada financiación adicional para los grupos involucrados y con vocación de permanencia en el tiempo.



## Presupuesto

CIBERehd	presupuesto 2013
TOTAL	4.581.311
Empresa: CIBEREHD ENFERMEDADES HEPATICAS Y D	
Apoyo a grupos	3.549.311
Presupuesto de los grupos	3.063.000
Ingresos externos finalistas públicos	238.311
Ingresos externos finalistas privados	248.000
Plataformas Tecnológicas	230.000
Plataforma CicBiogune	75.000
Apoyo BioBanco	10.000
Biotecnología Hep. (Bio-informática)	85.000
Plataforma Diagnóstico Cáncer	60.000
Acciones Estratégicas	150.000
Convenios	135.000
Conv. colaboración / soporte investigadores	50.000
Convenios con inst. consorciadas y otras	85.000
Formación	70.000
Estancias formativas en el extranjero	40.000
Estancias formativas en grupos CIBEREHD	10.000
Programa profesor visitante	5.000
Participación cursos y reuniones	15.000
Coordinación y gestión	447.000
Dirección y Coordinación	120.000
Gastos de gestión	327.000

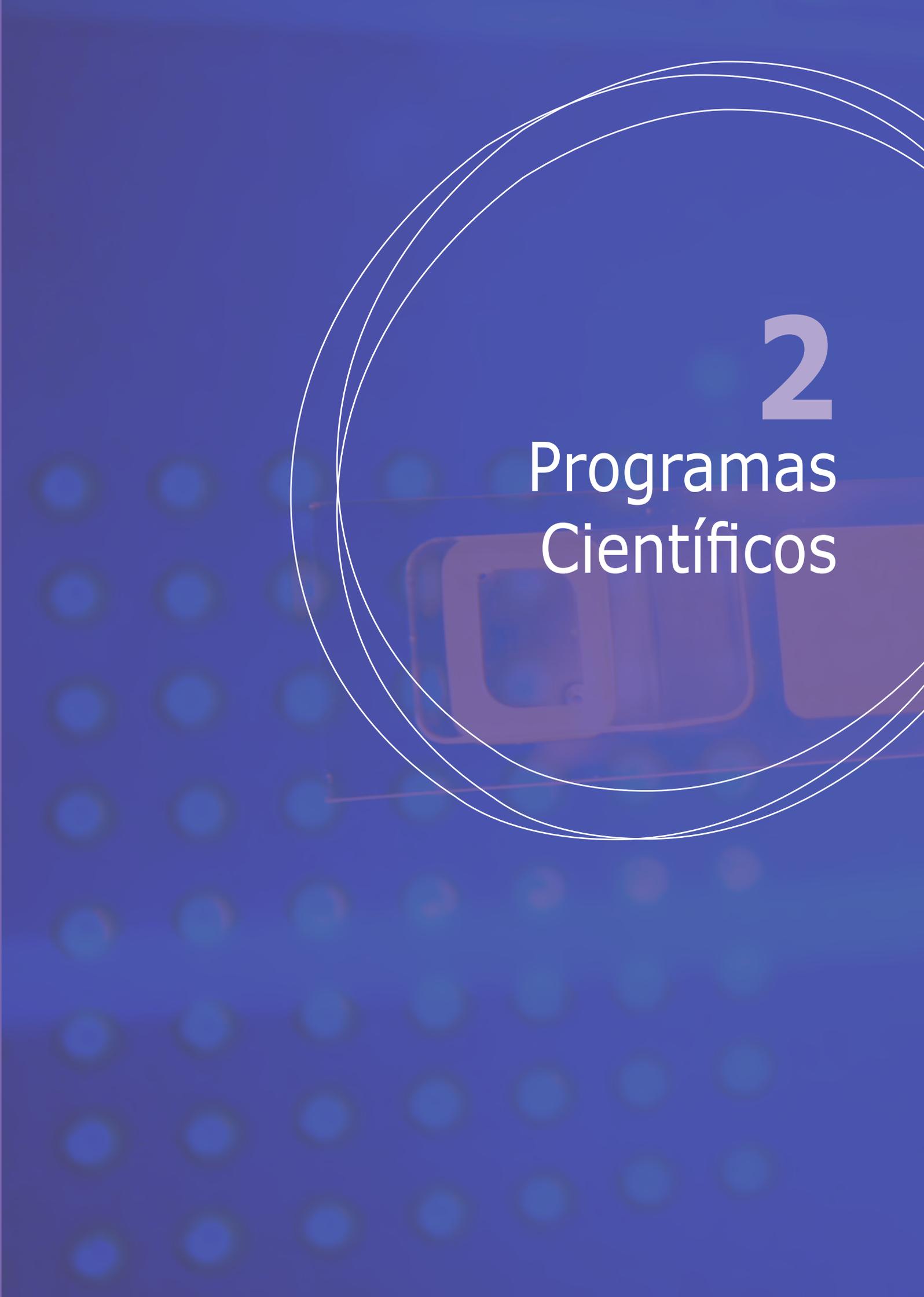


## Personal CIBERehd

En 2013 la contratación de personal por parte de los grupos de investigación miembros del CIBEREHD en lo que se refiere a personal de grupo y plataformas de equipamiento se ha mantenido estable en cuanto a número de contratados. Durante este año el CIBEREHD ha llegado a una media de 125 contratados, cifra que indica el ligero ajuste producido en gran medida por las limitaciones en cuanto a contratación impuestas por la Ley de Presupuestos del año 2013.

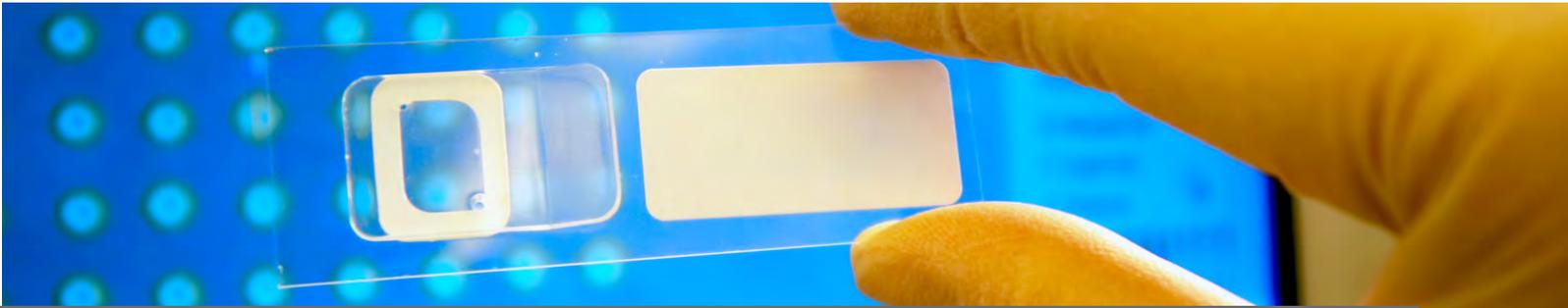
La política de personal del CIBEREHD continúa orientada hacia la estabilidad que se aporta a los investigadores y técnicos contratados y a los propios grupos, centrando los recursos disponibles en contratos laborales indefinidos ya existentes y a jornada completa

CATEGORÍA	Nº DE TRABAJADORES	PORCENTAJE
Doctores	44	35,20%
Licenciados	43	34,40%
Diplomados	12	9,60%
Técnico FP	26	20,80%
<b>TOTAL</b>	<b>125</b>	<b>100%</b>



2

# Programas Científicos



## P1. Hipertensión Portal y Mecanismos de Transición a Cirrosis

### Descripción

El Programa de CIBERhd número 1, titulado "Hipertensión portal y mecanismos de transición a cirrosis", se centra en la investigación en colaboración sobre la patogénesis, 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 fibrogenesis 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 el Programa en cinco líneas 1) fibrogenesis hepática, 2) hipertensión portal, 3) ascitis / función renal e insuficiencia hepática, 4) infección y translocación bacteriana, y 5) encefalopatía hepática.

El Programa está formado por ocho grupos, cinco ubicados en Barcelona y conducidos por los Drs. Arroyo (Hospital Clinic), Bosch (Hospital Clinic), Genescá (Hospital Valle Hebron), Guarner (Hospital San Pablo) y Planas (Hospital Germán Trias Pujol), dos en Madrid conducidos por los Drs. Albillos (Hospital Ramón y Cajal-Universidad de Alcalá) y Bañares (Hospital Gregorio Marañón), y uno en Alicante conducido por el Dr. Such (Hospital General). Pese a su origen clínico, todos los grupos incluidos en el Programa han incorporado investigación experimental. Este último hecho permite que el Programa 1 cubra todo el espectro de investigación traslacional en el campo de su competencia, incluyendo estudios de biología celular y molecular, prueba de concepto en pacientes con cirrosis y ensayos clínicos para evaluar diferentes fármacos y estrategias de tratamiento.

El objetivo estratégico de CIBERhd es promover la investigación clínica y experimental en colaboración. En este sentido, la dirección de CIBERhd ha estimulado el desarrollo de proyectos en colaboración entre grupos del Programa 1, así como con grupos en otras áreas. La colaboración ha incluido ensayos clínicos multicéntricos, cooperación para evaluar marcadores de pronóstico y estrategias de prueba y diseño para el diagnóstico y el tratamiento con un efecto directo sobre la práctica clínica. Uno de los objetivos iniciales de CIBERhd fue ampliar esta colaboración hacia investigación básica mecanística, usando las ventajas de la biología celular y molecular. También se ha iniciado cooperación en este sentido entre grupos de CIBERhd y se espera que continúe creciendo en los próximos años.

La tabla describe los temas de investigación de los 8 grupos del Programa 1:

Grupo	Centro	IP	Líneas de investigación de cada grupo	Nº de miembros
1	Universidad de Alcalá-Hospital Ramón y Cajal, Madrid	Agustín Albillos	Hipertensión portal Infección/Translocación	11
2	Hospital Clínic Barcelona	Vicente Arroyo	Fibrogénesis Ascitis/función renal/Insuficiencia hepática Infección/Translocación Encefalopatía hepática	15
3	Hospital Gregorio Marañón, Madrid	Rafael Bañares	Hipertensión portal Ascitis/función renal/Insuficiencia hepática	11
4	Hospital Clínic Barcelona	Jaime Bosch	Hipertensión portal Infección/Translocación	10
5	Hospital Valle de Hebrón, Barcelona	Juan Genescá	Ascitis/función renal/Insuficiencia hepática Encefalopatía hepática	5
6	Hospital San Pablo, Barcelona	Carlos Guarner	Hipertensión portal Ascitis/función renal Infección/Translocación	6
7	Hospital Germans Trias, Badalona	Ramón Planas	Hipertensión portal Ascitis/función renal Infección/Translocación Encefalopatía hepática	5
8	Hospital General Universitario, Alicante.	José Such	Ascitis/función renal Infección/Translocación	8

#### Proyectos clínicos en colaboración llevados a cabo por miembros del Programa durante 2013

- Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo sobre la eficacia de beta-bloqueantes para prevenir la descompensación de cirrosis con hipertensión portal. Proyecto de Investigación Clínica, Instituto de Salud Carlos III EC08/00122. Código: PREDESCI. Año de comienzo: 2008. Hospital / instituciones participantes: H. Santa Cruz y San Pablo, H. Clinic, H. Trias Pujol, H. Valle de Hebrón, H. Ramón y Cajal-Universidad de Alcalá, H. Gregorio Marañón, H. Puerta de Hierro Majadahonda, H. Arnau de Vilanova. Investigador principal / Coordinador: Cándido Villanueva, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.
- Eficacia de albúmina y midodrina en la prevención de las complicaciones de cirrosis en pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante: estudio doble ciego, aleatorizado controlado. Código: estudio MACHT. Año de comienzo: 2009. Hospital / instituciones participantes: H. Clinic, H. Valle de Hebrón. Investigador principal / Coordinador: Pere Ginés, Hospital Clinic, Barcelona.
- Estudio aleatorizado piloto para evaluar el ejercicio físico en pacientes cirróticos y aporte complementario de aminoácidos ramificados. Fundación Mapfre. Año de comienzo: 2010. Hospital / instituciones participantes: H. Santa Cruz y San Pablo, H. Valle de Hebrón. Investigador principal / Coordinador: Germán Soriano, Santa Cruz y San Pablo, Barcelona.

- Ensayo multicéntrico, aleatorizado para evaluar el efecto de la pérdida de peso sobre la presión portal en pacientes con cirrosis y obesidad/sobrepeso. Año de comienzo: 2011. Código: estudio SPORTDIET. Hospital / instituciones participantes: H. Clinic, H. San Pablo, H. Valle de Hebron, H. Ramón y Cajal-Universidad de Alcalá, H. Gregorio Marañón, H. Puerta de Hierro. Este proyecto es una acción estratégica de Ciberehd. Investigador principal / Coordinador: Jaime Bosch, Hospital Clinic, Barcelona.
- Tratamiento de síndrome hepatorenal con terlipresina administrada como infusión intravenosa continua con dosis ajustadas según la respuesta hemodinámica. Código: estudio AMELIORATE. Año de comienzo: 2012. Hospital / instituciones participantes: H. Clinic, H. Valle de Hebrón, H. del Mar, H. Sant Pau, H. Germans Trias i Pujol, H. Moises Broggi, H. Parc Taulí. Investigador principal / Coordinador: Pere Ginès, Hospital Clinic, Barcelona.
- Tratamiento del síndrome hepatorenal asociado con infecciones bacterianas con terlipresina y albúmina. Código: Año de comienzo: 2012. Hospital / instituciones participantes: H. Clinic, H. Sant Pau. Investigador principal / Coordinador: Pere Ginès, Hospital Clinic, Barcelona.



## P2. Hepatitis Viral

### **Coordinador del Programa:**

Dr. Juan Ignacio Esteban Mur

### **Coordinadores asociados:**

Drs. Xavier Forns y Manuel Romero Gómez

## Descripción

El Área 2 incluye 8 grupos de investigación conducidos por los Drs. Juan Ignacio Esteban Mur (Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona), Rafael Esteban Mur (Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona), Xavier Forns Bernhardt (Hospital Clínic de Barcelona), Javier García-Samaniego Rey (Hospital Carlos III. Madrid), Jordi Gómez Castilla (CSIC Instituto Lopez Neyra. Granada), Manuel Romero Gómez (Hospital Universitario de Valme, Sevilla), Javier Salmerón Escobar (Hospital Universitario San Cecilio. Granada) y Marisa García Buey (Hospital de la Princesa. Madrid).

Durante 2013, los grupos del Programa de Hepatitis Viral han consolidado los esfuerzos de colaboración planeados anteriormente.

- La base de datos del VHB pública llamada CIBERHEP, propiedad de Ciberehd está abierta a todos los profesionales del Sistema Nacional de Salud que deseen participar en el proyecto. La base de datos coordinada por los Drs. M. Buti y R. Esteban recibió la aprobación en el Boletín Oficial del Estado BOE-B-2010-32871, de 25 de septiembre de 2010, y se registró en la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD), 22 de octubre de 2010. CIBERHEP está completamente activa y se han introducido más de 1000 pacientes.
- El uso de nuevas tecnologías tales como GWAS, pirosecuenciación ultra-profunda (UDPS) usando la plataforma 454/Roche y biosensores de ARN estructural usando micromatrices, han permitido publicar varios artículos en colaboración y abrir nuevas líneas de investigación.
- Se ha desarrollado satisfactoriamente un proyecto de CDTI (Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial) en colaboración con Roche Diagnostics y ABL subvencionado por el MINECO IDI-20110115 (Coordinado por el Dr. J. I. Esteban). Este proyecto titulado "Estudios de quasiespecies de los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC) y de polimorfismos genómicos asociados a la respuesta al tratamiento antiviral por pirosecuenciación" comenzó el 1 de marzo de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2013. El proyecto ha incluido el consorcio de cuatro instituciones: Roche Diagnostic Systems, ABL-Therapy Edge, Ciberehd y VHIR-HUVH. El resultado más importante ha sido el desarrollo de una

patente europea EP13382278 propiedad de Ciberehd, Roche y VHIR basada en el subtipado de VHC usando secuenciación masiva.

- Se ha consolidado una base de datos del VHC pública llamada HepatiC propiedad de Ciberehd. Se ha firmado un acuerdo con la AEEH (Asociación Española para el Estudio del Hígado) para abrir Hepatic a todos los profesionales del Sistema Nacional de Salud que deseen participar en el proyecto. La base de datos recibió la aprobación en el Boletín Oficial del Estado BOE-B-2011-20823, de 20 de junio de 2011, y se registró en la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD). Está completamente operativa y se han introducido más de 500 pacientes durante 2013.
- Otro estudio completamente en colaboración, patrocinado por una plataforma de Ciberehd, todavía en marcha durante 2013 y titulado "Secuenciación a gran escala para el diagnóstico y planificación del tratamiento de hepatitis víricas" ha prosperado finalmente y se ha obtenido una publicación en colaboración.
- Se han puesto en práctica pruebas de polimorfismo de IL28 en pacientes crónicos con VHC en todos los hospitales clínicos participantes.
- También hemos tenido éxito en el uso de replicones del VHC subgenómicos y genómicos para estudiar la infección, replicación del VHC, incluyendo la clonación de un genoma del VHC de longitud completa totalmente replicante (grupo del Dr. X. Forn), y la investigación del efecto de fármacos antivirales sobre la dinámica de quasiespecies del VHC (Drs. J. Gómez y E. Domingo).
- Se han evaluado técnicas no invasivas (ARFI) para caracterizar la fibrosis hepática, incluyendo software aprobado para analizar imágenes de resonancia magnética.
- Está en marcha la mejora de la detección de la carga viral del VHD (Dr. García Samaniego).
- Se han reforzado estudios epidemiológicos centrados en el VHB, VHC, VHD y recientemente en la infección por el VHE incluyendo estudios de transmisión nosocomial del VHC apoyando así al Sistema Nacional de Salud español. También estamos estudiando la dinámica viral durante la terapia antiviral y durante la recaída tras el trasplante y también estamos implicados en el desarrollo de ensayos multicéntricos en cooperación para tratamientos antivirales.
- Estudios sobre polimorfismos genómicos del DNA en genes inducibles por interferón (ISG), han notificado su asociación como predictores independientes de la respuesta al tratamiento anti-VHC (Peg-IFN y ribavirina) en pacientes crónicos con VHC (HCC) (Dra. M. García Buey). La respuesta inmunitaria y los niveles de expresión de proteínas del huésped se han implicado en la progresión hacia fibrosis/cirrosis y en el desarrollo de hepatocarcinoma.
- Un estudio multicéntrico de tres años que incluye todos los casos de hepatocarcinoma que se producen en NASH, VHC o cirrosis criptogénica, llamado FLIP (Hígado graso: inhibición de la progresión) comenzó en 2010 (Dr. M Romero Gómez)
- El grupo del Dr. J. Salmerón participa en el proyecto europeo "Hígado graso: inhibición de la progresión. "Prevención y tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD)" que comenzó en 2010.
- Se ha consolidado una línea de investigación en colaboración que incluye tres grupos de nuestra Área 2 y conducida por el Dr. J. García-Samaniego, centrándose en el estudio de interacciones epigenéticas entre el DNA genómico del huésped y los genomas del VHB o el VHC.

- Se ha desarrollado una metodología para el subtipado del VHC usando la plataforma 454/GS-Junior. Está en marcha la automatización del protocolo para implementarse en el laboratorio de rutina clínico "Patología de la hepatitis. Departamento de Bioquímica. Hospital Vall d'Hebron Barcelona" (grupo del Dr. R. Esteban).
- La mayoría de los grupos han participado en ensayos clínicos multicéntricos con nuevas combinaciones de antivirales de acción directa contra el VHC.
- Se han propuesto ensayos clínicos que usan nuevas estrategias antivirales (mutagénesis letal) y nuevos inhibidores (quercetina, etc.) y se desarrollarán en los próximos años.

Como resumen, la actividad desarrollada durante 2013 en el Área 2 de Ciberehd ha sido satisfactoria y ha aumentado la capacidad de investigación competitiva de nuestra red. Juan I Esteban



## P3. Colestasis, Trastornos Metabólicos y Hepatotoxicidad

### Coordinador del Programa

Dr. Juan F. Medina, CIMA Universidad de Navarra

### Prólogo

El Programa 3 incluye diez grupos, cuyas actividades de investigación están relacionadas principalmente con colestasis, trastornos metabólicos y hepatotoxicidad. Una primera rama del Programa está formada por tres grupos conducidos por el Dr. Albert Parés, el Dr. Llorenç Caballería y el Dr. Juan F. Medina, respectivamente. Estos grupos se centran en estudios clínicos, epidemiológicos y básicos de colestasis, y están trabajando en el análisis de anomalías de transporte de componentes del flujo biliar y posteriores alteraciones en la cirrosis biliar primaria y otras enfermedades colestásicas crónicas.

Los otros siete grupos forman una segunda rama en el Programa que investiga 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 hepatocitos y el papel de las citocinas y las adipocitocinas en trastornos hepáticos infecciosos, toxicológicos y metabólicos. Son altamente relevantes a este respecto 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 adjudicado un número sustancial de proyectos y llevan a cabo múltiples colaboraciones con otros grupos. Además, los grupos conducidos por el Dr. Javier González Gallego y los Drs. Carmelo García Monzón y Paloma Martín Sanz mantienen una estrecha colaboración para el estudio de terapias antioxidantes en modelos de hepatitis C. Finalmente, los grupos conducidos por el Dr. Jose V. Castell y el Dr. Raúl Andrade están investigando diferentes mecanismos moleculares que producen hepatotoxicidad.

### Colestasis, trastornos metabólicos y hepatotoxicidad

Los grupos que forman el Programa 3 han mantenido redes de colaboración entre ellos (colaboraciones intra-nodales) y entre otros grupos externos (colaboraciones inter-nodales). El grupo del Dr. José M. Mato, de CIC BioGUNE, ha 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 CIBERhd. Además, las colaboraciones basadas en estas plataformas se han consolidado a través de la organización de actividades de formación tales como sesiones de docencia.

### Proyectos del Programa y colaboraciones

**Además, varias publicaciones de gran impacto muestran adicionalmente la alta calidad de las colaboraciones actuales, tal como se ilustra por los siguientes ejemplos:**

- Martínez-Uña M, Varela-Rey M, Cano A, Fernández-Ares L, Beraza N, Aurrekoetxea I, Martínez-Arranz I, García-Rodríguez JL, Buqué X, Mestre D, Luka Z, Wagner C, Alonso C, Finnell RH, Lu SC, Martínez-Chantar ML, Aspichueta P, Mato JM. *Excess S-adenosylmethionine reroutes phosphatidylethanolamine towards phosphatidylcholine and triglyceride synthesis*. Hepatology 2013;58:1296-305. **(IF 2012: 12.003)**.
- Guañabens N, Monegal A, Cerdá D, Muxí Á, Gifre L, Peris P, Parés A. *Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis*. Hepatology 2013;58:2070-8. **(IF 2012: 12.003)**.
- Barbero-Camps E, Fernández A, Martínez L, Fernández-Checa JC, Colell A. *APP/PS1 mice overexpressing SREBP-2 exhibit combined A $\beta$  accumulation and tau pathology underlying Alzheimer's disease*. Hum Mol Genet 2013;22:3460-76. **(IF 2012: 7.692)**.
- Uriarte I, Fernandez-Barrena MG, Monte MJ, Latasa MU, Chang HC, Carotti S, Vespasiani-Gentilucci U, Morini S, Vicente E, Concepcion AR, Medina JF, Marin JJ, Berasain C, Prieto J, Avila MA. *Identification of fibroblast growth factor 15 as a novel mediator of liver regeneration and its application in the prevention of post-resection liver failure in mice*. Gut 2013;62:899-910. **(IF 2012: 10.732)**.

**Las redes internacionales también son importantes para el Programa 3. Por ejemplo:**

- Vazquez-Chantada M, Gonzalez-Lahera A, Martinez-Arranz I, Garcia-Monzon C, Regueiro MM, Garcia-Rodriguez JL, Schlangen KA, Mendibil I, Rodriguez-Ezpeleta N, Lozano JJ, Banasik K, Justesen JM, Joergensen T, Witte DR, Lauritzen T, Hansen T, Pedersen O, Veyrie N, Clement K, Tordjman J, Tran A, Le Marchand-Brustel Y, Buque X, Aspichueta P, Echevarria-Uraga JJ, Martin-Duce A, Caballeria J, Gual P, Castro A, Mato JM, Martinez-Chantar ML, Aransay AM. *Solute carrier family 2 member 1 is involved in the development of nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology 2013;57:505-14. **(IF 2012: 12.003)**.
- Fernandez A, Matias N, Fucho R, Ribas V, Von Montfort C, Nuño N, Baulies A, Martinez L, Tarrats N, Mari M, Colell A, Morales A, Dubuquoy L, Mathurin P, Bataller R, Caballeria J, Elena M, Balsinde J, Kaplowitz N, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC. *ASMase is required for chronic alcohol induced hepatic endoplasmic reticulum stress and mitochondrial cholesterol loading*. J Hepatol 2013;59:805-13. **(IF 2012: 9.858)**.
- Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, Saliba F, Sauerbruch T, Klammt S, Ockenga J, Pares A, Wendon J, Brünner T, Kramer L, Mathurin P, de la Mata M, Gasbarrini A, Müllhaupt B, Wilmer A, Laleman W, Eefsen M, Sen S, Zipprich A, Tenorio T, Pavesi M, Schmidt HH, Mitzner S, Williams R, Arroyo V; RELIEF study group. *Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial*. Hepatology 2013;57:1153-62. **(IF 2012: 12.003)**.

- Liu JZ, Hov JR, Folseraas T, Ellinghaus E, Rushbrook SM, Doncheva NT, Andreasen OA, Weersma RK, Weismüller TJ, Eksteen B, Invernizzi P, Hirschfield GM, Gotthardt DN, Pares A, Ellinghaus D, Shah T, Juran BD, Milkiewicz P, Rust C, Schramm C, Müller T, Srivastava B, Dalekos G, Nöthen MM, Herms S, Winkelmann J, Mitrovic M, Braun F, Ponsioen CY, Croucher PJ, Sterneck M, Teufel A, Mason AL, Saarela J, Leppä V, Dorfman R, Alvaro D, Floreani A, Onengut-Gumuscu S, Rich SS, Thompson WK, Schork AJ, Næss S, Thomsen I, Mayr G, König IR, Hveem K, Cleynen I, Gutierrez-Achury J, Ricaño-Ponce I, van Heel D, Björnsson E, Sandford RN, Durie PR, Melum E, Vatn MH, Silverberg MS, Duerr RH, Padyukov L, Brand S, Sans M, Annese V, Achkar JP, Boberg KM, Marschall HU, Chazouillères O, Bowlus CL, Wijmenga C, Schrumpf E, Vermeire S, Albrecht M; UK-PSCSC Consortium; International IBD Genetics Consortium, Rioux JD, Alexander G, Bergquist A, Cho J, Schreiber S, Manns MP, Färkkilä M, Dale AM, Chapman RW, Lazaridis KN; International PSC Study Group, Franke A, Anderson CA, Karlsen TH. *Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis*. Nat Genet 2013;45:670-5. **(IF 2012: 35.209)**.

## P4. Inmunología Hepática, Terapia Celular y Trasplante

### Coordinador:

Miquel Navasa

### Coordinador adjunto:

Marina Berenguer

### Descripción

A pesar de que el Programa 4 abarca diversas temáticas, su área de investigación principal es el trasplante hepático. En la actualidad se realizan unos 15.000 trasplantes hepáticos anuales en el mundo, con resultados satisfactorios en términos de supervivencia de los pacientes receptores de trasplante: alrededor del 90% al año del trasplante, 75% a los 5 años, y 65% a los 10 años. No obstante, el trasplante hepático sigue presentando una serie de problemas clínicos importantes:

Inmunosupresión: a) su optimización para adecuarla a las necesidades de cada paciente con objeto de reducir el riesgo de rechazo y de toxicidad; b) la posibilidad de la retirada completa de la inmunosupresión en pacientes tolerantes con su injerto, que podrían representar una proporción notable de pacientes trasplantados una vez transcurridos varios años desde del trasplante, y c) la detección y manejo adecuados de las complicaciones de los inmunosupresores. Estos aspectos son objeto de investigación por parte del Programa 4.

Recidiva de la enfermedad pre-trasplante, especialmente la hepatitis C. La gran relevancia de la recidiva de hepatitis C radica, por un lado, en el elevado número de pacientes receptores de trasplante por hepatopatías relacionadas con el virus C y, por otro, al fuerte impacto negativo de la recidiva de hepatitis C sobre la supervivencia post-trasplante debido a la rápida progresión de la lesión hepática en el injerto en una proporción notable de pacientes trasplantados. La investigación de los mecanismos lesionales en la recidiva de hepatitis C y el manejo terapéutico de los pacientes con esta complicación constituyen líneas de investigación de gran interés en la actualidad, especialmente en el contexto actual de desarrollo y comercialización de nuevos y potentes agentes virales. Por ello, el Programa 4 también se ocupa de forma preferente de la investigación de este problema.

Desproporción entre el número de donantes de órganos y el número de pacientes en lista de espera de trasplante hepático. Por ello, a lo largo de los últimos años, por un lado, se han ido implementando una serie de acciones dirigidas a paliar este problema mediante la investigación de estrategias que permitan incrementar el número de injertos hepáticos adecuados para trasplante, y, por otro, se han realizado mejoras en la gestión de la lista de espera para trasplante. Estos aspectos también son motivo de investigación de los grupos del Programa 4.

Tres aspectos han sido los más relevantes durante el año 2013 que han producido importantes resultados: El grupo de investigación ha establecido nuevas dianas de acción terapéutica basadas en la modulación de la adipocitoquinas tanto en resecciones hepáticas y trasplante de hígado en órganos marginales, lo cual puede repercutir favorablemente en los pacientes que se someten a resecciones hepáticas o trasplante hepático y 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, lo cual derivará en la solicitud de patentes y en la creación de una spin-off. Respecto a la recurrencia de la hepatitis C postrasplante, se han establecido pautas de tratamiento antiviral en los pacientes candidatos a trasplante hepático y en aquellos trasplantados con recurrencia grave de la enfermedad. También se han caracterizado por medios invasivos y no invasivos los pacientes con recurrencia grave de la hepatitis C postrasplante. Finalmente, se han caracterizado con mayor precisión aquellos pacientes con un perfil de tolerancia operacional al injerto que permite la retirada de la inmunosupresión.

Por otra parte, es muy importante reseñar la importante colaboración establecido con grupos importantes que se dedican al estudio de las enfermedades hepáticas, particularmente con el Grupo de Hepatitis Víricas (Dr. X. Forns) y con el Grupo de Hipertensión Portal (Dr. J. Bosch).

## Objetivos

A continuación se exponen los objetivos de los cuatro proyectos del Programa.

### PROYECTO 1

#### Título del proyecto:

**Tolerancia operacional y retirada de medicación inmunosupresora en pacientes con trasplante hepático.**

**Grupo líder:** Navasa

**Investigador principal:** A. Sánchez-Fueyo.

#### Grupos colaboradores:

Grupos del CIBEREHD: Berenguer, De la Mata, Forns, Prieto, Parrilla, Bosch

Grupos internacionales: Giuseppe Tisone (Roma), Jacques Pirenne (Lovaina), Gavin Whitehouse (London), Frans Claas (Leiden).

#### Objetivos:

- Determinar la capacidad predictiva de un test transcripcional de tolerancia a partir de células mononucleares de sangre periférica para identificar pacientes que pueden abandonar la medicación inmunosupresora.
- Establecer los beneficios clínicos de la retirada de la medicación inmunosupresora en pacientes identificados como tolerantes en base al test transcripcional mencionado, especialmente en términos de mejoría de la función renal y diversos factores de riesgo cardiovascular.
- Investigar el impacto que pueda tener la infección crónica por VHC en pacientes trasplantados con recidiva de hepatitis C sobre la retirada de medicación inmunosupresora.
- Analizar el perfil de expresión genética en tejido hepático con objeto de identificar de forma aún más precisa a los pacientes tolerantes con su injerto.

## PROYECTO 2

### Título del proyecto:

**Estudio multicéntrico para la validación de biomarcadores de elección que reflejen la respuesta individual de los pacientes trasplantados de órganos sólidos al tratamiento inmunosupresor.**

**Grupo Líder:** Navasa

**Investigador Principal:** M. Brunet

### Grupos Colaboradores:

Grupos del CIBEREHD: Álvarez, Parrilla.

### Objetivos:

El objetivo general del presente estudio consiste en la elección y validación de biomarcadores farmacodinámicos óptimos, junto con parámetros farmacocinéticos, que reflejen la respuesta individual al tratamiento inmunosupresor y sean predictivos de la evolución clínica de los pacientes trasplantados de órganos sólidos (rechazo agudo, infección, toxicidad).

**Comentario:** Proyecto en su fase final, siguiendo las fases previstas.

## PROYECTO 3

### Título del proyecto:

**Control terapéutico de la diabetes en pacientes con trasplante hepático**

**Grupo líder:** Berenguer

**Investigador principal:** M. Berenguer

### Grupos colaboradores:

Grupos del CIBEREHD: De la Mata, Parrilla.

Grupos nac. ajenos al CIBEREHD: T. Serrano (Zaragoza), JI Herrero (Pamplona)

### Objetivo:

Evaluar el grado de control terapéutico de la diabetes mellitus en pacientes con trasplante hepático e identificar los factores que se asocian al mismo. .

## PROYECTO 4

### Título del proyecto:

**Biomarcadores en el diagnóstico diferencial del rechazo celular agudo y la recurrencia de la hepatitis C tras el trasplante hepático.**

**Grupo líder:** M. Navasa

**Investigador principal:** M. Navasa

**Grupos colaboradores:** X. Forns

Grupos del CIBEREHD: De la Mata,

Grupos nacionales ajenos al CIBEREHD:

### Objetivos:

- Evaluar un panel de biomarcadores serológicos en la diferenciación entre rechazo agudo y recurrencia de la hepatitis post trasplante hepático.
- Estudiar si alguno de los biomarcadores evaluados permite predecir la respuesta al tratamiento del rechazo celular
- Determinar si estos biomarcadores permiten identificar precozmente a los pacientes con recurrencia grave de la hepatitis C tras el trasplante hepático.

## Grupos participantes en el programa

El Programa 4 consta de los cuatro grupos siguientes:

IP del grupo	Centro	Localidad
Marina Berenguer	Hospital Universitario La Fe	Valencia
Manuel de la Mata	Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba
Miguel Navasa	Hospital Clínico y Provincial	Barcelona
Grupo vinculado: Rocío Álvarez	Hospital Virgen de la Arrixaca	Murcia

### Descriptores de actividad de los grupos del programa 4

GRUPO	DESCRIPTORES DE ACTIVIDAD
Berenguer	Recidiva hepatitis C Complicaciones de la inmunosupresión
De la Mata	Respuesta aloinmune e inmunosupresión Lesión por isquemia-reperfusión Recidiva hepatitis C Complicaciones de la inmunosupresión
Navasa	Respuesta aloinmune e inmunosupresión Lesión por isquemia-reperfusión Recidiva hepatitis C Complicaciones de la inmunosupresión
Álvarez	Respuesta aloinmune e inmunosupresión

## P5. Oncología Gastrointestinal y Hepática

### Coordinador:

Jordi Bruix

### Coordinadores adjuntos:

José Juan García Marín, Antoni Castells

### Grupos de Investigación:

- 1- Hepatología experimental y vectorización de fármacos. Resistencia a la quimioterapia antitumoral. (Dr. JJ García Marín. U. Salamanca)
- 2- Farmacología Molecular y Terapias Experimentales. (Dr. M. Pastor. U. Barcelona)
- 3.- Oncología gastrointestinal y pancreática (Dr. A Castells. IDIBAPS)
- 4.- Cáncer colorrectal y esofagogástrico. Enfermedad ácido-péptica (Dr P. Parrilla. U. Murcia)
- 5.- Oncología hepática (Dr. J Bruix. IDIBAPS);
- 6.- Hepatología experimental y terapia génica (Dr. J Prieto, CUN).

## Descripción

La investigación se centra en la epidemiología, mecanismos moleculares, diagnóstico y tratamiento del cáncer hepático y digestivo. Abarca las siguientes líneas de Investigación

### 1. Resistencia celular a la quimioterapia y transporte de membrana

La baja respuesta de los tumores hepáticos y gastrointestinales a la terapia farmacológica es el resultado de un fenómeno multifactorial en el que intervienen diferentes mecanismos de quimiorresistencia (MOC) que se clasifican en cinco grupos según conlleven una reducción de la cantidad neta de fármaco en el interior celular por disminución de la entrada (MOC-1a) o aumento de la salida (MOC-1b), una reducción de la activación metabólica de profármacos o inactivación de fármacos (MOC-2), cambios en las dianas moleculares (MOC-3), aumento de la eficacia de procesos de reparación de macromoléculas atacadas por los citostáticos (MOC-4) y cambios en el balance entre apoptosis (MOC-5a) y supervivencia (MOC- 5b). Los estudios previos del CIBERehd han identificado patrones de expresión génica característicos de cada tipo de tumor y han señalado posibles dianas que deben ser exploradas con fines terapéuticos. Entre ellas se encuentran transportadores

de membrana, enzimas de fase I y factores antiapoptóticos. Junto a los cambios de expresión, la aparición de variantes genéticas propias del paciente o surgidas en el tumor durante el proceso carcinogénico pueden afectar a la función de estas proteínas y repercutir en una falta de respuesta a la quimioterapia.

## **2. Oncología gastrointestinal y pancreática**

El cáncer gastrointestinal y pancreático es el responsable de la mayoría de muertes relacionadas con cáncer. Disminuir el número de muertes pasa por su detección precoz. Esta es la base racional para la implantación de programas de cribado poblacional del cáncer colorrectal, actualmente en fase de extensión y de evaluación. Es importante establecer cuál de las distintas estrategias existentes es más efectiva y eficiente para el cribado en población de riesgo medio, así como qué colectivos poseen un riesgo incrementado para el desarrollo de este tumor. Además, es fundamental el desarrollo y evaluación de nuevos biomarcadores no invasivos que permitan incrementar la participación en los programas de cribado y vigilancia, aumentar el rendimiento diagnóstico de las estrategias que actualmente se emplean, y disminuir las potenciales complicaciones derivadas de las mismas. Por último, es importante identificar poblaciones de individuos con características genéticas o genómicas que incrementan su susceptibilidad a desarrollar estas neoplasias.

## **3. Oncología Hepática.**

El cáncer hepático es una neoplasia de incidencia creciente en los últimos años. La posibilidad de alcanzar el diagnóstico en fases iniciales de la enfermedad y la disponibilidad de tratamientos de eficacia probada para todas las fases de la enfermedad ha generado una gran actividad de investigación para mejorar el conocimiento de los mecanismos moleculares que determinan su desarrollo, y la estrategia más adecuada para diagnóstico y tratamiento.

Los grupos del CIBEREHD lideran la investigación de firmas genéticas tanto de desarrollo de cáncer en cirrosis como de progresión y pronóstico tras tratamiento. Se ha liderado el diseño y ejecución de ensayos clínicos internacionales para nuevos fármacos en fase 1-2, y en fase 3 tanto en primera línea como en segunda línea tras fracaso de terapia convencional. Lamentablemente, los resultados hasta ahora han sido negativos. Posiblemente ello sea debido a que debe aumentarse el conocimiento de las anomalías que determinan la progresión tumoral, y a que debe innovarse en la valoración pronóstica y diseño de ensayos para estos pacientes. Además de los estudios de intervención, se evalúa la utilidad de marcadores de respuesta basados en técnicas de imagen funcionales y en determinaciones biológicas en sangre periférica.

## **4. Hepatología Experimental y Terapia Génica.**

Este ámbito investiga los mecanismos implicados en la evolución del daño hepático crónico a cirrosis y hepatocarcinoma (HCC): marcadores de enfermedad y relevancia terapéutica de citoquinas y factores de crecimiento hepatoprotectores. Además se desarrollan procedimientos basados en terapia celular y terapia génica para el tratamiento de la cirrosis hepática y de los tumores primarios y metastásicos del hígado y se investiga la modulación inmunológica para la posible inmunoterapia del cáncer hepático y la tolerancia al injerto en trasplante hepático.

## Selección de grandes proyectos

### Desarrollo y evaluación de métodos predictivos de respuesta a la quimioterapia en tumores de hígado, esófago, estómago, páncreas y colorectal.

**IP:** Marçal Pastor-Anglada y José J. García Marín.

Los estudios retrospectivos llevados a cabo por el CIBERehd utilizando TLDAs, han permitido identificar grupos de genes, implicados en distintos MOC, cuya expresión está elevada de forma característica en hepatocarcinoma, hepatoblastoma, colangiocarcinoma y adenocarcinoma de colon, y cáncer de páncreas. Algunos de estos genes codifican proteínas relacionadas con la captación y expulsión de fármacos por parte de las células tumorales, las principales dianas farmacológicas, los mecanismos de detoxificación de fármacos y reparación del ADN, incluyendo también genes implicados en la proliferación celular y la apoptosis. Un rasgo muy común es la bajada de expresión del gen SLC22A1 que codifica para un transportador de cationes orgánicos (OCT1), determinante en la captación por las células del tumor de fármacos catiónicos como el sorafenib. Por otra parte, los estudios preliminares han detectado varias mutaciones inactivantes y "splicing" alternativos aberrantes que contribuyen a una menor capacidad de transportar el fármaco a través de la membrana plasmática. Se investigará si estos cambios también aparecen como característica habitual en otros tumores gastrointestinales. Por otra parte, se llevará a cabo un estudio retrospectivo multicéntrico para dilucidar si existe una relación entre las alteraciones en el gen SLC22A1 y la respuesta clínica de los pacientes al tratamiento con sorafenib. Además, los estudios encaminados a investigar los mecanismos de control que determinan los cambios en el perfil genético de los tumores y que determinan su fenotipo de falta de respuesta a la quimioterapia antitumoral han señalado a un receptor nuclear, el FXR, y su interacción con los glucocorticoides como una posible vía de control relacionada con el mantenimiento de la quimioprotección en el tejido sano y con el desarrollo de quimiorresistencia en el tejido tumoral. Ambos aspectos serán analizados en profundidad en el desarrollo inmediato de esta línea de investigación.

### Desarrollo y validación de biomarcadores de diagnóstico precoz de cáncer colorrectal (proyecto EPICOLON III)

**IP:** Antoni Castells y Luis Bujanda.

La progresión de la CCR es un proceso complejo y multifactorial que implica la interacción entre los diversos eventos genéticos y epigenéticos. La mejor comprensión de estos fenómenos en la última década ha permitido el desarrollo de marcadores moleculares con potencial utilidad clínica (biomarcador). Hasta la fecha, los avances más significativos se han producido en el estudio de biomarcadores en heces y en sangre, basados en las alteraciones genéticas (mutaciones somáticas en el ADN) y epigenéticas de los tumores (metilación aberrante del ADN, alteración del patrón de expresión de miRNAs). Sin embargo, en esencia, todas las neoplasias colorrectales son diferentes y presentan heterogeneidad molecular, lo que complica las estrategias de detección. Ésta es una consideración crítica en el desarrollo de biomarcadores de CCR, porque ningún biomarcador disponible en la actualidad es capaz de detectar todos los CCR con fiabilidad. Así, es fundamental desarrollar nuevos biomarcadores no invasivos (para su determinación en fluidos biológicos como la sangre o las heces) con una aproximación que incluya diferentes tipos de moléculas (ADN, metilación, miRNAs, proteína) en poblaciones bien caracterizadas, incluyendo pacientes con lesiones precursoras (en especial, adenoma avanzado).

## **Estudio prospectivo, controlado y aleatorizado de cribado del cáncer colorrectal en población de riesgo medio: detección de sangre oculta en heces mediante prueba inmunológica cada 2 años vs. colonoscopia (estudio ColonPrev)**

**IP:** Antoni Castells y Luis Bujanda

En la actualidad, existen diversas estrategias aceptadas para el cribado del cáncer colorrectal en población de riesgo medio (hombres y mujeres mayores de 50 años, sin antecedentes personales ni familiares de esta enfermedad). Sin embargo, se desconoce cuál de ellas es más efectiva y eficiente debido a que no existen estudios que las comparen directamente.

### **Objetivos**

Comparar la eficacia de la detección de sangre oculta en heces mediante prueba inmunológica bienal con la colonoscopia cada 10 años en población de riesgo medio (individuos mayores de 50 años sin factores de riesgo adicionales) en relación a: - Reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal a 10 años (objetivo principal) y - Tasa de detección de neoplasias colorrectales avanzadas (cáncer colorrectal y adenomas de alto riesgo)

## **Investigación traslacional para el análisis genómico integral del carcinoma hepatocelular convencional, de la variante fibrolamelar y del colangiocarcinoma intrahepático (CHC).**

**IP:** Josep M. Llovet y Jordi Bruix

En la actualidad, la valoración pronóstica de los pacientes con carcinoma hepatocelular o con colangiocarcinoma se basa en criterios morfológicos convencionales. Lógicamente, el fenotipo tumoral depende de las alteraciones moleculares y, por tanto, caracterizar las anomalías moleculares en pacientes con esta neoplasia y su correlación con su evolución debe permitir el desarrollo de modelos de predicción basados en firmas genéticas, así como estratificar los pacientes de acuerdo al patrón molecular que debe ser responsable de la respuesta al tratamiento.

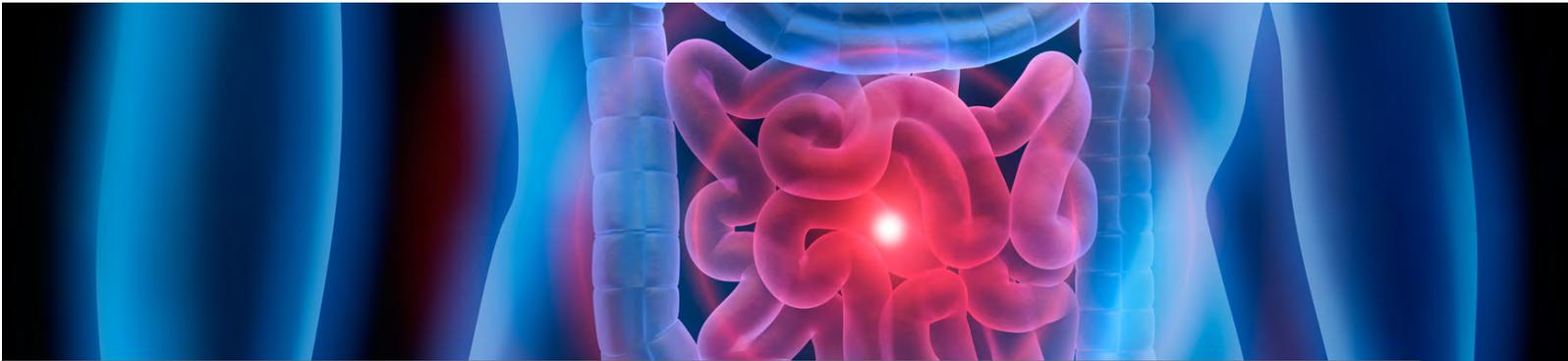
Los resultados obtenidos hasta la actualidad han contribuido a estratificar los pacientes en función de patrones genómicos. Estos datos se han generado a partir de colecciones de tumores tratados quirúrgicamente, y el reto actual es validar la utilidad y reproducibilidad de la información obtenida a partir de muestras de biopsia del tumor en fases avanzadas. La heterogeneidad de tumores avanzados sugiere que la información a partir de biopsia puede ser limitada. Por tanto, se han diseñado estudios para explorar la utilidad de detectar células tumorales circulantes y, a partir de ellas, poder obtener perfiles moleculares. Coloquialmente, esta aproximación se ha denominado "biopsia líquida".

## **Tratamiento del hepatocarcinoma mediante anticuerpos monoclonales bloqueantes de PD1**

**IP:** Ignacio Melero y Bruno Sangro.

El hepatocarcinoma en estadio avanzado tiene muy mal pronóstico. Sorafenib es un agente biológico que aumenta significativamente la supervivencia de los pacientes

con hepatocarcinoma en estadio avanzado y lo hace de forma consistente en todos los subgrupos analizados. De hecho es el único tratamiento sistémico que ha demostrado actividad antineoplásica. Existen evidencias preliminares de que el hepatocarcinoma puede ser sensible a estrategias de inmunoterapia, incluyendo la potenciación de la respuesta T citotóxica mediante anticuerpos bloqueantes de CTLA-4. Por otro lado, los anticuerpos bloqueantes del receptor de muerte programada tipo 1 (PD-1) han demostrado actividad antitumoral notable en pacientes con tumores de pulmón, riñón o melanoma. El objetivo general de este proyecto es determinar si el tratamiento con Nivolumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, activo contra el receptor PD-1, posee acción antitumoral en pacientes con hepatocarcinoma avanzado.



## P6. Inflamación y Motilidad Gastrointestinal

El Programa sobre inflamación y motilidad gastrointestinal mantiene intensas redes de trabajo entre los grupos, cristalizando las colaboraciones estables en el logro de financiación externa y rendimiento de alto nivel.

El área de neurogastroenterología y motilidad ha desarrollado adicionalmente estudios en colaboración entre diferentes grupos en CIBERehd y con otros equipos internacionales. Las florecientes áreas incluyen la caracterización de patrones de dismotilidad y alteraciones electrofisiológicas y ultraestructurales en pacientes con disfunciones intestinales. El primer aspecto puede proporcionar resultados relevantes aplicables al diagnóstico y la subclasificación de estos pacientes, lo que puede facilitar su gestión clínica. A nivel traslacional, Ciberehd promovió y respaldó las declaraciones de posición de la Sociedad Europea de Trastornos de la Deglución sobre la mejor práctica clínica para pacientes adultos con disfagia orofaríngea desarrolladas durante el 2º congreso de la ESSD, 27-27 de octubre, Barcelona. La relación entre la flora colónica y el huésped ha originado un nuevo concepto en Neurogastroenterología: el eje microbiota-intestino-cerebro. Esta nueva idea se ha presentado en una cumbre internacional (Microbiota para la Salud) en Francia. Esta área de investigación ha suscitado un tremendo interés y ha promovido la incorporación de una sección multidisciplinar internacional dentro de la Sociedad Europea de Neurogastroenterología y Motilidad, conducida por miembros de CIBERehd. Además, se han organizado cumbres internacionales sobre "Microbiota para la Salud", presididas por miembros de CIBERehd, conjuntamente con la Asociación Gastroenterológica Estadounidense en Evian, Francia (2012) y Madrid (2013.) El área de Neurogastroenterología y Motilidad ha desarrollado adicionalmente estudios en colaboración sobre alteraciones electrofisiológicas y ultraestructurales en pacientes con disfunciones intestinales entre los diferentes grupos en CIBERehd y con otros equipos internacionales.

En el subprograma de enfermedades relacionadas con ácido, los grupos han estado trabajando activamente integrados en 2 áreas en colaboración principales. Una de ellas se centró en la investigación tanto de factores medioambientales como genéticos relacionados con el aumento de la propensión a hemorragias en el tracto GI en pacientes que toman AINE o agentes antiplaquetarios. La otra área trata de la investigación en el tratamiento y la gestión de la infección por *H. pylori* en seres humanos, donde han sido posibles contribuciones sustanciales gracias a las amplias redes de hospitales dirigidas por investigadores en esta área de CIBERehd. Ambos Programas han proporcionado una contribución significativa en lo que se refiere a publicaciones y muestras e información clínica de alta calidad asociada para la consecución de un análisis genético en marcha en enfermedades relacionadas con ácido. Uno de los proyectos en marcha destacados que resulta de la intensa red de trabajo y la colaboración entre los grupos del Programa 6 es el desarrollo de un

proyecto multicéntrico dirigido a elucidar las causas de la progresión del cáncer gástrico basándose en la caracterización de factores clínicos, histológicos, microbiológicos, genéticos, epigenéticos y epidemiológicos, en una cohorte de pacientes diagnosticados al menos 10 años antes de lesiones precursoras de cáncer gástrico. Este estudio puede proporcionar información de alta relevancia para la práctica clínica.

La investigación para el desarrollo de terapias celulares para enfermedades inflamatorias del intestino ha establecido la opción de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas como una alternativa clínicamente aceptada para el tratamiento de la enfermedad de Crohn que no responde al tratamiento, que se ha reconocido en las últimas pautas del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea. De manera notable, se ha completado el proceso de desarrollo de otra forma de terapia celular, basada en la administración de células dendríticas tolerogénicas condicionadas autólogas, obtenidas de monocitos de sangre periférica, y el proceso de producción ha obtenido una patente europea en la que CIBERehd tiene una participación considerable. Además, un ensayo clínico de fase I está reclutando pacientes activamente y se completará en 2013.

La mayoría de los grupos integrados en el Programa han proporcionado una contribución significativa en lo que se refiere a muestras e información clínica de alta calidad asociada para la consecución de un GWAS en enfermedades inflamatorias del intestino. Hasta ahora, este proyecto ha conducido al descubrimiento de un nuevo locus de susceptibilidad para la enfermedad de Crohn. A esto le seguirá la caracterización funcional de las variantes de susceptibilidad genética. El proyecto también se aprovechará del largo seguimiento prospectivo de los pacientes, que hace que esta recogida de datos sea única, para establecer asociaciones de genotipo-fenotipo robustas, superando las limitaciones de estudios anteriores con información clínica limitada asociada con las muestras.

Los estudios sobre la microbiota intestinal dentro del proyecto europeo MetaHIT han desarrollado estrategias novedosas para detectar especies comensales desconocidas usando secuenciación de alto rendimiento y el concepto de especies metagenómicas (grupos de genes que covarían entre individuos). Esta estrategia ha desvelado varios comensales que están pasándose por alto en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Las colaboraciones entre diversos grupos también han dado como resultado publicaciones relevantes para el desarrollo de nuevas terapias para la IBD, tal como la elucidación de mecanismos moleculares de resistencia a corticosteroides y la optimización de tratamientos actuales tales como con tiopurinas y anticuerpos anti-TNF, para obtener la máxima eficacia en el uso de estos fármacos, que suponen un coste significativo para el sistema de salud pública. Con respecto a esto, un proyecto destacado es la identificación de predictores de respuesta a la terapia anti-TNF, así como predictores de pérdida de respuesta. Se trata de una iniciativa oportuna, puesto que se prevé que en los próximos años pueden aprobarse otras terapias alternativas, y la predicción precisa de la respuesta en cada una de las opciones terapéuticas dará como resultado la mejora en la atención de los pacientes y la reducción de costes.

La colitis microscópica se ha considerado una enfermedad rara. El esfuerzo de colaboración de varios grupos integrados en CIBERhed ha permitido la identificación de factores de riesgo epidemiológicos para la enfermedad. También se están investigando los avances en el diagnóstico, la historia natural y la calidad de vida de otras formas de inflamación intestinal tal como la enfermedad celíaca en el entorno de CIBERhed.

Los miembros del Programa 6 han tenido una alta participación y visión internacional sobre la elaboración de pautas de práctica y documentos de consenso, en diversas áreas incluyendo esófago de Barrett, gestión de la infección por H. pilori, hemorragia gastrointestinal superior, complicaciones gastrointestinales relacionadas con AINE, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis microscópica, disfagia orofaríngea y trastornos neurogastroenterológicos. Durante 2012, algunos de los miembros del grupo han tenido han presidido sociedades médicas internacionales o han servido como editores asociados de revistas del primer decil.

The background is a dark purple color with a pattern of lighter purple circles of various sizes, creating a cellular or bubble-like effect. A large, white, double-line circle is centered on the right side of the page, framing the text.

**3**

**Plataformas  
Horizontales**

## Programa de Plataformas de Equipamiento

Uno de los objetivos globales del CIBEREHD es compartir recursos e infraestructuras entre los grupos.

Las plataformas y acciones estratégicas del CIBEREHD se constituyen como agrupaciones de equipamiento técnico-científico con una funcionalidad específica, destinadas a ofrecer recursos tecnológicos de elevado nivel a los grupos de investigación del CIBEREHD y a grupos externos, en las condiciones que se determinen.

### **EFFECTOS DE LA DISMINUCIÓN PONDERAL SOBRE LA PRESIÓN PORTAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA COMPENSADA Y SOBREPESO/OBESIDAD.**

Esta acción estratégica se creó con el propósito de estudiar un grupo homogéneo de pacientes cirróticos compensados en situación de sobrepeso y obesidad de cualquier grado. Se espera que una significativa disminución de peso se asocie a una disminución significativa de la presión portal, confirmando que es posible obtener este resultado mediante una intervención no farmacológica.

#### **Objetivo principal**

Valorar el efecto de la disminución ponderal obtenida tras 4 meses de dieta y ejercicio físico sobre la hipertensión portal, estimada mediante medición del GPVH, en pacientes cirróticos con sobrepeso u obesidad.

#### **Objetivos secundarios**

- Valorar el efecto de la disminución ponderal obtenida tras 4 meses de dieta y ejercicio físico sobre la función hepática estimada mediante aclaramiento de verde de indocianina y pruebas estándar de función hepática en pacientes cirróticos con sobrepeso y obesidad.
- Valorar el efecto de la disminución ponderal obtenida tras 4 meses de dieta y ejercicio físico sobre marcadores de fibrosis, disfunción endotelial y estrés oxidativo y angiogénesis. Esto permitirá una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales la obesidad influye sobre la enfermedad hepática.

Los resultados de este proyecto aportarán nuevos conocimientos sobre la posibilidad de tratar de manera no farmacológica (pérdida de peso) la hipertensión portal en pacientes con cirrosis hepática y sobrepeso/obesidad.

Ha sido necesario contratar un diplomado en dietética para realizar un seguimiento una vez a la semana durante el primer mes y cada dos semanas a partir del segundo mes.

## PLATAFORMA BIOINFORMÁTICA

El objetivo principal de la Plataforma de Bioinformática es dar apoyo al personal investigador en esta área. En el entorno de investigación actual, donde se obtiene un flujo de datos provenientes del cribado masivo de datos, esta plataforma es una unidad donde cualquier investigador adscrito al CIBERehd puede disponer de una rápida y personalizada solución.

La Plataforma trabaja en el desarrollo y aplicación de herramientas bioinformáticas para el análisis de datos procedentes de experimentos de alto rendimiento (básicamente microarrays) con el objetivo de ayudar en el desarrollo de kits de diagnóstico médico.

Servicios ofrecidos por la plataforma:

- Desarrollo de nuevas herramientas bioinformáticas y aplicaciones.
- Repositorio de archivos
- Servicios de consultoría y asesoramiento para planificaciones de proyectos.

## PLATAFORMA CICBIOGUNE

El objetivo principal de esta plataforma es la identificación y validación de variantes genéticas (por ejemplo, los polimorfismos de un solo nucleótido o diferencial de metilación) implicados en enfermedades complejas humanas comunes. Para ello, se examinan los genomas completos de pacientes y el control que utilicen sobre todo el genotipado de alto rendimiento y técnicas de secuenciación.

También se desarrollan herramientas bioinformáticas para el análisis de los datos. Estas herramientas suministran interpretación biológica de los resultados mediante el examen de la funcionalidad de los genes identificados, y mediante la investigación de su implicación en la etiología de las enfermedades y su posible mecanismo de acción.

Servicios ofrecidos por la Plataforma:

- SNP genotipificación y análisis citogenético / CNV:
- Análisis epigenético
- Expresión del genoma entero
- Secuenciación de nueva generación

## PLATAFORMA CIBERHEP

La Plataforma CIBERHEP ha sido ideada como un registro que permite estudiar el tratamiento clínico de los pacientes con hepatitis crónica B en España, con los siguientes objetivos:

- Estudiar la efectividad de las opciones de tratamiento antiviral contra el VHB más utilizadas hoy en día.
- Poner a disposición de sus usuarios información completa y de fácil acceso para la monitorización de los pacientes que introduzcan.

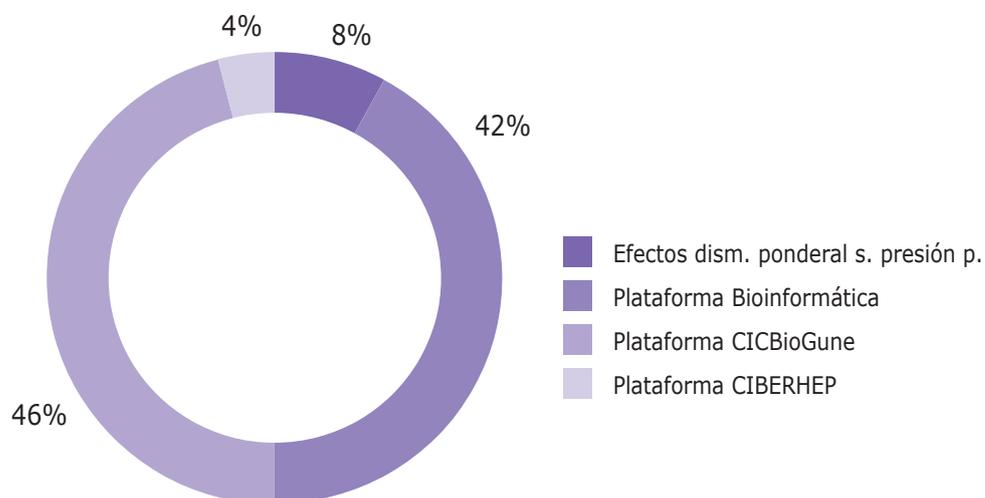
La finalidad de esta base de datos es recoger el seguimiento de los pacientes en tratamiento con las opciones terapéuticas de primera línea, Entecavir o Tenofovir (en monoterapia o combinación con otros antivirales), como mínimo durante el tiempo que hayan recibido tratamiento con estos fármacos.

Asimismo, en caso de haber recibido algún tratamiento antiviral con anterioridad a Entecavir o Tenofovir también es necesario registrar su dosis y el período de tiempo durante el cual se ha recibido

Se incluyen los gastos generados por el personal contratado que gestiona su uso proporcionando los servicios necesarios de soporte a la investigación, así como gastos generales de la partida y el salario y gastos de viaje del gestor de plataformas.

### Recursos empleados en el programa de Plataformas

PLATAFORMA	IMPORTE
Efectos disminución ponderal s. presión portal	11.174 €
Plataforma bioinformática	57.150 €
Plataforma CICBioGune	61.983 €
Plataforma CIBERHEP	4.902 €
<b>TOTAL</b>	<b>135.209 €</b>





4

# Programas Horizontales



## Plan de Formación y Difusión

### Plan de Formación

Uno de los objetivos de CIBERhd es aumentar el conocimiento de sus componentes (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 consiste en varios programas: movilidad (programa de profesor visitante, estancia en otro grupo de CIBERhd, y estancias cortas en centros de excelencia nacionales o internacionales), aumento del conocimiento (asistencia a cursos nacionales o internacionales, seminarios y conferencias monotemáticas), promover actividades científicas organizadas por miembros de CIBERhd (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 2013, se concedieron 36 subvenciones a investigadores para varias 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 10 investigadores de instituciones de CIBERhd y 26 empleados, de los cuales 6 eran posdoctorados, 16 predoctorados, 1 enfermera de investigación y 3 técnicos. Las actividades financiadas fueron la estancia de un investigador en otro centro CIBERhd, 4 estancias cortas en el extranjero (EE. UU., Suiza y Francia), 25 cursos de formación y actividades en España y 6 internacionales.

Entre estas actividades, nos gustaría destacar la estancia de Raquel González (grupo CIBERhd del doctor Zarzuelo) que pasó una estancia en la Universidad de Salamanca (grupo CIBERhd del Dr. García Marín), y las estancias del Dr. Jesús Bañales (grupo del Dr. Bujanda) y la Dra. Ángeles Rojas (grupo del Dr. Romero) en la Clínica Mayo con el Prof. K. Lindor y en la Universidad de Ginebra con el Prof. F. Negro, respectivamente.

CIBERhd, a través del plan de formación patrocinó el Curso de Posgraduado de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG). El plan de formación también patrocinó y financió en parte el Simposio Internacional "Control o erradicación de la hepatitis B y C" coordinado por los Drs. J Quer, JI Esteban y M Buti (Barcelona, mayo de 2013), el "XII Congreso Nacional de Virología" (Burgos, junio de 2013), la "Jornada de Actualización del Cáncer Colorrectal", coordinada por el Dr. F. Balaguer (Palma de Mallorca, junio de 2013), y el seminario "Translational Genomics in Biomedicine", coordinado por el Dr. S. Castellvi y M. Gironella (Barcelona).

### Beneficiarios del Plan de Formación en 2013

Número de investigadores	10
Número de empleados	26
Posdoctorados	6
Predotorados	16
Enfermedades de investigación	1
Técnicos	3

### Actividades financiadas en 2013

Cursos nacionales	25
Cursos internacionales	6
Estancias internacionales	4
Estancias en grupos CIBERhd	1

### Programa de Difusión

#### Memoria Científica Anual

Cada año CIBERhd publica su Memoria Científica Anual donde se recogen sus principales datos de la actividad científica realizada, nuevos proyectos de investigación, publicaciones en revistas de referencia y patentes en tramitación, entre otros hitos logrados. También se da difusión de las nuevas plataformas creadas, así como de los futuros planes estratégicos del Consorcio.

La publicación anual de la Memoria Científica es una importante base para el cumplimiento de CIBERhd de promover y colaborar en la investigación científica, desarrollo del conocimiento y transferencia del mismo hacia la sociedad

Todas las Memorias Científicas están disponibles en nuestra página Web.

#### Jornadas Científicas

El objetivo de las Jornadas es compartir los retos y avances que se están produciendo en el área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, así como la presentación de novedades importantes relacionadas con la Gestión del Consorcio y el rendimiento de los Grupos de Investigación.

Durante las Jornadas se pretende que las reuniones sirvan para resaltar y fomentar la colaboración entre los grupos de cada Programa. Por este motivo, las reuniones se centran especialmente en la presentación de los resultados de los proyectos cooperativos en marcha y en la discusión de las propuestas de nuevos proyectos.





# 5 Grupos de Investigación

PROGRAMA:  
**Hipertensión portal y  
cirrosis**

**G0024**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Muñoz Zamarrón, M Leticia  
Ubeda Cantera, María P

#### ADSCRITOS

Alvarez De Mon Soto, Melchor  
Calleja Panero, José Luis  
De La Hera Martínez, Antonio  
Llop Herrera, Elba  
Montserrat Sanz, Jorge  
Moreno Caparrós, Alberto  
Prieto Martín, Alfredo  
Reyes Martín, Eduardo

### Publicaciones científicas más relevantes

### Investigador Principal

**Albillos Martínez, Agustín**



#### Contacto:

Facultad de Medicina.  
Campus Universitario.  
Ctra. Madrid-Barcelona, km. 33,600  
E.mail: agustin.albillos@uah.es

### 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.

- BAÑARES R, NEVENS F, LARSEN FS, JALAN R, ALBILLOS A, DOLLINGER M. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1153-62.
- RIPOLL C, GENESCÀ J, ARAUJO IK, GRAUPERA I, AUGUSTIN S, TEJEDOR M. Rebleeding prophylaxis improves outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. A multicenter case-control study. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2079-88.
- LARIO M, MUÑOZ L, UBEDA M, BORRERO MJ, MARTÍNEZ J, MONSERRAT J. Defective thymopoiesis and poor peripheral homeostatic replenishment of T-helper cells cause T-cell lymphopenia in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 Oct;59(4):723-30.
- BÁRCENA R, MORENO A, RODRÍGUEZ-GANDÍA MA, ALBILLOS A, AROCENA C, BLESÁ C. Safety and anti-HCV effect of prolonged intravenous silibinin in HCV genotype 1 subjects in the immediate liver transplant period. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):421-6.
- ÚBEDA M, LARIO M, MUÑOZ L, DÍAZ D, BORRERO MJ, GARCÍA-BERMEJO L. Systemic inflammation in absence of gut bacterial translocation in C57BL/6 mice with cirrhosis. *Gut*. 2013 Feb;62(2):330-1.

## A destacar

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y CLÍNICA. Los resultados principales de nuestras líneas de investigación clínica han sido:

- Estudio de los mecanismos implicados en la dinámica de las células T en la cirrosis. Explicamos la inmunodeficiencia de células T en la cirrosis como un defecto universal en la timopoyesis exacerbado por el secuestro esplénico y la muerte celular inducida por traslocación bacteriana.
- Inflamación sistémica en un modelo murino de cirrosis sin traslocación bacteriana.
- Fracaso hepático agudo sobre crónico. Implicación en los estudios encaminados a la caracterización clínica de esta entidad y papel de la diálisis extracorpórea con albúmina.
- Carcinoma hepatocelular e hipertensión portal. Relevancia de la prevención del resangrado en pacientes con hepatocarcinoma y papel de los beta-bloqueantes en la prevención del hepatocarcinoma.

MASTER EN HEPATOLOGÍA. Organización y desarrollo del Master en Hepatología en el curso 2012/2013 como una acción conjunta entre las universidades de Alcalá y Autónoma de Madrid, así como las Universidades Complutense de Madrid, Sevilla y Cantabria, y el CIBERehd.



PROGRAMA:  
**Inmunología y  
trasplante hepático**

**G0072**

### Integrantes

#### ADSCRITOS

Campillo Marquina, José A  
Fernández Hernández, Juan Ángel  
García Alonso, Ana M<sup>a</sup>  
Minguela Puras, Alfredo  
Miras López, Manuel  
Moya Quiles, M<sup>a</sup> Rosa  
Muro Amador, Manuel

### Investigador Principal

**Álvarez López, M<sup>a</sup> Rocío**



#### Contacto:

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Ctra. Madrid-Cartagena, S/N.  
E.mail: mdrocio.alvarez@carm.es

### Principales líneas de investigación

- L1: Inmunología e Inmunotolerancia en trasplantes: Nuevas vías de inducción, mantenimiento y ruptura de tolerancia periférica. Responsables: M<sup>a</sup> Rocío Alvarez y Alfredo Minguela.
- L2: Inmunología celular y molecular: Células reguladoras y supresoras en trasplante y respuesta frente a vacunas. Responsable: Alfredo Minguela
- L3: Interacciones receptor ligando de receptores de la inmunidad innata y específica: Papel en inmunopatología, trasplante y cáncer. Responsable: M<sup>a</sup> Rocío Alvarez.
- L4: Inmunogenética y control de la respuesta inmunitaria en procesos de hiperreactividad inmunitaria: Enfermedades Alérgicas y Autoinmunitarias: Responsable: Manuel Muro.
- L5: Inmunotolerancia e inmunorregulación de la respuesta inmunitaria frente a tumores sólidos y del sistema hematopoyético. Responsable: José Antonio Campillo y Jorge Martínez Escribano.
- L6: Inmunodeficiencias primarias y secundarias. Registro regional y deficit inmunogenéticos o funcionales. Responsable: Ana María García Alonso.
- L7: Enfermedades inflamatorias y neoplásicas del aparato digestivo. Responsable: Manuel Miras.

## Publicaciones científicas más relevantes

- LEGAZ I, LÓPEZ-ÁLVAREZ MR, CAMPILLO JA, MOYA-QUILES MR, BOLARÍN JM, DE LA PEÑA J ET AL.. KIR gene mismatching and KIR/C ligands in liver transplantation: consequences for short-term liver allograft injury. *Transplantation*. 2013 Apr 27;95(8):1037-44.

## A destacar

Lo más destacable de nuestro trabajo, han sido la demostración de que en trasplante hepático puede mediar un proceso inmunidad innata basado en la alorreactividad de células NK, de modo similar al descrito previamente en trasplante de progenitores hematopoyéticos, cuando se considera este modelo en la dirección de rechazo (receptor frente a donante). De hecho la posibilidad de aloactivación NK puede influir en la aparición de episodios de rechazo agudo temprano, particularmente cuando los receptores hepáticos son portadores de genes KIR2DL3 o KIR2DS4 o de ambos, reciben un hígado procedente de un donante en el que los alelos HLA-C que pertenecen al alotipo C1 están ausentes (o lo que es lo mismo, si el donante es homocigoto para alelos del alotipo C2). Este hallazgo ha abierto una nueva vía de trabajo y de predicción de rechazo o tolerancia basada en la detección de combinaciones KIR/HLA que puede servir para hacer una mejor indicación y un seguimiento terapéutico personalizado en estos trasplantes, que evite efectos secundarios y complicaciones inherentes a la terapia inmunosupresora. Más aún, esta sirviendo para evidenciar la emergencia de un nuevo subtipo de linfocitos reguladores TCD8+ así como para distinguir comportamientos postrasplante y definir marcadores biológicos diferenciales en pacientes con cirrosis o preinfectados por el virus de la hepatitis C.



PROGRAMA:  
**Colestasis y trastornos  
metabólicos**

**G2008**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Moreno Herrera, Inmaculada  
Stephens, Camilla

#### ADSCRITOS

Cabello Cortes, María Rosario  
Crespo Gil, Esperanza  
García Cortes, Mirem  
Hidalgo Sánchez, Ramon  
Lucena González, María Isabel  
Robles Díaz, M<sup>a</sup> Mercedes  
Ulzurrun de Asanza y Vega, Eugenia

### Investigador Principal Andrade, Raul



#### Contacto:

Hospital Virgen de La Victoria.  
Campus Universitarios Teatinos s/n.  
E.mail: andrade@uma.es  
Website: [www.spanishdili.uma.es](http://www.spanishdili.uma.es) / [www.slatindili.uma.es](http://www.slatindili.uma.es)

### 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

- ULZURRUN E, STEPHENS C, CRESPO E, RUIZ-CABELLO F, RUIZ-NUÑEZ J, SAENZ-LÓPEZ P ET AL.. Role of chemical structures and the 1331T>C bile salt export pump polymorphism in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int.* 2013 Oct;33(9):1378-85.
- NAVARRO-JARABO JM, UBIÑA-AZNAZ E, TAPIA-CEBALLOS L, ORTIZ-CUEVAS C, PÉREZ-AÍSA MA, RIVAS-RUIZ F ET AL.. Hepatic steatosis and severity-related factors in obese children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep;28(9):1532-8.
- ANDRADE RJ, GARCÍA-SAMANIEGO J. [Biochemical and pharmacological features of telaprevir]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 Jul;31 Suppl 3:2-6.
- STEPHENS C, LÓPEZ-NEVOT MÁ, RUIZ-CABELLO F, ULZURRUN E, SORIANO G, ROMERO-GÓMEZ M, MORENO-CASARES A, LUCENA MI, ANDRADE RJ.. HLA alleles influence the clinical signature of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity. *Plos One.* 2013;.

## A destacar

- 5 PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN PÚBLICOS COMPETITIVOS (3 del Fondo de Investigación Sanitaria; 1 del Sistema Andaluz de Salud; 1 de la Consejería de Economía, Innovación y Ciencia).
- 2 PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN PRIVADOS COMPETITIVOS (Beca AUIP (Asociación Universitaria Iberoamericana de postgrado) de colaboración para la puesta en marcha de una red iberoamericana de investigadores en hepatotoxicidad; Concesión Ayuda económica para la iniciación de constitución de Redes Temáticas, denominada: Hepatotoxicidad por Fármacos. Comisión de Investigación de la Universidad de Málaga. Plan propio.
- 2 CONTRATOS CON EMPRESAS (AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO; BIOIBÉRICA S.A.).
- 3 PROYECTOS EUROPEOS CONCEDIDOS (Innovative Medicines Initiative. European Union. Proposal acronym: PROTECT; Proyecto FLIP (SAS); SAFE-T INTERFA-CE EUROPE).

### PREMIOS

- Concesión del Premio de 6.000 € al Proyecto: "Soporte de una Red multicéntrica y multidisciplinar de hepatotoxicidad por medicamentos o preparados de herboristería en Iberoamérica". II CONVOCATORIA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN SEPD 2013.

### PATENTES PENDIENTES DE APROBACIÓN: 2.

- "Método mejorado de obtención de datos útiles para predecir o pronosticar el fallo hepático fulminante en pacientes con daño hepático inducido por fármacos" (Algoritmo y Ley de Hy).

Creación de una red multicéntrica y multidisciplinar ibero/ latinoamericana de hepatopatías asociadas a medicamentos y productos de herboristería y medicina alternativa. Durante el año 2013 se ha creado un Registro Iberoamericano de Hepatotoxicidad que ha recogido información de 114 pacientes afectados de hepatotoxicidad en Latinoamérica.

Se ha realizado un análisis de los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de fallo hepático fulminante en pacientes con daño hepático inducido por fármacos; este trabajo ha sido publicado y presentado parcialmente en congresos nacionales e internacionales.

Se han analizado la serie más larga hasta el momento de esteroides anabolizantes de uso ilícito, poniendo de manifiesto la necesidad de control de estos compuestos. Publicado y presentado en congresos nacionales e internacionales.

Análisis de DILI con manifestaciones de autoinmunidad.

Análisis del polimorfismo ABCB11 1331T>C que codifica transportador BSEP en el DILI. Publicado *Liver Intern.* 2013,33(9):1378-85.



PROGRAMA:  
**Hipertensión Portal y  
Cirrosis**

**G0020**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Castro Villa, Miriam  
Fernández Varo, Guillermo  
Pavesi, Marco  
Ribera Sabaté, Jordi  
Titos Rodríguez, Esther

#### ADSCRITOS

Bataller Arberola, Ramon  
Clarià Enrich, Joan  
Fernández Gómez, Javier  
Ginés Gibert, Pere  
Guevara Monsterrat, Mónica  
Jiménez Povedano, Wladimiro  
Morales Ruiz, Manuel  
Sancho Bru, Pau

### Investigador Principal

**Arroyo Pérez, Vicente**



#### Contacto:

Hospital Clínic Barcelona.  
C/ Villarroel, 170. Barcelona.  
E.mail: [pgines@clinic.ub.es](mailto:pgines@clinic.ub.es)

### 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.
- 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

- ACEVEDO J, FERNÁNDEZ J, PRADO V, SILVA A, CASTRO M, PAVESI M. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology*. 2013 Nov;58(5):1757-65.
- REICHENBACH V, MUÑOZ-LUQUE J, ROS J, CASALS G, NAVASA M, FERNÁNDEZ-VARO G. Bacterial lipopolysaccharide inhibits CB2 receptor expression in human monocytic cells. *Gut*. 2013 Jul;62(7):1089-91.
- PAUTA M, ROTLLAN N, VALES F, FERNÁNDEZ-HERNANDO A, ALLEN RM, FORD DA. Impaired liver regeneration in Ldlr<sup>-/-</sup> mice is associated with an altered hepatic profile of cytokines, growth factors, and lipids. *J Hepatol*. 2013 Oct;59(4):731-7.
- GARCÍA-ALONSO V, LÓPEZ-VICARIO C, TITOS E, MORÁN-SALVADOR E, GONZÁLEZ-PÉREZ A, RIUS B. Coordinate functional regulation between microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) and peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in the conversion of white-to-brown adipocytes. *J Biol Chem*. 2013 Sep 27;288(39):28230-42.
- FAGUNDES C, BARRETO R, GUEVARA M, GARCÍA E, SOLÀ E, RODRÍGUEZ E. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 Sep;59(3):474-81.

## A destacar

Han investigado los agentes anti-angiogénica con eficacia terapéutica sino que inhiben específicamente la angiogénesis patológica hepática, también han investigado el papel del receptor de la lipoproteína de baja densidad en la regeneración hepática.

Estamos investigando el desarrollo de métodos no invasivos que puede predecir con exactitud que las primeras etapas de la progresión de la enfermedad y la fibrosis en el tiempo es una prioridad y creciente necesidad médica. Los niveles séricos de varios marcadores bioquímicos del metabolismo del colágeno han demostrado ser útil en el diagnóstico de fibrosis hepática.

El grupo se centra en la identificación de marcadores bioquímicos y su incorporación a la rutina diaria, que probablemente sustituirá a invasor en un futuro cercano marcadores de fibrosis hepática; en consecuencia, mejorar el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hepatitis crónica.

El grupo ha participado activamente en el consorcio CLIF liderando el primer estudio del consorcio que como un resultado definido agudo-en la insuficiencia hepática crónica (ACLF) como una entidad nueva y ha continuado trabajando en nuevos aspectos sobre la patofisiología, implicaciones clínicas y pronóstico de ACLF.

Otra área de investigación ha sido la utilización de nuevos biomarcadores en el diagnóstico de la insuficiencia renal y su pronóstico en pacientes con cirrosis hepática. Otra línea ha sido la evaluación de nuevas estrategias para el tratamiento del síndrome hepatorenal.



PROGRAMA:

**Inflamación**

**Gastrointestinal y Motilidad**

**G0021**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Mendez Soriano, Sara  
Santaliestra Vivaracho, Gloria

#### ADSCRITOS

Acarino Garaventa, Anna  
Alonso Cotoner, Carmen  
Malagelada Benapres, Juan Ramón  
Malagelada Prats, Carolina  
Santos Vicente, Javier  
Vicario Pérez, María

### Investigador Principal

**Azpiroz Vidaur, Fernando**



#### Contacto:

Investigación en Transtornos Afectivos.  
Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebrón.  
Institut de Recerca - Passeig Vall d'Hebron, 119-129.  
Teléfono: (+34) 93 489 44 02  
E.mail: azpiroz.fernando@gmail.com

### 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

- FEINLE-BISSET C, AZPIROZ F. Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;10(3):150-7.
- FEINLE-BISSET C, AZPIROZ F. Dietary lipids and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):737-47.
- MARTÍNEZ C, LOBO B, PIGRAU M, RAMOS L, GONZÁLEZ-CASTRO AM, ALONSO C. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*. 2013 Aug;62(8):1160-8.
- BURRI E, CISTERNAS D, VILLORIA A, ACCARINO A, SOLDEVILLA A, MALAGELADA JR. Abdominal accommodation induced by meal ingestion: differential responses to gastric and colonic volume loads. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Apr;25(4):339-e253.
- BARBA E, QUIROGA S, ACCARINO A, LAHOYA EM, MALAGELADA C, BURRI E. Mechanisms of abdominal distension in severe intestinal dysmotility: abdomino-thoracic response to gut retention. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Jun;25(6):e389-94.

## A destacar

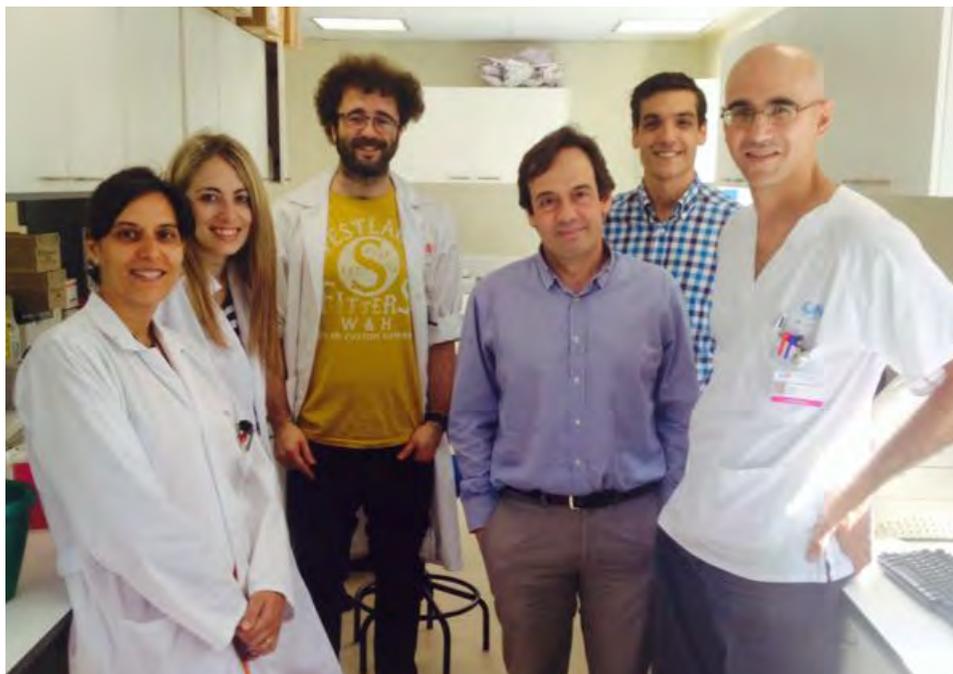
### COLABORACIONES Y RESULTADOS OBTENIDOS.

El programa conjunto con el departamento de matemáticas de la Universidad de Barcelona ha puesto a punto un sistema para la evaluación de la motilidad intestinal utilizando la cápsula endoscópica, que ha dado lugar a patentes y que está en vías de comercialización por la compañía Given Imaging. Se ha consolidado el programa de colaboración con el grupo del doctor Clavé (Marcel Jiménez) sobre motilidad digestiva. Se han estudiado los efectos de la dieta sobre la microbiota intestinal (colaboración con el grupo del Dr Guarner), sobre el contenido intestinal (colaboración con el grupo de robótica de la Universidad politécnica de Cataluña) y sobre la percepción cognitiva / emotiva (colaboraciones con la industria y financiación del programa Cenix). La línea de investigación sobre la acomodación abdominal ha dado como resultado el desarrollo de técnicas terapéuticas efectivas para el tratamiento de la distensión abdominal y de la rumiación, que se han aplicado a la clínica.

### ACTIVIDADES CIENTÍFICAS.

Durante el año 2013 el campo de la microbiota intestinal ha evolucionado extraordinariamente. Se ha constituido la Sociedad Española de Pre- y Probióticos (IP miembro de la junta directiva), se ha consolidado una reunión anual multidisciplinaria y a lo largo del año 2013 se ha desarrollado una guía sobre prebióticos. A nivel internacional dentro de la UEG se ha creado una sección para el estudio de la microbiota intestinal en la salud digestiva (IP chair) y se ha establecido una colaboración con AGA para realizar una reunión conjunta anual, que se celebrara en Barcelona en años alternos (IP organizador). En la UEG (IP councillor) se ha establecido Barcelona como el lugar para la reunión UEGW en años alternos. Dentro de la Rome Foundation (IP board of directors) se ha puesto en marcha el proceso para cuarta revisión de los criterios sobre enfermedades funcionales digestivas (Rome IV) y se desarrollado un grupo de trabajo para el estudio de la dieta en los síntomas digestivos funcionales (IP member).

FORMACIÓN. Se ha establecido una red europea para la formación en investigación sobre Neurogastroenterología financiada por el programa Marie Curie (IP directo del nodo español). La UEG y la ESNM organizaron cursos europeos sobre dispepsia funcional y síndrome del intestino irritable respectivamente en Barcelona (IP course director).



PROGRAMA:  
**Hipertensión Portal y  
Cirrosis**

**G0082**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Puerto Cantero, Marta

#### ADSCRITOS

Catalina Rodríguez, María-Vega  
Clemente Ricote, Gerardo  
Matilla Peña, Ana María  
Menchen Viso, Luis Alberto  
Rincón Rodríguez, Diego  
Ripoll Noiseux, Cristina  
Salcedo Plaza, Magdalena  
Vaquero Martín, Javier

### Investigador Principal

**Bañares Cañizares, Rafael**



#### Contacto:

Fundación para la Investigación Biomédica.  
del Hospital Gregorio Marañón.  
Teléfono: (+34) 609 042 961  
E.mail: rbanares@telefonica.net

### 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

- BAÑARES R, NEVENS F, LARSEN FS, JALAN R, ALBILLOS A, DOLLINGER M. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1153-62.
- RIPOLL C, GENESCÀ J, ARAUJO IK, GRAUPERA I, AUGUSTIN S, TEJEDOR M. Rebleeding prophylaxis improves outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. A multicenter case-control study. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2079-88.
- MOREAU R, JALAN R, GINES P, PAVESI M, ANGELI P, CORDOBA J. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1426-37, 1437.e1-9.
- RINCÓN D, LO IACONO O, TEJEDOR M, HERNANDO A, RIPOLL C, CATALINA MV. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with compensated chronic hepatitis C-related cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Apr;48(4):487-95.

## A destacar

Desde el punto de vista de los resultados de la actividad investigadora merecen destacarse principalmente dos estudios, ambos publicados este año. El primer estudio es el más ambicioso publicado en la literatura en relación con el tratamiento mediante soporte hepático artificial de pacientes con insuficiencia hepática reagudizada. El ensayo multicéntrico europeo fue coordinado por el grupo y en él participaron varios investigadores de diferentes grupos CIBER (*Hepatology* 2013).

Igualmente el grupo lideró un estudio observacional multicéntrico con participación de varios grupos del CIBER encaminado a evaluar el pronóstico de los pacientes con hemorragia varicosa y carcinoma hepatocelular (*Hepatology* 2013). Este estudio representa la base racional para optimizar la práctica clínica en el tratamiento de esta grave complicación.

Desde el punto de vista de la mejora estructural de las instalaciones, es importante destacar la profunda remodelación del laboratorio del grupo de investigación, hecho que ha sido posible gracias a la colaboración entre el CIBEREHD y el Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Es de esperar que esta mejora genere a corto plazo un impacto bibliométrico relevante en el ámbito experimental.

El grupo también obtuvo como investigador principal (Luis Menchén) financiación para un proyecto en la línea de enfermedad inflamatoria intestinal y permeabilidad intestinal en la convocatoria de proyectos de investigación en salud del ISCIII de este año. Esta circunstancia refleja la capacidad de varios de los componentes del grupo para obtener proyectos en régimen de concurrencia competitiva.

Finalmente, se han dirigido y defendido dos tesis doctorales en la Universidad Complutense.



PROGRAMA:  
**Inmunología y Trasplante  
Hepático**

**G0065**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Soeiro de Brito Xavier Rodriguez, Christelle

#### ADSCRITOS

Aguilera Sanchoello, Victoria  
Benlloch Pérez, Salvador  
Pérez Rojas, Judith  
Prieto Castillo, Martín  
Rubín Suárez, Ángel

### Investigador Principal

**Berenguer Haym, Marina**



#### Contacto:

Hospital Universitario de La Fe.  
Avda. Campanar, 21. Madrid.

### Principales líneas de investigación

- Trasplante hepático (indicaciones, complicaciones post-trasplante).
  - Hepatitis C y trasplante hepático (estudios clínicos, virológicos e inmunológicos).
  - Hepatitis B y trasplante hepático (estudios clínicos y virológicos).
  - Carcinoma hepatocelular y trasplante hepático.
  - Complicaciones metabólicas post-trasplante hepático.
  - Inmunosupresión (eficacia, toxicidad, rechazo, tolerancia inmunológica, complicaciones a largo plazo).
  - Calidad de vida post-trasplante.
- Hepatitis virales (VHA, VHB, VHC).
- Enfermedad hepática por alcohol y por grasa.
- Mecanismos inmunológicos, virológicos y moleculares que causan hepatotoxicidad.
- Enfermedades raras (enfermedad de Wilson).
- Hipertensión portal no cirrótica.

## Publicaciones científicas más relevantes

- BERENGUER M, ROCHE B, AGUILERA V, DUCLOS-VALLÉE JC, NAVARRO L, RUBÍN A, PONS JA, DE LA MATA M, PRIETO M, SAMUEL D. Efficacy of the retreatment of hepatitis C virus infections after liver transplantation: role of an aggressive approach. *LIVER TRANSPLANT*. 2013;19(1):69-77.
- BERENGUER M, SCHUPPAN D. Progression of liver fibrosis in post-transplant hepatitis C: mechanisms, assessment and treatment. *J Hepatol*. 2013 May;58(5):1028-41.
- GIUSTO M, BERENGUER M, MERKEL C, AGUILERA V, RUBIN A, GINANNI CORRADINI S ET AL.. Chronic kidney disease after liver transplantation: pretransplantation risk factors and predictors during follow-up. *Transplantation*. 2013 May 15;95(9):1148-53.
- RUBÍN A, SÁNCHEZ-MONTES C, AGUILERA V, JUAN FS, FERRER I, MOYA A ET AL.. Long-term outcome of 'long-term liver transplant survivors'. *Transpl Int*. 2013 Jul;26(7):740-50.
- ROMERO-GÓMEZ M, BERENGUER M, MOLINA E, CALLEJA JL.. Management of anemia induced by triple therapy in patients with chronic hepatitis C: challenges, opportunities and recommendations. *J Hepatol*. 2013;.

## A destacar

**PROYECTOS:** se ha obtenido un proyecto FIS relacionado con la línea de investigación principal del grupo (IP: Dra Victoria Aguilera, Título: Monitorización de la respuesta inmune celular específica contra citomegalovirus (CMV) tras el trasplante hepático por cirrosis por virus C".

**COLABORACIÓN EN OTROS GRUPOS DEL CIBEREHD** en relación con los siguientes proyectos: (1) Tolerancia inmunológica (IP A. Sánchez Fueyos), (2) Hipertensión portal no cirrótica (IP: JC García-Pagán); (3) Hepatotoxicidad (IP: R. Andrade); (4) Hepatitis C en trasplante Hepático (IP: M Berenguer); (5) Complicaciones metabólicas post-TH (estudio diabetes mellitus) (IP: M Berenguer).

**RESULTADOS DE PUBLICACIONES:** 10 publicaciones (5 artículos originales, 4 revisiones, 1 editorial). Los 5 trabajos originales en revistas de primer cuartil, relacionados con la temática del grupo (complicaciones a largo plazo del paciente trasplantado, la hepatitis C en el paciente trasplantado). Colaboración internacional en una revisión, una editorial y dos artículos originales. Colaboración con otros grupos del Ciberehd en dos publicaciones (una revisión y un artículo original).

**PARTICIPACIÓN COMO PONENTE INVITADA:** (1) M. Berenguer: en 14 Conferencias/Congresos internacionales. Cabe destacar la participación en una Single Topic Conference auspiciada por la Asociación Americana para el Estudio del Hígado sobre la hepatitis C en poblaciones especiales (AASLD Hepatitis Single Topic Conference: Hepatitis C treatment in special populations. Atlanta, USA. 15-16 Feb 2013) con dos presentaciones (Tratamiento de la hepatitis C en la población trasplantada hepática, y otras sobre la crioglobulinemia asociada al VHC); M. Prieto: en 2; V. Aguilera: en 2 nacionales.

**OTRAS ACTIVIDADES** (1) M. Berenguer: Editorial Asociada en *Liver Transplantation* (IF: 3,944) y *Journal Hepatology* (IF: 9,858). Miembro de la Junta Directiva de la Asociación Española para el estudio del Hígado (AEEH), European Society of organ transplantation (ESOT), e International Liver Transplantation Society; (2) M. Prieto: Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH).



PROGRAMA:  
**Hipertensión Portal y  
Cirrosis**

**G0026**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Berzigotti, Annalisa  
Esteve Espinosa, Clara  
Gallego Pinos, Javier  
García Caldero, Hector  
García Pras, Ester  
Mangone, Marco  
Orts Salvador, Lara  
Reverter Segura, Enrique  
Saez Carceller, Rosa María  
Vila Bellmunt, Sergi  
Vilaseca Barceló, Marina

#### ADSCRITOS

Berzigotti, Annalisa  
Deulofeu Piguet, Ramon  
Escorsell Mañosa, Àngels  
Fernández Lobato, Mercedes  
García Pagán, Juan Carlos  
Gilabert Solé, Rosa  
González-Abraldes Iglesias, Juan  
Gracia Sancho, Jordi  
Hernández Gea, Virginia  
Monclús Ribalaiga, Montserrat

### Investigador Principal

**Bosch Genover, Jaume**



#### Contacto:

Hospital Clinico y Provincial de Barcelona.  
C/ Villarroel, 170. Barcelona.  
E.mail: jbosch@clinic.ub.es

### Principales líneas de investigación

- Factores que regulan la microcirculación hepática en condiciones normales y en la cirrosis, los estudios de perfusión del hígado las células endoteliales sinusoidales aisladas.
- La regulación post- transcripcional de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS ). Relevancia en el tratamiento de la hipertensión portal.
- Regulación de la transcripción de genes protectores del endotelio sinusoidal hepático: relevancia en la fisiopatología de la hipertensión portal en el hígado vivo conservación ex, y las complicaciones de la cirrosis.
- La angiogénesis y la hipertensión portal: contribución a la regulación del desarrollo de circulación colateral , la circulación hiperdinámica y la fibrogénesis hepática.
- Nueva evaluación no invasiva de la cirrosis.
- Los ensayos clínicos randomizados de nuevos tratamientos para la hipertensión portal.
- enfermedad vascular hepática .
- La prevención de la cirrosis descompensada.
- El descubrimiento de biomarcadores de diagnóstico y respuesta al tratamiento.
- Papel del endotelio sinusoidal hepático lesión por isquemia -reperfusión.
- Protección del hígado de una lesión externa en los hígados sanos y cirróticos.

## Publicaciones científicas más relevantes

- RÍPOLL C, GENESCÀ J, ARAUJO IK, GRAUPERA I, AUGUSTIN S, TEJEDOR M. Rebleeding prophylaxis improves outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. A multicenter case-control study. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2079-88.
- BERZIGOTTI A, SEIJO S, ARENA U, ABRALDES JG, VIZZUTTI F, GARCÍA-PAGÁN JC. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):102-111.e1.
- LA MURA V, PASARÍN M, MEIRELES CZ, MIQUEL R, RODRÍGUEZ-VILARRUPLA A, HIDE D. Effects of simvastatin administration on rodents with lipopolysaccharide-induced liver microvascular dysfunction. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1172-81.
- GRACIA-SANCHO J, GARCÍA-CALDERÓ H, HIDE D, MARRONE G, GUIXÉ-MUNTET S, PERALTA C. Simvastatin maintains function and viability of steatotic rat livers procured for transplantation. *J Hepatol*. 2013 Jun;58(6):1140-6.
- ROSADO E, RODRÍGUEZ-VILARRUPLA A, GRACIA-SANCHO J, TRIPATHI D, GARCÍA-CALDERÓ H, BOSCH J. Terutroban, a TP-receptor antagonist, reduces portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1424-35.

## A destacar

La investigación más destacada del grupo incluye el estudio de nuevos mecanismos de modulación del tono vascular hepático en la cirrosis y la posibilidad, a través de estos mecanismos, de desarrollar nuevas terapéuticas.

Durante este año, en este sentido, hemos profundizado en el uso de simvastatina para reducir la disfunción vascular en la cirrosis y en la protección del hígado frente LPS y lesiones por isquemia reperusión.

Asimismo hemos mostrado como otros fármacos como rMnSOD, Resveratrol, Terutroban y bloqueo del receptor de leptina permiten mejorar la hipertensión portal y la fibrogénesis en la cirrosis.

Destacar el desarrollo de nuevos métodos no invasivos para identificar hipertensión portal significativa con cirrosis compensada y el uso de elastografía de transición y de marcadores metabólicos como herramientas de evaluación no invasiva.

Finalmente hemos desarrollado un método co-cultivo de células endoteliales sinusoidales con células estrelladas y hepatocitos para el estudio de las interacciones entre estos tipos celulares in vitro.



PROGRAMA:  
**Cáncer Hepático y  
Digestivo**

**G0005**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Boix Ferrero, Loreto  
López Oliva, J. Manuel  
Martínez Quetglas, Iris  
Peix Gallofre, Judit  
Pérez Pons, Nuria  
Reig Monzón, M<sup>a</sup> Elisa  
Rengel Gelada, Ingrid

#### ADSCRITOS

Ayuso Colella, M<sup>a</sup> Carmen  
Bianchi Cardona, Luis  
Bru Saumell, Concepció  
Forner González, Alejandro  
Fuster Obregón, Josep  
Llovet Bayer, Josep M<sup>a</sup>  
Real Martí, M<sup>a</sup> Isabel  
Solé Arques, Manel  
Vilana Puig, Ramon

### Investigador Principal

**Bruix Tudó, Jordi**



#### Contacto:

Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.  
C/ Villarroel, 170. Barcelona · Tel.: (+34) 93 227 98 03.  
E.mail: jbruix@clinic.ub.es · Website: www.bclc.cat

### Principales líneas de investigación

Este grupo, conocido como BCLC group, se dedica a la investigación clínica y traslacional en cáncer de hígado. Su actividad puede dividirse en dos grandes campos íntimamente relacionados: investigación clínica y perfiles moleculares. Como grupo de referencia, mantiene una intensa actividad clínica, que le permite llevar a cabo estudios incluyendo tanto epidemiología como diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La creación de una colección de tejidos y la organización de un Consorcio Genómico Internacional (International Genomic Consortium) con otras instituciones internacionales (Mount Sinai Medical School en Nueva York, Harvard University, Institute Nationale di Tumori di Milán) 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.

El trabajo del BCLC ha recibido un amplio reconocimiento internacional a todos los niveles. 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. En la actualidad, el grupo lidera investigaciones internacionales en fases 1, 2 y 3, evaluando diversas terapias moleculares tanto en primera como en segunda línea y como adyuvantes después de resección quirúrgica o quimioembolización.

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 basadas en la evidencia científica, como las de EASL, AASLD, WGO, ESMO y ILCA. Cabe destacar que la mayoría de estas guías clínicas han sido lideradas por investigadores del BCLC.

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 citas superior a 36.000.

## Publicaciones científicas más relevantes

- SIA D, HOSHIDA Y, VILLANUEVA A, ROAYAIE S, FERRER J, TABAK B. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology*. 2013 Apr;144(4):829-40.
- REIG M, RIMOLA J, TORRES F, DARNELL A, RODRÍGUEZ-LOPE C, FORNER A. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: rationale for second-line trial design. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2023-31.
- NAULT JC, DE REYNIÈS A, VILLANUEVA A, CALDERARO J, REBOUSSOU S, COUCHY G ET AL.. A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. *Gastroenterology*. 2013 Jul;145(1):176-87.
- FINN RS, POON RT, YAU T, KLÜMPEN HJ, CHEN LT, KANG YK. Phase I study investigating everolimus combined with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013 Dec;59(6):1271-7.

## A destacar

Los hitos clínicos más relevantes del 2013 incluyen la demostración de la correlación entre progresión tumoral y supervivencia. Ello valida el tiempo a progresión como una señal relevante para detectar la eficacia del tratamiento en estudios clínicos fase 1 y 2 pero, al mismo tiempo, hemos demostrado que el patrón de progresión, no sólo la presencia de progresión, resulta clave para predecir la evolución de los pacientes. El diseño de los futuros estudios clínicos debe ser modificado de acuerdo a nuestros hallazgos.

Asimismo, hemos demostrado que el desarrollo de efectos adversos provocados por sorafenib está asociado a una mejor evolución. Por lo tanto, es necesario identificar el perfil de pacientes que desarrollan dichos efectos adversos. Así, la aparición de efectos adversos debe incorporarse en el diseño de estudios clínicos. Durante 2013 hemos publicado el estudio en fase 2 de sorafenib en combinación con everolimus, así como el estudio fase 3 en segunda línea evaluando brivanib versus placebo. Ambos estudios fueron negativos, pero los datos han ayudado a optimizar el diseño de futuros estudios terapéuticos.

A nivel traslacional, hemos generado publicaciones en relación a la caracterización del perfil genómico del carcinoma hepatocelular y el colangiocarcinoma. Nuestros estudios han permitido un consenso en la clasificación molecular del carcinoma hepatocelular con firmas genéticas específicas que refinan la habitual evaluación clínica de los pacientes. Hemos llevado a cabo un esfuerzo similar en la variante fibrolamelar del carcinoma hepatocelular y en el colangiocarcinoma intrahepático.

En 2013 hemos iniciado estudios para evaluar nuevas técnicas de imagen y nuevos agentes terapéuticos. Asimismo, estamos desarrollando una caracterización genética y epigenética más precisa en hepatocarcinoma humano.

El liderazgo internacional del BCLC se ha consolidado, resultando en revisiones de alto impacto en prestigiosas revistas, así como guías de práctica clínica e investigación en el campo del cáncer de hígado.



PROGRAMA:  
**Cáncer Hepático  
y Digestivo**

**G1081**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Goitia Viaña, Ana Isabel  
Gutierrez Stampa, M. Pilar  
Muñoz Garrido, Patricia

#### ADSCRITOS

Arenas Ruiz-Tapiador, Juan  
Bañales Asurmendi, Jesús M<sup>a</sup>  
Cosme Jiménez, Angel  
Herreros Villanueva, Marta  
Hijona Muruamendaraz, Elizabeth  
Perugorria Montiel, María Jesús

### Investigador Principal

**Bujanda Fdez. de Pierola, Luis**



#### Contacto:

Hospital Donostia  
Paseo Dr. Beguiristain, s/n. San Sebastián, Guipúzcoa.  
Teléfono: (+34) 659 781 746  
E.mail: [luis.bujanda@osakidetza.net](mailto:luis.bujanda@osakidetza.net)  
Website: <https://intranet.cientifis.com/CiberEHD/intranet/>

### 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

- MASYUK TV, RADTKE BN, STROOPE AJ, BANALES JM, GRADILONE SA, HUANG B. Pasireotide is more effective than octreotide in reducing hepatorenal cystogenesis in rodents with polycystic kidney and liver diseases. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):409-21.
- RODRÍGUEZ-SOLER M, PÉREZ-CARBONELL L, GUARINOS C, ZAPATER P, CASTILLEJO A, BARBERÁ VM. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology*. 2013 May;144(5):926-932.e1; quiz e13-4.
- BUJANDA L, LANAS Á, QUINTERO E, CASTELLS A, SARASQUETA C, CUBIELLA J. Effect of aspirin and antiplatelet drugs on the outcome of the fecal immunochemical test. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):683-9.
- PERUGORRIA MJ, MURPHY LB, FULLARD N, CHAKRABORTY JB, VYRLA D, WILSON CL ET AL.. Tumor progression locus 2/Cot is required for activation of extracellular regulated kinase in liver injury and toll-like receptor-induced TIMP-1 gene transcription in hepatic stellate cells in mice. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1238-49.
- ARTAL-MARTÍNEZ DE NARVAJAS A, GOMEZ TS, ZHANG JS, MANN AO, TAODA Y, GORMAN JA ET AL.. Epigenetic regulation of autophagy by the methyltransferase G9a. *Mol Cell Biol*. 2013 Oct;33(20):3983-93.

## A destacar

Durante este último año se ha incrementado nuestra actividad y producción científica debido a la incorporación en estos dos últimos años de dos investigadores postdoctorales de reconocido prestigio internacional contratados a través del programa Ikerbasque (Dr Bañales y Dra Perugorria). El Dr. Bañales dirige y coordina el área de investigación hepatobiliar de nuestro grupo que mantiene importantes colaboraciones con múltiples instituciones nacionales e internacionales así como diferentes proyectos de investigación relacionados con la fisiopatología y oncología hepatobiliar. Actualmente hay 5 investigadores predoctorales que están desarrollando sus proyectos de investigación en nuestro grupo. En el área de oncología gastrointestinal destaca la puesta en marcha del proyecto EPICOLON III, no solo con la recogida de datos a través de la base de datos on line sino por el desarrollo de proyectos finalistas que buscan nuevos biomarcadores de diagnóstico en el cáncer colorrectal. Un paso importante durante este último año ha sido la finalización del estudio de lesiones precursoras del cáncer gástrico que dará lugar a importantes avances en este campo.



PROGRAMA:

**Inflamación**

**Gastrointestinal y Motilidad**

**G0034**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Loren Moreno, Violeta  
Mañé Almero, Josep  
Marin, Laura  
Marin Sanchez, Laura

#### ADSCRITOS

Domènech Morral, Eugeni  
Lorenzo-Zúñiga García, Vicente  
Mañosa Ciria, Miriam  
Pedrosa Tapias, Elisabet  
Serra Pueyo, Jordi  
Zabana Abdo, Yamile

### Investigador Principal

**Cabré Gelada, Eduard**



#### Contacto:

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

### 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

- JULIÀ A, DOMÈNECH E, RICART E, TORTOSA R, GARCÍA-SÁNCHEZ V, GISBERT JP. A genome-wide association study on a southern European population identifies a new Crohn's disease susceptibility locus at RBX1-EP300. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1440-5.
- PANÉS J, LÓPEZ-SANROMÁN A, BERMEJO F, GARCÍA-SÁNCHEZ V, ESTEVE M, TORRES Y. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013 Oct;145(4):766-74.e1.
- CASANOVA MJ, CHAPARRO M, DOMÈNECH E, BARREIRO-DE ACOSTA M, BERMEJO F, IGLESIAS E. Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):433-40.
- MAÑOSA M, CABRÉ E, BERNAL I, ESTEVE M, GARCÍA-PLANELLA E, RICART E. Addition of metronidazole to azathioprine for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Aug;19(9):1889-95.
- LORENZO-ZÚÑIGA V, BOIX J, MAÑOSA M, LEZCANO C, CABRÉ E, MORENO DE VEGA V. Local injection of infliximab in symptomatic isolated mucosal lesions: a novel scenario for endoscopic therapy? *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar-Apr;19(4):E59-61.

## A destacar

La actividad científica de la Unidad de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) del Hospital Universitario y la Fundación Instituto "Germans Trias i Pujol" durante el 2013 ha supuesto la realización de 20 publicaciones internacionales, diez de ellas de 1er cuartil en el área de gastroenterología y hepatología, y a la vez, de estas, 3 de primer decíl. Así, el *impact factor* acumulado del año pasado ha sido de 79,968. Los tres estudios de 1er decíl son colaborativos con otros miembros de CIBERehd y han permitido demostrar: a) la eficacia del tratamiento con tiopurinas en el brote moderado/grave en la enfermedad de Crohn (EC) (Panés, et al. *Gastroenterol* 2013); b) la seguridad del tratamiento anterior y del anti-TNF durante el embarazo (Casanova, et al. *Am J Gastroenterol* 2013); y c) la existencia de un nuevo SNP intrónico de susceptibilidad (RBX1-EP300) para la EC (Julià et al. *GUT* 2013). En este último caso participando como *corresponding autor*.

Como en las publicaciones de primer cuartil, las 3 de segundo y 3 de tercero pretenden la mejora terapéutica en la EII, ajustándose a los objetivos del plan director del CIBERehd. No obstante, también se han realizado estudios con un carácter traslacional financiados a través de programas estatales de investigación en concurrencia competitiva. En 2013, gestionamos 4 proyectos activos financiados por el ISCIII (FIS), lo que ha supuesto un total de 58.086,05€. Además, dos de ellos han sido renovados para el período 2014-2016 (PI13/02198 y PI13/02217) dando coherencia y continuidad a las líneas de investigación. Otras actividades, como ensayos clínicos (6 durante 2013), cursos y donaciones han permitido recaudar 56.630,5€ de fondos privados. Finalmente, en las actividades formativas destaca el curso internacional sobre EII y la tesis doctoral sobre el papel del eje IL10/p38MAPK intestinal en la respuesta terapéutica en la EII.



PROGRAMA:

**Inflamación**

**Gastrointestinal y Motilidad**

**G0036**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Figuerola Ferrer, Ariadna  
Ramírez Lazaro, María José

#### ADSCRITOS

Brullet Benedi, Enric  
Campo Fdez. de los Ríos, Rafael  
Dalmau Obrador, Blai  
Falcó Fages, Joan  
García Monforte, Nieves  
Gené Tous, Emili  
Gil Prades, Montserrat  
Junquera Flórez, Félix  
Miquel Planas, Mireia  
Montserrat Torres, Antonia  
Puig Domingo, Jordi  
Sánchez Delgado, Jordi  
Vergara Gómez, Mercedes  
Villoria Ferrer, Albert

### Investigador Principal

**Calvet Calvo, Xavier**



#### Contacto:

Corporación Sanitaria Parc Taulí.  
Parc Taulí, S/N. Barcelona.  
E.mail: [xavier.calvet@ciberehd.org](mailto:xavier.calvet@ciberehd.org)  
Website: <https://intranet.cientifis.com>

### 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

- CASANOVA MJ, CHAPARRO M, DOMÈNECH E, BARREIRO-DE ACOSTA M, BERMEJO F, IGLESIAS E. Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):433-40.
- GUARDIOLA J, GARCÍA-IGLESIAS P, RODRÍGUEZ-MORANTA F, BRULLET E, SALO J, ALBA E. [Management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: position statement of the Catalan Society of Gastroenterology]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;36(8):534-45.
- MEGRAUD F, COENEN S, VERSPORTEN A, KIST M, LÓPEZ-BREA M, HIRSCHL AM. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013 Jan;62(1):34-42.
- SANDBORN WJ, FEAGAN BG, RUTGEERTS P, HANAUER S, COLOMBEL JF, SANDS BE. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):711-21.
- GISBERT JP, CALVET X, BERMEJO F, BOIXEDA D, BORY F, BUJANDA L. [III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;36(5):340-74.

## A destacar

- Desarrollo de patente: Contenedor y método para el almacenamiento y la reconstitución extemporánea de una mezcla de compuestos en proporciones fijas. Inventores: Caridad Pontes y Xavier Calvet. Nº patente: 13382229.6-1651. Fecha concesión: 18/06/2013. Patente Europea.
- Inicio nuevos proyectos colaborativos para tratamiento *Helicobacter pylori*, varias revisiones sistemáticas y estudios sobre aspectos de calidad, sociales y laborales de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Inicio proyecto innovación sobre presentaciones con múltiples fármacos para tratamiento *H. pylori* en niños.
- Participación en múltiples ensayos clínicos nacionales e internacionales.

### BECAS OBTENIDAS:

- 1007/C/2013. Novel technologies as non-invasive tools for prognosis/diagnosis of gastric cancer. Patronat de la Fundació la Marató TV3. IP: Xavier Calvet. Nº Investigadores: 5. Estudio coordinado de tres centros (Hospital de Sabadell, Departament Microbiologia Facultat de Farmàcia UAB y Leitat) para identificar biomarcadores de progresión a cáncer gástrico, en pacientes infectados por *H. pylori*. El proyecto tiene como objetivo el uso conjunto de tecnologías no invasivas, miRNA y metabólica para identificación y pre-validación de dichos marcadores en sangre.
- FIS-PI10-01203 "Identificación de factores genéticos, ambientales y de expresión fenotípica asociados a la progresión de lesiones precursoras del cáncer gástrico: estudio coordinado español de seguimiento." proyecto nacional liderado por el Dr. González-Svatetz. Inclusión de pacientes de 14 hospitales y contiene 3 subproyectos analíticos: análisis genoma humano (C. González-Svatetz, ICO), análisis epigenético (M.Esteller, Idibell) y análisis de factores clásicos de virulencia del *H. pylori* (X.Calvet).
- Beca Fundación Mútua Madrileña. Proyecto "Estudio Celular de la progresión a cáncer gástrico inducida por *Helicobacter pylori*". Investigadora Principal: M<sup>a</sup> José Ramírez.

### Otras becas:

- SAF-2012-39948 "Identificación de biomarcadores metabólicos para el diagnóstico no invasivo de las patologías digestivas asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*".
- FIS-P12-01802 "Evaluación de la utilidad de la expresión de los RNA no codificantes para el diagnóstico no invasivo de las lesiones precancerosas gástricas en pacientes infectados por *Helicobacter pylori*".



PROGRAMA:  
**Colestasis y Trastornos  
Metabólicos**

**G0081**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Benet Gimenez, Marta

#### ADSCRITOS

Bort Martí, Bernardo Roque

Donato Martí, M<sup>a</sup> Teresa

Gómez-Lechón Moliner, M<sup>a</sup> José

Jover Atienza, Ramiro

### Investigador Principal

**Castell Ripoll, José V.**



#### Contacto:

Hospital Universitario de La Fe.

Avda. Campanar, 21. Madrid.

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

### Principales líneas de investigación

**METABOLISMO Y HEPATOXICIDAD DE FÁRMACOS:** la finalidad es diseñar y validar nuevas estrategias que permitan un desarrollo farmacéutico más eficaz y seguro mediante el estudio, en modelos celulares hepáticos, del metabolismo de nuevos fármacos, las interacciones medicamentosas y los mecanismos moleculares de hepatotoxicidad.

**REPROGRAMACIÓN DIRECTA E INDIRECTA DE FIBROBLASTOS A HEPATOCITOS/HEPATOBLASTOS (IHEP):** el objetivo es desarrollar un modelo celular hepático humano mediante la conversión de fibroblastos a iHep. La conversión directa tiene lugar sin transitar a través de células iPS, mientras que la conversión indirecta, implica la reprogramación de fibroblastos a células iPS y su posterior diferenciación a iHep.

**ETIOLOGÍA DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO:** mecanismos transcripcionales implicados: el objetivo es descubrir nuevos mecanismos transcripcionales implicados en el desarrollo y progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) e investigar los efectos toxicogenómicos que causan los medicamentos esteatósicos y sus mecanismos. También se pretende descubrir biomarcadores específicos que permitan discriminar entre la esteatosis metabólica y la inducida por medicamentos.

**METABONÓMICA HEPÁTICA Y QUIMIOMETRÍA:** la finalidad es monitorizar la respuesta y correlacionar la mejoría clínica de pacientes a los que se les ha realizado un trasplante celular, mediante el análisis metabonómico de los

sueros. Además, se pretende elucidar y definir los patrones metabonómicos que permitan pronosticar el éxito de un hígado antes de su trasplante, analizando el metabonoma de hígados que han sido trasplantados, y de los que se conoce su rendimiento post trasplante.

**TERAPIA CELULAR HEPÁTICA:** el objetivo es aplicar la terapia celular (hepatocitos y células mesenquimales) al tratamiento de ciertas patologías hepáticas: fallo hepático agudo, descompensaciones agudas de hepatopatías crónicas, cirrosis biliar primaria y enfermedades metabólicas congénitas, convirtiéndola así en una estrategia terapéutica complementaria, como puente o en parte sustitutiva al trasplante de órgano entero.

## Publicaciones científicas más relevantes

- SERRANO F, CALATAYUD CF, BLAZQUEZ M, TORRES J, CASTELL JV, BORT R. Gata4 blocks somatic cell reprogramming by directly repressing Nanog. *Stem Cells*. 2013 Jan;31(1):71-82.
- GUZMÁN C, BENET M, PISONERO-VAQUERO S, MOYA M, GARCÍA-MEDIAVILLA MV, MARTÍNEZ-CHANTAR ML. The human liver fatty acid binding protein (FABP1) gene is activated by FOXA1 and PPAR $\alpha$ ; and repressed by C/EBP $\alpha$ : Implications in FABP1 down-regulation in nonalcoholic fatty liver disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Apr;1831(4):803-18.
- CARBAJO-PESCADOR S, ORDOÑEZ R, BENET M, JOVER R, GARCÍA-PALOMO A, MAURIZ JL. Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1 $\alpha$  and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *Br J Cancer*. 2013 Jul 9;109(1):83-91.
- TOLOSA L, GÓMEZ-LECHÓN MJ, PÉREZ-CATALDO G, CASTELL JV, DONATO MT. HepG2 cells simultaneously expressing five P450 enzymes for the screening of hepatotoxicity: identification of bioactive drugs and the potential mechanism of toxicity involved. *Arch Toxicol*. 2013 Jun;87(6):1115-27.
- BLAZQUEZ M, CARRETERO A, ELLIS JK, ATHERSUCH TJ, CAVILL R, EBBELS TM. A combination of transcriptomics and metabolomics uncovers enhanced bile acid biosynthesis in HepG2 cells expressing CCAAT/enhancer-binding protein  $\beta$  (C/EBP $\beta$ ), hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ), and constitutive androstane receptor (CAR). *J Proteome Res*. 2013 Jun 7;12(6):2732-41.

## A destacar

En el año 2013 finalizamos 2 proyectos de investigación financiados por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). La finalidad de uno de los proyectos ha sido el estudio metabonómico y citómico de los mecanismos de hepatotoxicidad de fármacos, predicción de su potencial hepatotóxico y la transición de hepatitis iatrogénica a autoinmune. Con este proyecto se ha conseguido desarrollar y validar un método multiparamétrico práctico y reproducible para evaluar y predecir los medicamentos que son potencialmente hepatotóxicos para el hombre. El otro proyecto se ha centrado en el estudio de los mecanismos transcripcionales implicados en el hígado graso no alcohólico de origen metabólico e iatrogénico. Uno de los resultados más relevantes ha sido el hallazgo de una huella transcriptómica capaz de predecir/identificar nuevos medicamentos esteatósicos.

Los proyectos que están en ejecución en 2013 incluyen:

- Estudio de la actividad MYC mediada por Hex en fenómenos de reprogramación (Ministerio de Ciencia e Innovación, 2012-2014).
- Búsqueda de un patrón metabonómico para la rápida evaluación pre-implantacional de la calidad funcional del hígado donante (ISCIII, 2012-2014).
- Estrategias innovadoras para generar hepatocitos humanos para el tratamiento de enfermedades hepáticas metabólicas: Herramientas para la terapia celular personalizada (InnovaLiv - Unión Europea, 2011-2014).

Y de los proyectos que comenzaron en 2013, cabe destacar uno financiado por la Unión Europea, desde el 2013 hasta el 2017, titulado "Hepatic and cardiac toxicity systems modeling HeCaToS". Para este proyecto se ha creado recientemente en el Hospital La Fe una consulta de hepatotoxicidad fruto de la sinergia entre nuestra Unidad y la Unidad de Hepatología (UH), a la que se remiten pacientes con sospecha de hepatotoxicidad por medicamentos para su estudio pormenorizado y personalizado.



PROGRAMA:  
**Cáncer Hepático y Digestivo**

**G0016**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Duran Sanchón, Saray  
Esteban Jurado, Clara  
Gironella Cos, Meritxell  
Muñoz Sancho, Jenifer  
Samper Lirola, Esther  
Sanabria Velázquez, Erwin  
Vila Navarro, Elena

#### ADSCRITOS

Balaguer Prunés, Francesc  
Camps Polo, Jordi  
Castellví Bel, Sergi  
Elizalde Frez, José Ignacio  
Fernández Cruz, Laureano  
Fernández Esparrach, M<sup>a</sup> Gloria  
Ginés Gibert, Àngels  
Lacy Fortuny, Antoni  
Maurel Santasusana, Joan  
Nadal Sanmartí, Cristina  
Navarro Colás, Salvador  
Pellisé Urquiza, María  
Postigo Angon, Antonio  
Vaquero Raya, Eva

### Investigador Principal

**Castells Garangou, Antoni**



#### Contacto:

Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.  
C/ Villarroel, 170. Barcelona.  
Teléfono: (+34) 93 227 57 39  
E.mail: [dvargas@clinic.ub.es](mailto:dvargas@clinic.ub.es)

### Principales líneas de investigación

- Fomas 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.
- Endoscopia diagnóstica y terapéutica, y cirugía mínimamente invasiva en oncología gastrointestinal y pancreática.

## Publicaciones científicas más relevantes

- CASTELLS A, BESSA X, QUINTERO E, BUJANDA L, CUBIELLA J, SALAS D. Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: comparison of sigmoidoscopy-based strategies. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Jun 19;105(12):878-86.
- VAN DER PAS MH, HAGLIND E, CUESTA MA, FÜRST A, LACY AM, HOP WC. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):210-8.
- CASTELLS A, GIARDIELLO FM. Familial colorectal cancer screening: so close, so far. *Gastroenterology.* 2013 Mar;144(3):492-4.
- GIRONELLA M, CALVO C, FERNÁNDEZ A, CLOSA D, IOVANNA JL, ROSELLO-CATAFAU J. Reg3 $\beta$  deficiency impairs pancreatic tumor growth by skewing macrophage polarization. *Cancer Res.* 2013 Sep 15;73(18):5682-94.

## A destacar

Las líneas de investigación de nuestro grupo van dirigidas a profundizar en el conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo y progresión de las lesiones premalignas y malignas gastrointestinales y pancreáticas, con el fin de establecer nuevas estrategias diagnósticas, terapéuticas y/o preventivas. Los principales hitos alcanzados en el año 2013 se enmarcan en el contexto de los proyectos cooperativos que coordinamos en el ámbito del cribado del cáncer colorectal (CCR) y el desarrollo de biomarcadores para su detección precoz.

En relación con el cribado del CCR, destaca el proyecto ColonPrev, un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado que compara la detección inmunológica de sangre oculta en heces y la colonoscopia. Tras presentar los resultados en primera ronda (*N Engl J Med* 2012;366:697-706), en la última anualidad se han publicado los obtenidos en proyectos anidados, entre los que destacan la evaluación de la sigmoidoscopia como estrategia de cribado (*J Natl Cancer Inst* 2013;105:878-86), la identificación de los factores que influyen en la tasa de detección de adenomas (*Gastrointest Endosc* 2013;77:381-9), y la identificación de las lesiones serradas como factor de riesgo de neoplasia avanzada (*Gastrointest Endosc* 2013;78:333-41).

Por otro lado, el desarrollo y validación de biomarcadores de diagnóstico precoz de CCR, enmarcado en el proyecto EPICOLON, constituye una acción estratégica transversal de diversos grupos del CIBEREHD. En este campo destacan las recientes publicaciones (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:681-8; *Gastroenterology* 2013;144:926-32; *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:705-11), patentes (PCT/US2013/028401, US61/391585 y US61/550148) y la concesión de la ayuda para grupos estables de la Asociación Española contra el Cáncer.

Por último, cabe destacar el compromiso social de nuestro grupo, como lo demuestra el apoyo a la creación de la Asociación de Familias Afectadas por el Síndrome de Lynch ([www.afalynch.org](http://www.afalynch.org)) y de la Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon ([www.alianzaprevencioncolon.es](http://www.alianzaprevencioncolon.es)).



PROGRAMA:

**Inflamación  
Gastrointestinal y Motilidad**

**G1087**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Arenas Bailon, Claudia  
Gallego Pérez, Diana  
López Costa, Irene M  
Rofes Salsench, Laia  
Rychter, Jakub

#### ADSCRITOS

Farre Martí, Ricard Lluís  
Jiménezfarrerons, Marcel  
Martín Ibáñez, María Teresa  
Martínez Perea, Vicente  
Serra Prat, Mateu  
Vergara Esteras, Patrocinio

### Investigador Principal Clavé Civit, Pere



#### Contacto:

Fund. Priv. Salud del Consorcio Sanitario del Maresme.  
Carretera de Cirera, S/N.  
Teléfono: (+34) 93 741 77 00 ext 1046  
E.mail: pere.clave@ciberehd.org  
Websites: www.csdm.cat / www.uab.es

### 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. H2S. 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

- ROFES L, ARREOLA V, MARTÍN A, CLAVÉ P. Natural capsaicinoids improve swallow response in older patients with oropharyngeal dysphagia. *Gut*. 2013 Sep;62(9):1280-7.
- RYCHTER J, CLAVÉ P. Intestinal inflammation in postoperative ileus: pathogenesis and therapeutic targets. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1534-5.
- ALMIRALL J, ROFES L, SERRA-PRAT M, ICART R, PALOMERA E, ARREOLA V. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur Respir J*. 2013 Apr;41(4):923-8.
- GIL V, PARSONS S, GALLEGO D, HUIZINGA J, JIMENEZ M. Effects of hydrogen sulphide on motility patterns in the rat colon. *Br J Pharmacol*. 2013 May;169(1):34-50.
- FERNÁNDEZ-BLANCO JA, HOLLENBERG MD, MARTÍNEZ V, VERGARA P. PAR-2-mediated control of barrier function and motility differs between early and late phases of postinfectious gut dysfunction in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013 Feb 15;304(4):G390-400.

## A destacar

Durante 2013 describimos dos nuevas dianas farmacológicas (TRPV1/TRPA1) con efecto terapéutico sobre la respuesta motora orofaríngea y desarrollado dos grandes ensayos clínicos con resultado positivo y traslación a la práctica clínica de métodos de electroestimulación transcutánea e intrafaríngea aferente para tratar la disfagia post-ictus. Hemos caracterizado el potencial sensorial evocado cortical faríngeo y demostrado que los pacientes con disfagia presentan alteraciones en la vía sensorial aferente y en la vía motora eferente; establecido la relación entre la microbiota oral, las aspiraciones orofaríngeas y la neumonía aspirativa en ancianos y evaluado el grave factor pronóstico que supone la disfagia y malnutrición en estos pacientes. En esta área hemos mantenido una patente PCT/EP2005/04252 internacional y colaborado en un proyecto europeo (OPVK), y una guía internacional (Terminology and Definitions for Texture-modified foods and thickened liquids used in dysphagia) y en el desarrollo de una sociedad científica Europea (ESSD). Hemos contribuido a la descripción de las alteraciones de la permeabilidad de la mucosa esofágica en la enfermedad por reflujo gastroesofágico, de los mecanismos de control de la peristalsis y las alteraciones de la motilidad gástrica, vesicular y de la liberación postprandial de péptidos gastrointestinales en la anorexia del anciano frágil e iniciado estudios sobre la relevancia clínica de las alteraciones nutricionales, anabólicas e inflamatorias y rol de la ghrelina en el desarrollo de sarcopenia y fragilidad. Hemos caracterizado el rol de las células mastocitarias en el ileo postoperatorio tras cirugía colorectal en humanos. Los principales resultados de la investigación básica han sido la descripción del efecto de los receptores PAR-2 sobre la barrera epitelial y el rol de la microbiota intestinal en la expresión de la inervación aferente y la descripción de nuevos neurotransmisores (H2S) en animales de experimentación y la consolidación del estudio de la motilidad in vitro de segmentos gastro-intestinales humanos mediante técnicas fisiológicas, inmunohistoquímicas y moleculares.



PROGRAMA:  
**Hipertensión Portal y  
Cirrosis**

**G0007**

### Integrantes

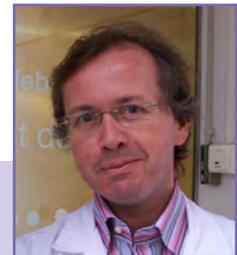
#### CONTRATADOS

Altamirano Gomez, José Trinidad  
Chavarria Vilarasau, Laia  
García Lezana, Teresa

#### ADSCRITOS

Alonso Farre, Julio  
Genesca Ferrer, Joan  
Jacas Escarcelle, Carlos  
Miguez Rosique, Beatriz  
Raguer Sanz, Nuria  
Vargas Blasco, Victor

### Investigador Principal Cordoba, Joan



#### Contacto:

Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebrón  
- Institut de Recerca.  
Passeig Vall d'Hebron, 119-129. Barcelona.  
Teléfono: (+34) 93 274 61 40  
E.mail: [jgenesca@vhebron.net](mailto:jgenesca@vhebron.net)

### 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

- SIMÓN-TALERO M, GARCÍA-MARTÍNEZ R, TORRENS M, AUGUSTIN S, GÓMEZ S, PEREIRA G. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol*. 2013 Dec;59(6):1184-92.
- AMODIO P, BEMEUR C, BUTTERWORTH R, CORDOBA J, KATO A, MONTAGNESE S. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):325-36.
- LALEMAN W, SIMÓN-TALERO M, MALEUX G, PÉREZ M, AMELOOT K, SORIANO G. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2448-57.
- RIPOLL C, GENESCÀ J, ARAUJO IK, GRAUPERA I, AUGUSTIN S, TEJEDOR M. Rebleeding prophylaxis improves outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. A multicenter case-control study. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2079-88.
- MOREAU R, JALAN R, GINES P, PAVESI M, ANGELI P, CORDOBA J. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1426-37, 1437.e1-9.

## A destacar

Durante 2013 es de destacar el 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 el proyecto del NIH colaborativo sobre hepatitis alcohólica y las 3 contribuciones internacionales en guías clínicas sobre complicaciones de la cirrosis.

PROGRAMA:  
**Inmunología Y  
Trasplante Hepático**

**G0077**

**Integrantes**

CONTRATADOS

Ferrin Sanchez, Gustavo

ADSCRITOS

Barrera Baena, Pilar

Briceño Delgado, Fco. Javier

Costán Rodero, Guadalupe

Cruz Muñoz, Adolfo

Fraga Rivas, Enrique

González Galilea, Angel

González Ojeda, Raúl

Hervás Molina, Antonio José

López Cillero, Pedro

Marchal Molina, Trinidad

Montero Alvarez, José Luis

Naranjo Rodríguez, Antonio

Poyato González, Antonio

Pozo Laderas, Juan Carlos

Rodríguez Peralvarez, Manuel L.

**Investigador Principal**

**De la Mata García, Manuel**



**Contacto:**

FIBICO

Avenida Menéndez Pidal, S/N.

E.mail: mdelamatagarcia@gmail.com

**Principales líneas de investigación**

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

**Publicaciones  
científicas  
más relevantes**

- BRICEÑO J, CIRIA R, DE LA MATA M. Donor-recipient matching: myths and realities. *J Hepatol.* 2013 Apr;58(4):811-20.
- GONZÁLEZ R, FERRÍN G, AGUILAR-MELERO P, RANCHAL I, LINARES CI, BELLO RI. Targeting hepatoma using nitric oxide donor strategies. *Antioxid Redox Signal.* 2013 Feb 10;18(5):491-506.
- SANGRO B, GOMEZ-MARTÍN C, DE LA MATA M, IÑARRAIRAEGUI M, GARRALDA E, BARRERA P. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013 Jul;59(1):81-8.
- RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M, GERMANI G, DARIUS T, LERUT J, TSOCHATZIS E, DE LA MATA M. Tacrolimus exposure after liver transplantation in randomized controlled trials: too much for too long. *Am J Transplant.* 2013 May;13(5):1371-2.
- MOREAU R, JALAN R, GINES P, PAVESI M, ANGELI P, CORDOBA J. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013 Jun;144(7):1426-37, 1437.e1-9.

## A destacar

Grupo de investigación mixto formado por hepatólogos, cirujanos e investigadores básicos, cuya investigación biomédica se ha centrado en las enfermedades hepáticas. Las Principales líneas de investigación han sido el trasplante hepático, hepatocarcinoma y la lesión hepatocelular aguda y crónica.

Gran parte de la actividad investigadora realizada en 2013 se ha centrado en estudios multicéntricos, entre los que destacan:

- “CLIF: Acute on chronic liver failure in cirrhosis”.
- “Inhibición de la vía mTOR con everolimus en pacientes trasplantados por hepatocarcinoma y su impacto en la recidiva tumoral”.
- “Diabetes en el paciente trasplantado a largo plazo”.
- “Estudio randomizado doble ciego en pacientes con hepatocarcinoma avanzado para evaluar la eficacia de sorafenib a partir de la progresión radiológica”.
- “Utilidad de las redes neuronales artificiales en el emparejamiento donante-receptor en el trasplante de hígado”.

Adicionalmente, un número de estudios se encuentra igualmente en progreso:

- “Estudio en fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de everolimus más tratamiento de soporte en pacientes con hepatocarcinoma avanzado que progresan durante el tratamiento con sorafenib o tras el mismo, o que son intolerantes a sorafenib”.
- “Estudio randomizado doble ciego, multicéntrico, en fase III, de regorafenib en pacientes con hepatocarcinoma, previamente tratados con sorafenib”.
- “Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado para evaluar la seguridad y la eficacia de ELAD® en pacientes con hepatitis alcohólica aguda (HAA) en los que ha fracasado el tratamiento con esteroides”.
- “Predictores moleculares de respuesta a sorafenib adyuvante después de la resección del hepatocarcinoma”.
- “Estudio observacional sobre la minimización de la inmunosupresión en pacientes trasplantados de hígado”.
- “Registro del uso de telaprevir y boceprevir”.
- “Un modelo clínico de predicción del rechazo celular agudo tras el trasplante de hígado”-



PROGRAMA:

**Inflamación**

**Gastrointestinal y Motilidad**

**G0071**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Normanly, James Brian  
Ortiz Masia, M Dolores

#### ADSCRITOS

Alvarez Ribelles, Angeles  
Apostolova, Nadezda  
Barrachina Sancho, M<sup>a</sup> Dolores  
Calatayud Romero, Sara  
Martí Cabrera, Miguel  
Martínez Cuesta, M<sup>a</sup> Angeles  
Rochas Barajas, Milagros  
Victor González, Victor Manuel

### Investigador Principal

**Esplugues Mota, Juan Vicente**



#### Contacto:

Dpto. de Farmacología.

Facultad de Medicina de Valencia.

Avda. Blasco Ibañez, 15-17. Valencia.

Teléfono: (+34) 96 386 46 24 · E.mail: [info@pharmacologyvalencia.com](mailto:info@pharmacologyvalencia.com)

Website: <http://www.pharmacologyvalencia.com/>

### Principales líneas de investigación

- Modulación de la autofagia epitelial por los macrófagos: relevancia en la enfermedad de Crohn y en la gastroenteropatía por AINE.
- Oxido 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 y las alteraciones gástricas.
- Mecanismos de toxicidad, alteraciones metabólicas, disfunción mitocondrial e inflamación producido por fármacos antirretrovirales.

## Publicaciones científicas más relevantes

- APOSTOLOVA N, GOMEZ-SUCERQUIA LJ, ALEGRE F, FUNES HA, VICTOR VM, BARRACHINA MD. ER stress in human hepatic cells treated with Efavirenz: mitochondria again. *J Hepatol*. 2013 Oct;59(4):780-9.
- ORTIZ-MASIÁ D, COSÍN-ROGER J, CALATAYUD S, HERNÁNDEZ C, ALÓS R, HINOJOSA J. Hypoxic macrophages impair autophagy in epithelial cells through Wnt1: relevance in IBD. *Mucosal Immunol*. 2013 Dec 4;.
- DE PABLO C, ORDEN S, PERIS JE, BARRACHINA MD, ESPLUGUES JV, ALVAREZ A. Profile of leukocyte-endothelial cell interactions induced in venules and arterioles by nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in vivo. *J Infect Dis*. 2013 Nov 1;208(9):1448-53.
- COSÍN-ROGER J, ORTIZ-MASIÁ D, CALATAYUD S, HERNÁNDEZ C, ALVAREZ A, HINOJOSA J. M2 macrophages activate WNT signaling pathway in epithelial cells: relevance in ulcerative colitis. *PLoS One*. 2013;8(10):e78128.
- HERNÁNDEZ-MIJARES A, ROCHA M, ROVIRA-LLOPIS S, BAÑULS C, BELLOD L, DE PABLO C. Human leukocyte/endothelial cell interactions and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic patients and their association with silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2013 Jun;36(6):1695-702.

## A destacar

En este último año hemos puesto de relevancia la importancia que el sistema inmune innato, en especial los macrófagos, tiene en los mecanismos de regeneración mucosa en la enfermedad inflamatoria intestinal. Estas células se comportan como fuente de ligandos Wnt y Notch, moléculas que median los mecanismos de regeneración epitelial. Además dicha expresión parece estar asociada al fenotipo macrófágico. La potencial modulación farmacológica del fenotipo macrófágico puede resultar de gran relevancia en la recuperación mucosa, uno de los principales objetivos en el tratamiento actual de la enfermedad inflamatoria intestinal. En relación a los resultados que hemos obtenido sobre el papel del antirretroviral Abacavir en la génesis de la inflamación, sin haber sido publicados todavía en forma de artículo, han generado mucha controversia y un importante número de invitaciones a ser presentados en reuniones nacionales e internacionales.



PROGRAMA:  
**Virus de la Hepatitis**

**G0028**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

García Cehic, Damir  
Quer Sivila, Josep  
Rico Blazquez, Angeles

#### ADSCRITOS

Bes Maijo, Marta  
Bilbao Aguirre, Itxarone  
Campos Varela, Isabel  
Castells Fuste, Lluís  
Cubero León, M<sup>a</sup> Dolores  
Dopazo Taboada, Cristina  
Gregori Font, Josep  
Guardia Massó, Jaime  
Pirón Pirón, María  
Puig Rovira, Lluís  
Sauleda Oliveras, Sílvia

### Investigador Principal

**Esteban Mur, Juan Ignacio**



#### Contacto:

Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebrón  
- Institut de Recerca.

Passeig Vall D'hebron, 119-129. Barcelona.

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

### 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: HepatiC.

## Publicaciones científicas más relevantes

- RAMÍREZ C, GREGORI J, BUTI M, TABERNERO D, CAMÓS S, CASILLAS R. A comparative study of ultra-deep pyrosequencing and cloning to quantitatively analyze the viral quasispecies using hepatitis B virus infection as a model. *Antiviral Res.* 2013 May;98(2):273-83.
- CUBERO M, GREGORI J, ESTEBAN JI, GARCÍA-CEHIC D, BES M, PERALES C. Identification of host and viral factors involved in a dissimilar resolution of a hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2013 Oct 17;.
- GREGORI J, ESTEBAN JI, CUBERO M, GARCÍA-CEHIC D, PERALES C, CASILLAS R. Ultra-deep pyrosequencing (UDPS) data treatment to study amplicon HCV minor variants. *PLoS One.* 2013;8(12):e83361.
- SAPISOCHIN G, CASTELLS L, DOPAZO C, BILBAO I, MINGUEZ B, LÁZARO JL. Single HCC in cirrhotic patients: liver resection or liver transplantation? Long-term outcome according to an intention-to-treat basis. *Ann Surg Oncol.* 2013 Apr;20(4):1194-202.
- MARCO A, ESTEBAN JI, SOLÉ C, DA SILVA A, ORTIZ J, ROGET M. Hepatitis C virus reinfection among prisoners with sustained virological response after treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013 Jul;59(1):45-51.

## A destacar

### PROYECTOS

- Estudios de quasispecies de los virus VHB y VHC y de polimorfismos genómicos asociados a la respuesta al tratamiento antiviral por pirosecuenciación. Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI). MINECO. Ref. IDI-20110115. 2010-2013. JI. Esteban.
- Expansión/restauración funcional de células CD4 NS3 específicas autólogas en la prevención de la recurrencia VHC post-trasplante hepático: Optimización del proceso para uso clínico. FIS. PI10/01505. 2011-2014. JI. Esteban.
- Complejidad de la cuasispecies del VHB en las regiones X, precore y core: Asociación con la severidad de la infección. FIS. PI12/01893. 2013-2015. F. Rodríguez-Frías
- Estudio prospectivo para analizar el papel de la microbiota intestinal en la evolución precoz del trasplante hepático. Proyecto interno VHIR-HUVH. 2013-2015. I. Bilbao.
- Red 2009 SGR 383. Unitat de recerca en Malalties hepatobiliars. AGAUR. Generalitat de Catalunya. 2010-2014. J. Genescà.
- Prevalença d'anticossos anti-HBc en donants de sang procedents d'àrees d'elevat risc d'infecció pel VHB. Proyecto interno VHIR-HUVH PR(BS)128/2013. M. Piron.
- Performance evaluation Elecsys HTLV I/II CIM RD001837/A13P004". VHIR-HUVH PR(BS)324/2013. S. Sauleda.
- Prevalence of HEV markers (anti-IgG/IgM and HEV RNA) in Catalanian blood donors. VHIR-HUVH PR(BS)100/2013. S. Sauleda.
- Pilot study Elecsys CHAGAS on Elecsys study. VHIR-HUVH PR(BS)325/2013. M.Piron.
- Associació dels haplotips del polimorfisme rs12979860 del gen de la IL-28B en la infecció oculta pel VHB.. VHIR-HUVH PR(BS)95/2013. 2013. M. Bes.
- Análisis del papel de las células mieloides supresoras en la infección por VHC. VHIR-HUVH PR(IR)297/2013. 2013. J.Barquinero.
- Determination of specificity and sensitivity of ELISA kits for the screening of blood against infectious diseases. Cession of serum/plasma samples from blood donors for validation of ELISA kits. VHIR-HUVH PR(BS)46/2013. 2013. S. Sauleda.

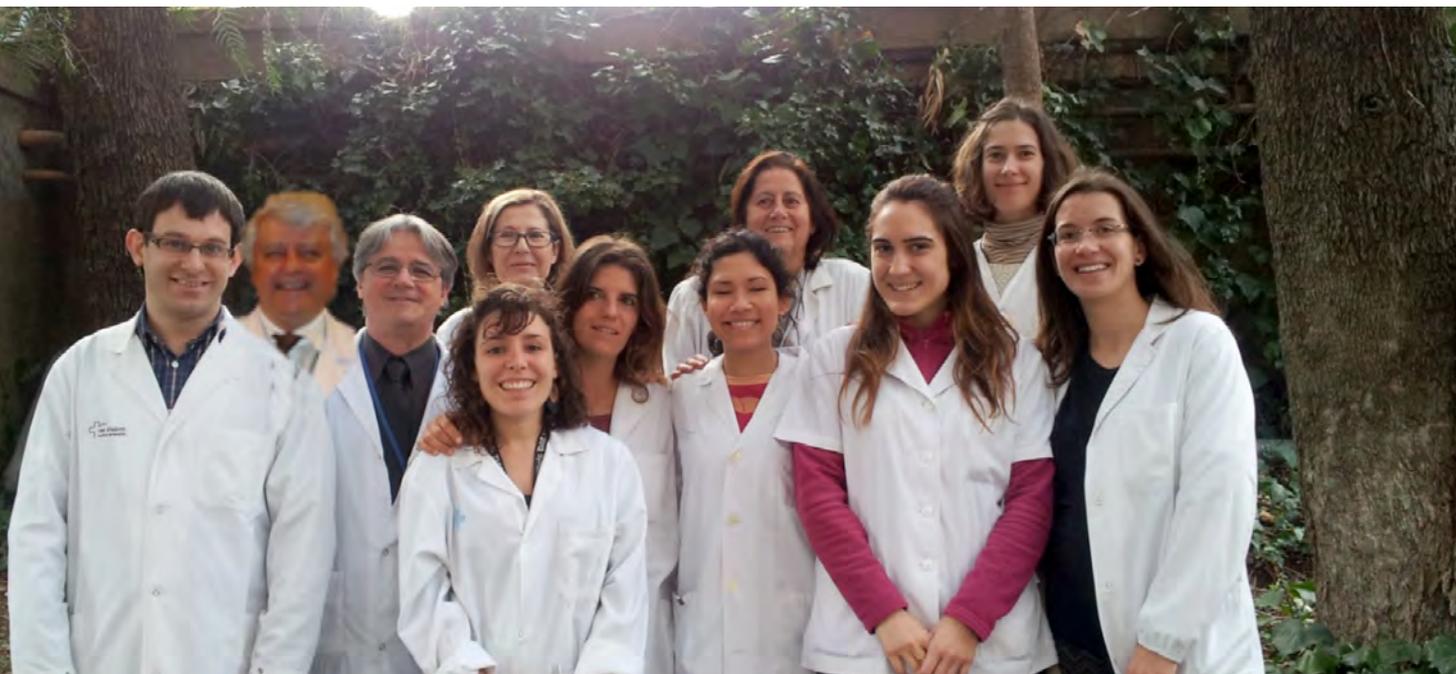
### PATENTES

- Appl. number: EP13382278. Primers and methods for detecting Human Hepatitis C Virus (HCV) variants in an isolated sample. País de prioridad: ESPAÑA. Extensión: EU. Fecha de prioridad: 05Julio2013. Entidad titular: VHIR, CIBEREHD, ROCHE.

BASE DE DATOS NACIONAL VHC: HepatiC.

### ENSAYOS CLÍNICOS

EudraCT: 2010-024247-32. Oscar Len / EudraCT: 2013-001191-38. Ramón Charco / EudraCT: 2013-002802-30. María Buti / Exp: JIE-VHC-2012-01. Lluís Castells / EPA(AG)42/2012(3426). Lluís Castells / EudraCT: 2012-003463-22. J.I.Esteban.



PROGRAMA:  
**Virus de la Hepatitis**

**G0025**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Blasi Fornaguera, María  
Homs Riba, María  
Taberner Caellas, David

#### ADSCRITOS

Buti Ferrer, María  
Rodríguez Frías, Francisco

### Investigador Principal

**Esteban Mur, Rafael**



#### Contacto:

Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebrón  
- Institut de Recerca.  
Passeig Vall d'Hebron, 119-129. Barcelona.

### 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.
- 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).

## Publicaciones científicas más relevantes

- 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.
- SULKOWSKI MS, POORDAD F, MANNIS MP, BRONOWICKI JP, RAJENDER REDDY K, HARRISON SA. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):974-84.
  - FRIED MW, BUTI M, DORE GJ, FLISIAK R, FERENCI P, JACOBSON I. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):1918-29.
  - ZEUZEM S, SORIANO V, ASSELAH T, BRONOWICKI JP, LOHSE AW, MÜLLHAUPT B. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2013 Aug 15;369(7):630-9.
  - RAMÍREZ C, GREGORI J, BUTI M, TABERNEIRO D, CAMÓS S, CASILLAS R. A comparative study of ultra-deep pyrosequencing and cloning to quantitatively analyze the viral quasispecies using hepatitis B virus infection as a model. *Antiviral Res*. 2013 May;98(2):273-83.
  - MARCELLIN P, GANE E, BUTI M, AFDHAL N, SIEVERT W, JACOBSON IM. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):468-75.

## A destacar

Durante 2013 hemos avanzado en la estandarización y aplicación asistencial de la secuenciación masiva por "ultra-deep pyrosequencing" de los virus de la hepatitis B y C a la práctica clínica asistencial. En este sentido hemos continuado nuestra colaboración en el proyecto CDTI (IDI- 20110115), que ha finalizado en 2013, en el que se han desarrollado primers y métodos para el estudio de las quasispecies del VHC de los que se está tramitando una patente (solicitud EP13382278). Asimismo hemos empezado a aplicar esta tecnología al estudio de las quasispecies de los virus de la hepatitis D y E.

En la línea del estudio del virus de la hepatitis D hemos continuado con las colaboraciones internacionales con los grupos de los doctores Petersen y Dandri (Hamburg, Alemania) y Roggendorf (Munich, Alemania) y hemos establecido una nueva colaboración con la base de datos clínicos de la red internacional de hepatitis delta (HDIN). A nivel internacional también destaca nuestra colaboración con la red alemana para la excelencia en el tratamiento de las hepatitis virales (Hep-Net).

A nivel nacional destaca la coordinación y administración de la plataforma de recogida de datos clínicos de hepatitis crónica B (CIBERHEP), en la cual se han recogido datos de cerca de 1000 pacientes con hepatitis crónica B, la mayoría de ellos en tratamiento antiviral con tenofovir o entecavir (opciones de tratamiento de primera línea contra la hepatitis crónica B). El análisis de parte de los datos recogidos en esta plataforma fue aceptado para su presentación oral en el 39º congreso anual de la AEEH (2014).

También hemos seguido participando en los ensayos clínicos de los nuevos tratamientos antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C. Dichos estudios han dado lugar a publicaciones en revistas de elevado factor de impacto, algunas de las cuales se citan entre las 5 publicaciones que hemos seleccionado este año.



PROGRAMA:  
**Colestasis y Trastornos  
Metabólicos**

**G0035**

**Integrantes**

**CONTRATADOS**

Matias Hernando, Nuria  
Nuñez Pozuelo, Susana

**ADSCRITOS**

Caballería Rovira, Juan  
Colell Riera, Anna  
García-Ruiz, M<sup>a</sup> Carmen  
Lluís Duquez, Josep M  
Marí García, Montserrat  
Morales Muñoz, Albert

**Investigador Principal**

**Fdez.-Checa Torres, José C.**



**Contacto:**

Instituto de Investigaciones Biomédicas.  
C/ Rosselló, 161, 6<sup>a</sup> Planta. Barcelona.

**Principales líneas de investigación**

- Relación funcional entre los metabolitos de metionina, esfingomielinasa ácida y fosfatidilcolina en la esteatohepatitis .
- Desarrollo de métodos de diagnóstico no invasivos para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad del hígado inducida por el alcohol.
- Mecanismos de daño hepatocelular por isquemia-reperfusión y su regulación: estrategias terapéuticas con antioxidantes y antiinflamatorias.
- Esfingolípidos y estrés oxidativo en la regulación mitocondrial de la muerte celular.
- Contribución de los esfingolípidos y la autofagia en el metabolismo de los lípidos y la esteatohepatitis no alcohólica.
- Regulación de la homeostasis del colesterol en pacientes y modelos experimentales de esteatohepatitis no alcohólica y en la lesión por isquemia-reperfusión.
- Mecanismos responsables del transporte de colesterol a la mitocondria.
- El papel del colesterol en la respuesta a la quimioterapia de carcinoma hepatocelular.

## Publicaciones científicas más relevantes

- Interacción parénquima-estroma en el cáncer y en daño hepático inducido por isquemia-reperfusión: terapias lipídicas.
  - El papel del colesterol y de la mitocondria en la enfermedad neurodegenerativa.
  - Contribución de los receptores de TNF y catepsinas a la fibrosis y la inflamación del hígado.
- FERNÁNDEZ A, MATIAS N, FUCHO R, RIBAS V, VON MONTFORT C, NUÑO N ET AL.. ASMase is required for chronic alcohol induced hepatic endoplasmic reticulum stress and mitochondrial cholesterol loading. *J Hepatol*. 2013 Oct;59(4):805-13.
  - BARBERO-CAMPS E, FERNÁNDEZ A, MARTÍNEZ L, FERNÁNDEZ-CHECA JC, COLELL A. APP/PS1 mice overexpressing SREBP-2 exhibit combined A $\beta$  accumulation and tau pathology underlying Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*. 2013 Sep 1;22(17):3460-76.
  - GARCÍA-RUIZ C, FERNÁNDEZ-CHECA JC. To binge or not to binge: binge drinking disrupts glucose homeostasis by impairing hypothalamic but not liver insulin signaling. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2535-8.
  - MARÍ M, MORALES A, COLELL A, GARCÍA-RUIZ C, KAPLOWITZ N, FERNÁNDEZ-CHECA JC. Mitochondrial glutathione: features, regulation and role in disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013 May;1830(5):3317-28.
  - GARCÍA-RUIZ C, BAULIES A, MARI M, GARCÍA-ROVÉS PM, FERNÁNDEZ-CHECA JC. Mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: cause or consequence? *Free Radic Res*. 2013 Nov;47(11):854-68.

## A destacar

Nuestro trabajo reciente, *ASMase is required for chronic alcohol induced hepatic endoplasmic reticulum stress and mitochondrial cholesterol loading (J Hepatol. 2013)*, destacado en *Nature Reviews Gastroenterología y Hepatología*, proporciona evidencias de ASMase como diana terapéutica en la enfermedad hepática alcohólica (ALD). La ALD es un importante problema de salud debido al abuso de alcohol y una principal causa de morbilidad y mortalidad hepática. El insuficiente conocimiento de la patogenia de ALD ha limitado la disponibilidad de opciones terapéuticas eficaces. Nuestros datos sitúan la esfingomielinasa ácida (ASMase) como mecanismo clave entre el consumo de alcohol y el retículo endoplásmico (ER), determinando la esteatosis y lesión hepática, independientemente de la hiperhomocisteinemia mediada por alcohol. Otro hallazgo clave fue que el estrés de ER mediado por ASMase provoca la inducción de StARD1, un polipéptido que regula el transporte mitocondrial de colesterol. En consecuencia, los ratones knockout ASMase o silvestres tras inhibición farmacológica de ASMase eran insensibles al acúmulo de colesterol mitocondrial, inducido por el alcohol, y consecuente reducción de GSH mitocondrial, desensibilizándose al TNF y viendo reducida su lesión hepática. Por otra parte, la detección de aumento de expresión de ASMase, StARD1 y marcadores de estrés de ER en biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis alcohólica aguda, proporciona una justificación para terapias dirigidas frente a ASMase en el tratamiento ALD humano. Un estudio mecánicamente relacionado, *APP/PS1 mice overexpressing SREBP-2 exhibit combined A $\beta$  accumulation and tau pathology underlying Alzheimer's disease (Hum Mol Genet, 2013)*, pone de relieve el papel del colesterol en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Nuestros datos muestran que el aumento de colesterol acelera y agrava diferentes manifestaciones patológicas de la enfermedad y los déficits cognitivos. Por otra parte, el aumento de colesterol total se asocia con una disminución de la fracción mitocondrial de glutatión (GSH), y la administración in vivo de éster de GSH redujo significativamente la degeneración neuronal. Estos datos, en línea con nuestros resultados previos en hígado, demuestran la importancia de la preservación de la defensa antioxidante mitocondrial como estrategia terapéutica en la enfermedad de Alzheimer.



PROGRAMA:  
**Virus de la Hepatitis**

**G0004**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

González Fdez. de Cordoba, Patricia  
Mariño Mendez, Zoe  
Pérez de Pulgar Gallart, Sofía

#### ADSCRITOS

Barrera Sala, José María  
Bruguera Cortada, Miquel  
Costa Camps, Josep  
Sanchez Tapias, José María

### Investigador Principal

**Forns Bernhardt, Xavier**



#### Contacto:

Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.  
C/ Villarroel, 170. Barcelona.  
E.mail: [xforns@clinic.ub.es](mailto:xforns@clinic.ub.es)

### Principales líneas de investigación

- Impacto del tratamiento antiviral en pacientes con recidiva de la hepatitis C después del trasplante hepático y en la historia natural de la hepatitis crónica C.
- Evaluación de nuevos tratamientos contra la hepatitis C.
- Estudio de factores huésped en relación a la historia natural y la respuesta a tratamiento en pacientes con hepatitis crónica C.
- Validación de métodos diagnósticos no invasivos de la fibrosis hepática la hepatitis crónica C y en el trasplante hepático.
- Identificación de marcadores séricos de fibrosis hepática mediante el uso de herramientas metabólicas.
- Evaluación precoz de marcadores histológicos de progresión de la fibrosis en pacientes con recurrencia de la hepatitis C después del trasplante hepático.
- Evolución genética del virus de la hepatitis C en el trasplante hepático por secuenciación masiva.
- Caracterización del ciclo de vida del virus de la hepatitis C utilizando modelos de cultivo celular in vitro.
- Desarrollo de herramientas de diagnóstico para la detección de antígenos del virus de la hepatitis C en el tejido hepático.

## Publicaciones científicas más relevantes

- MENSA L, PÉREZ-DEL-PULGAR S, CRESPO G, KOUTSOUDAKIS G, FERNÁNDEZ-CARRILLO C, COTO-LLERENA M. Imaging of hepatitis C virus infection in liver grafts after liver transplantation. *J Hepatol.* 2013 Aug;59(2):271-8.
- MARIÑO Z, CRESPO G, D'AMATO M, BRAMBILLA N, GIACOVELLI G, ROVATI L. Intravenous silibinin monotherapy shows significant antiviral activity in HCV-infected patients in the peri-transplantation period. *J Hepatol.* 2013 Mar;58(3):415-20.
- PEDERSEN J, CARLSEN TH, PRENTOE J, RAMIREZ S, JENSEN TB, FORNS X. Neutralization resistance of hepatitis C virus can be overcome by recombinant human monoclonal antibodies. *Hepatology.* 2013 Nov;58(5):1587-97.
- CRESPO G, CARRIÓN JA, COTO-LLERENA M, MARIÑO Z, LENS S, PÉREZ-DEL-PULGAR S. Combinations of simple baseline variables accurately predict sustained virological response in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Gastroenterol.* 2013 Jun;48(6):762-9.
- SCHEPIS F, VUKOTIC R, BERZIGOTTI A, CARRIÓN JA, FORNS X, ABRALDES JG. Hemodynamic response to propranolol in patients with recurrent hepatitis C virus-related cirrhosis after liver transplantation: a case-control study. *Liver Transpl.* 2013 Apr;19(4):450-6.

## A destacar

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C: 1) Participación en ensayos clínicos para la evaluación de la eficacia y seguridad de nuevos fármacos antivirales en pacientes inmunocompetentes y 2) liderazgo, coordinación y diseño de estudios clínicos con nuevos antivirales de acción directa en poblaciones especiales: cirróticos descompensados, cirróticos en lista de espera para trasplante hepático y receptores de trasplante de hígado.

DETECCIÓN DE ANTÍGENOS DEL VHC EN BIOPSIAS HEPÁTICAS: Hemos establecido un ensayo inmunohistoquímico para detectar antígenos del VHC en tejido hepático parafinado de pacientes sometidos a trasplante hepático. El sistema ha sido validado mediante la detección de los antígenos del VHC por microscopía confocal y hemos sido capaces de confirmar nuestros resultados en muestras proporcionadas por otros centros de trasplante. Este método puede ser útil para el diagnóstico de la recurrencia severa de la hepatitis C después del trasplante hepático en aquellos casos en que los resultados histopatológicos no son concluyentes.

SECUENCIACIÓN MASIVA DEL VHC: Hemos consolidado una colaboración activa con nuestros socios del CIBERehd en el Institut de Recerca de l'Hospital Vall d'Hebron (Barcelona) para estudiar la evolución genética del VHC en el contexto del trasplante hepático por pirosecuenciación ultra profunda (UDPS). Concretamente, llevado a cabo un análisis muy detallado de la dinámica de las cuasiespecies del VHC y la competencia de cepas virales en pacientes infectados por el VHC que se sometieron a un trasplante hepático y que recibieron un hígado de un donante infectado con el VHC.

PROYECTOS DE I+D COMPETITIVOS: En enero de 2013 comenzó la ejecución del proyecto europeo titulado "*Human monoclonal antibody therapy to prevent hepatitis C virus reinfection of liver transplants: advancing lead monoclonal antibodies into clinical trial*" (Ref. 305500, HepaMAb). Los objetivos principales de este proyecto son: 1) el desarrollo preclínico de dos anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la entrada del VHC en los hepatocitos y 2) la realización de la prueba de concepto clínica para la prevención de la infección del injerto después del trasplante hepático.



PROGRAMA:  
**Virus de la Hepatitis**

**G0048**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

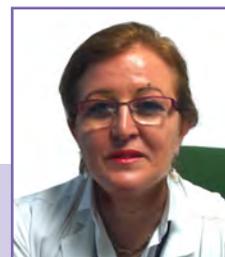
Alonso Martín, M Jesús  
Sanz Cameno, Paloma

#### ADSCRITOS

García Buey, Luisa Consuelo  
García Sanchez, Asuncion  
Gondar de Sousa E Silva, Virginia M.  
López Rodríguez, Rosario  
Majano Rodríguez, Pedro  
Martín Vílchez, Samuel  
Moreno Monteagudo, José Andrés  
Muñoz Calleja, Cecilia  
Trapero Marugan, María

### Investigador Principal

**García Buey, Luisa Consuelo**



#### Contacto:

Hospital Universitario La Princesa.  
C/ Diego de León 62. Madrid.  
E.mail: [luisaconsuelo.garcia@salud.madrid.org](mailto:luisaconsuelo.garcia@salud.madrid.org)

### 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

- POYNARD T, BRUIX J, SCHIFF ER, DIAGO M, BERG T, MORENO-OTERO R. Improved inflammatory activity with peginterferon alfa-2b maintenance therapy in non-cirrhotic prior non-responders: a randomized study. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):452-9.
- RODRÍGUEZ-MUÑOZ Y, MARTÍN-VÍLCHEZ S, LÓPEZ-RODRÍGUEZ R, HERNÁNDEZ-BARTOLOMÉ Á, GARCÍA-BUEY L, BORQUE MJ. Preliminary evidence of sustained expression of angiopoietin-2 during monocyte differentiation in chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2013 Jul;33(6):864-70.
- LÓPEZ-RODRÍGUEZ R, HERNÁNDEZ-BARTOLOMÉ Á, BORQUE MJ, RODRÍGUEZ-MUÑOZ Y, MARTÍN-VÍLCHEZ S, TRAPERO-MARUGÁN M. Polymorphisms in histone deacetylases improve the predictive value of IL-28B for chronic hepatitis C therapy. *Genes Immun*. 2013 Jul-Aug;14(5):317-24.
- TRAPERO-MARUGÁN M, MORENO-OTERO R. Letter: impact of mild alcohol consumption in chronic hepatitis C treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jun;37(11):1118-9.
- HERNÁNDEZ-BARTOLOMÉ A, LÓPEZ-RODRÍGUEZ R, RODRÍGUEZ-MUÑOZ Y, MARTÍN-VÍLCHEZ S, BORQUE MJ, GARCÍA-BUEY L. Angiopoietin-2 Serum Levels Improve Noninvasive Fibrosis Staging in Chronic Hepatitis C: A Fibrogenic-Angiogenic Link. *PLoS One*. 2013;8(6):e66143.

## A destacar

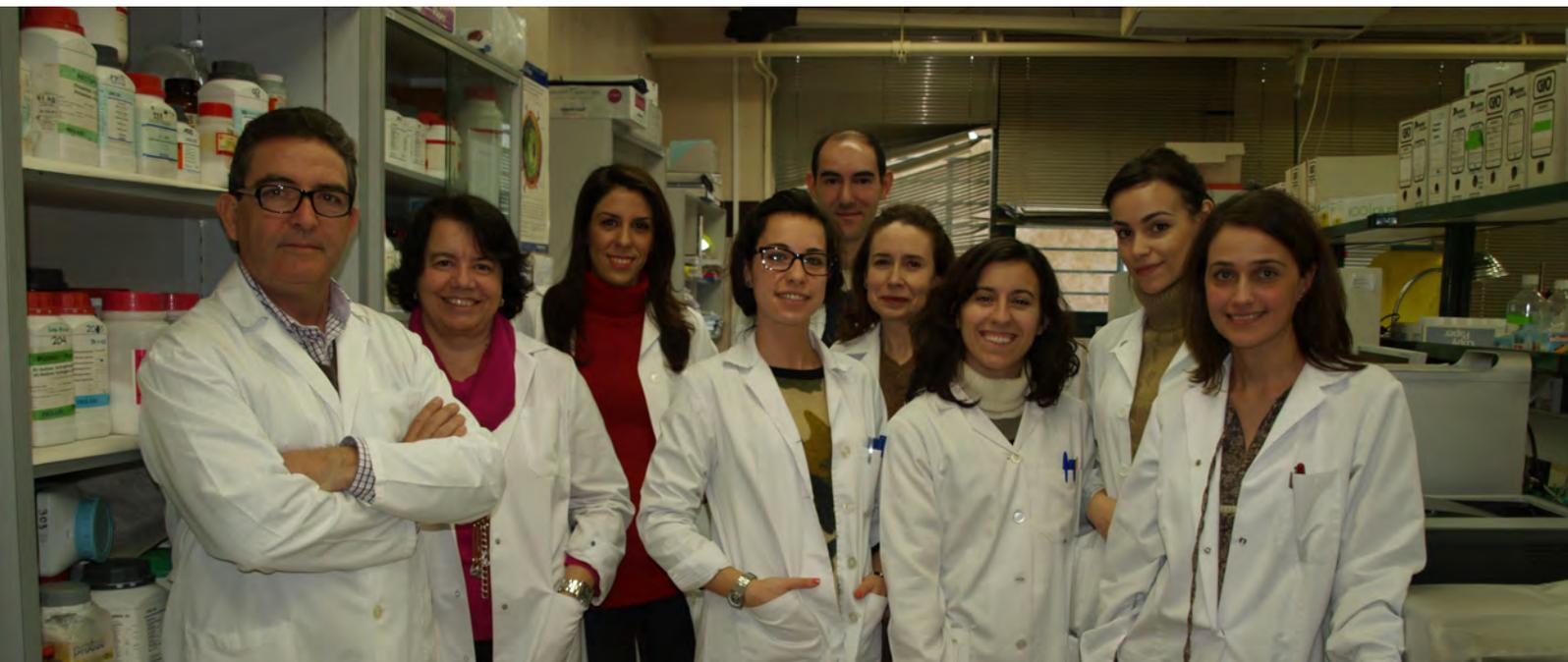
Nuestro grupo de investigación se ha centrado especialmente en la identificación de biomarcadores no invasivos de pronóstico de la progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) de la hepatitis crónica C (HCC). También hemos estudiado la interacción del virus de la hepatitis C (VHC) con las células diana, principalmente el papel de factores celulares implicados en diferentes etapas del ciclo vital del virus.

La expresión alterada de diversos factores angiogénicos y fibrogénicos durante el curso de la HCC proporciona una valiosa herramienta para la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática, clave para la toma de decisiones clínicas. La relación de los niveles periféricos de angiopoyetina con la progresión de la HCC permitió desarrollar y validar un nuevo índice no invasivo de la fibrosis hepática, *AngioScore*.

Los monocitos, precursores esenciales de las células presentadoras de antígeno, contribuyen considerablemente a la patogénesis de las enfermedades inflamatorias crónicas y el cáncer. Curiosamente, detectamos un incremento significativo de un subtipo de monocitos que expresan el receptor de las angiopoyetinas *Tie2* en pacientes con HCC, destacando el papel relevante del eje *Angiopoietinas/Tie-2* en la regulación de respuesta inflamatoria durante la progresión de las enfermedades crónicas del hígado.

Además, caracterizamos la importancia de ciertas variantes genéticas de ISGs y HDACs para la optimización de valor predictivo de la *IL28B* en la respuesta terapéutica de los pacientes con HCC; curiosamente algunas de ellas se relacionaron significativamente con la progresión de la fibrosis (Patentes: *ES-2422874\_A1* y *ES-2423154\_A1*).

Asimismo, nuestros estudios han demostrado que el VHC promueve alteraciones estructurales y funcionales de las uniones intercelulares y que *occludina*, proteína asociada a las uniones estrechas, juega un papel esencial en la infección por VHC. También hemos descrito un nuevo uso de cultivos de hepatocitos embebidos en *Matrigel* como soporte del ciclo infeccioso del VHC.



PROGRAMA:  
**Cáncer Hepático y  
Digestivo**

**G0023**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Briz Sanchez, Oscar  
García Blazquez, Alba María

#### ADSCRITOS

González San Martín, Francisco  
Jiménez Vicente, Felipe Alfonso  
Monte Río, M<sup>a</sup> Jesús  
Pérez García, M<sup>a</sup> José  
Rodríguez Macías, Rocío Isabel  
Rodríguez Romero, Marta  
Serrano García, M<sup>a</sup> Angeles

### Investigador Principal

**García Marín, José Juan**



#### Contacto:

Universidad de Salamanca.  
Campus Miguel de Unamuno Ed S-09.  
Departamento de Fisiología y Farmacología.  
Teléfono: (+34) 923 294 674 · e.mail: [jjgmarin@usal.es](mailto:jjgmarin@usal.es)  
website: <http://www.hevefarm.com/es/hevefarm>

### Principales líneas de investigación

- Ácidos biliares en fisiología, patología y farmacología. Colestasis.
- 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.

## Publicaciones científicas más relevantes

- HERRAEZ E, LOZANO E, MACIAS RI, VAQUERO J, BUJANDA L, BANALES JM ET AL.. Expression of SLC22A1 variants may affect the response of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma to sorafenib. *Hepatology*. 2013 Sep;58(3):1065-73.
- URIARTE I, FERNÁNDEZ-BARRENA MG, MONTE MJ, LATASA MU, CHANG HC, CAROTTI S. Identification of fibroblast growth factor 15 as a novel mediator of liver regeneration and its application in the prevention of post-resection liver failure in mice. *Gut*. 2013 Jun;62(6):899-910.
- MARIN JJ, HERNÁNDEZ A, REVUELTA IE, GONZÁLEZ-SANCHEZ E, GONZÁLEZ-BUITRAGO JM, PÉREZ MJ. Mitochondrial genome depletion in human liver cells abolishes bile acid-induced apoptosis: Role of the Akt/mTOR survival pathway and Bcl-2 family proteins. *Free Radic Biol Med*. 2013 Apr 16;61C:218-228.
- VAQUERO J, BRIZ O, HERRAEZ E, MUNTANÉ J, MARIN JJ. Activation of the nuclear receptor FXR enhances hepatocyte chemoprotection and liver tumor chemoresistance against genotoxic compounds. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Oct;1833(10):2212-9.
- PAPACLEOVIOU G, ABU-HAYYEH S, NIKOLOPOULOU E, BRIZ O, OWEN BM, NIKOLOVA V ET AL.. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *J Clin Invest*. 2013 Jul 1;123(7):3172-81.

## A destacar

El Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM) es un equipo multidisciplinar dirigido por el Dr. José Juan García Marín e integrado por miembros de los Departamentos de Fisiología y Farmacología y de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca y del Hospital Universitario de Salamanca. El grupo pertenece al Centro Nacional de Investigación Biomédica en red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREhd) del Instituto de Salud Carlos III y está adscrito al Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBASL).

Varios de sus componentes son miembros de las Asociaciones Española (AEEH) y Europea (EASL) para el Estudio del Hígado, la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM), las Sociedades Española (SECF), Británica (PS) y Americana (APS) de Fisiología, la Sociedad Americana de Farmacología y Terapéutica Experimental (ASPET) y la Federación de Sociedades Americanas de Biología Experimental (FASEB). Durante los últimos 15 años el grupo de investigación, reconocido como Grupo de Excelencia de Castilla y León, se ha dedicado al estudio de cuestiones relacionadas con la Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología y Farmacología del hígado.

El HEVEFARM coordina un Programa de Doctorado (Doctorado en Fisiopatología y Farmacología; <http://www.usal.es/webusal/node/30186>) y un Máster Universitario (Máster Universitario en Fisiopatología y Farmacología Celular y Molecular; <http://www.hevefarm.com/es>).

El HEVEFARM ha solicitado y obtenido un total de 4 patentes.

Ha participado en la elaboración de una guía clínica para el manejo de pacientes con colestasis gestacional.

Con regularidad el HEVEFARM lleva cabo análisis de metabolómica por HPLC-MS/MS (ácidos biliares, flavonoides, hormonas esteroideas, melatonina, sorafenib y otros fármacos) en fluidos biológicos, tejidos y cultivos celulares para numerosos laboratorios internacionales y nacionales pertenecientes o no al CIBEREhd.

Parámetros Bibliométricos del HEVEFARM:

Publicaciones: >250

Factor de Impacto acumulado en los últimos 5 años: >200

Citas Recibidas: >2400

Índice H: 29



PROGRAMA:  
**Colestasis y Trastornos  
Metabólicos**

**G0009**

### **Integrantes**

CONTRATADOS

Lozano Trotonda, Carlos  
Pita Fernández, Luís  
Sáez Sáez, Alicia  
Vargas Castrillón, Rodolfo Javier

### **Investigador Principal**

**García Monzón, Carmelo**



#### **Contacto:**

Hospital Universitario Santa Cristina.  
Servicio Madrileño de Salud.  
C/ Maestro Vives, 2. Madrid.  
Teléfono: (+34) 91 557 44 02  
E.mail: cgMonzón@salud.madrid.org

### **Principales líneas de investigación**

La principal línea de investigación del equipo liderado por el Dr. Carmelo García Monzón se centra en la caracterización de la epidemiología y de los mecanismos moleculares implicados en la patogenia de la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica, la cual aparece frecuentemente asociada a la obesidad y a la diabetes mellitus tipo 2 y en el contexto del denominado síndrome metabólico, lo que ha ocasionado que la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica sea en la actualidad la enfermedad crónica del hígado más frecuente en el mundo desarrollado.

## Publicaciones científicas más relevantes

- Solute carrier family 2 member 1 is involved in the development of nonalcoholic fatty liver disease. VAZQUEZ-CHANTADA M, GONZÁLEZ-LAHERA A, MARTÍNEZ-ARRANZ I, GARCÍA-MONZÓN C, REGUEIRO MM, GARCÍA-RODRÍGUEZ JL, SCHLANGEN KA, MENDIBIL I, RODRÍGUEZ-EZPELETA N, LOZANO JJ, BANASIK K, JUSTESEN JM, JOERGENSEN T, WITTE DR, LAURITZEN T, HANSEN T, PEDERSEN O, VEYRIE N, CLEMENT K, TORDJMAN J, TRAN A, LE MARCHAND-BRUSTEL Y, BUQUE X, ASPICHUETA P, ECHEVARRIA-URAGA JJ, MARTÍN-DUCE A, CABALLERÍA J, GUAL P, CASTRO A, MATO JM, MARTÍNEZ-CHANTAR ML, ARANSAY AM. *Hepatology* 2013;57:505-14.
- Increased soluble CD36 is linked to advanced steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. GARCÍA-MONZÓN C, LO IACONO O, CRESPO J, ROMERO-GÓMEZ M, GARCÍA-SAMANIEGO J, FERNÁNDEZ-BERMEJO M, DOMÍNGUEZ-DÍEZ A, RODRÍGUEZ DE CÍA J, SÁEZ A, PORRERO JL, VARGAS-CASTRILLÓN J, CHÁVEZ-JIMÉNEZ E, SOTO-FERNÁNDEZ S, DÍAZ A, GALLEGO-DURÁN R, MADEJÓN A, MIQUILENA-COLINA ME. *Eur J Clin Invest* 2013 Oct 17. doi: 10.1111/eci.12192.

## A destacar

Un aspecto a destacar de la producción científica del grupo en el año 2013 es el alto grado de colaboraciones establecidas con grupos de investigación dentro y fuera del CIBEREHD, lo que ha permitido caracterizar del papel de la ácido graso translocasa CD36 soluble como biomarcador sérico en el diagnóstico no invasivo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (*Eur J Clin Invest*, 2013) y la identificación de un polimorfismo en el gen SLC2A1 que se asocia con una mayor acumulación de grasa en el hígado de pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (*Hepatology*, 2013).

Otro aspecto relevante para el grupo de investigación ha sido la concesión por parte del Instituto de salud Carlos III de una ayuda de investigación para el desarrollo durante los próximos 3 años (2014-2016) de un proyecto de investigación traslacional titulado "Papel de la hipoxia intermitente del síndrome de apnea/hipopnea del sueño en la patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica", con un presupuesto de 116,160€, cuyo objetivo fundamental es determinar el papel de la hipoxia crónica intermitente, característica del síndrome de apnea/hipopnea del sueño, en la patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.



PROGRAMA:  
**Virus de la Hepatitis**

**G0083**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Madejon Seiz, Antonio

#### ADSCRITOS

Francisco Recuero, Irene  
García Sánchez, Araceli  
Martín Carbonero, Luz  
Romero Portales, Miriam  
Sánchez Carrillo, Marta

### Investigador Principal

**García-Samaniego Rey, Javier**



#### Contacto:

Unidad de Patología. Fundación para la Investigación.  
Biomédica del Hospital Carlos III.  
C/ Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid.  
Teléfono: (+34) 91 453 25 10  
E.mail: javiersamaniego@telefonica.net

### 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

- ROMERO-GÓMEZ M, PLANAS R, AMPUERO J, SOLÀ R, GARCÍA-SAMANIEGO J, DIAGO M, CRESPO J, CALLEJA JL, TURNES J.. Meta-analysis: pegylated interferon  $\alpha$ -2a achieves higher early virological responses than  $\alpha$ -2b in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;.
- RIVAS P, HERRERO MD, POVEDA E, MADEJÓN A, TREVIÑO A, GUTIÉRREZ M. Hepatitis B, C, and D and HIV infections among immigrants from Equatorial Guinea living in Spain. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Apr;88(4):789-94.
- GARCÍA-SAMANIEGO J, ROMERO M, GRANADOS R, ALEMÁN R, JORGE JUAN M, SUÁREZ D. Factors associated with early virological response to peginterferon- $\alpha$ -2a/ribavirin in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2013 Mar 28;19(12):1943-52.
- ANDRADE RJ, GARCÍA-SAMANIEGO J. [Biochemical and pharmacological features of telaprevir]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 Jul;31 Suppl 3:2-6.
- TURNES J, ROMERO-GÓMEZ M, PLANAS R, SOLÀ R, GARCÍA-SAMANIEGO J, DIAGO M. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b plus ribavirin in Spain. *Gastroenterol Hepatol.* 2013 Nov;36(9):555-64.

## A destacar

### FUENTES DE FINANCIACIÓN.

- Financiación pública.
  - 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. IP: Dr. García-Samaniego. Financiación: FISS PI12/02146.
- Financiación privada.
  - Análisis genético y epigenético de portadores asintomáticos de VHB. Implicaciones en la decisión terapéutica. IP: Dr. Madejón Seiz. Financiación: Gilead S.A.
  - Diseño y evaluación de un sistema de qPCR para identificación en punto de diagnóstico de HCV, HIV y HTLV. IPs: Dr. Madejón Seiz. Financiación: EPISTEM S.L.

### PROYECTOS COLABORATIVOS CIBER.

- Mecanismos epigenéticos inducidos por VHC. Papel en la evolución de la fibrosis hepática y el desarrollo de hepatocarcinoma. IP: Dr. García-Samaniego. CIBERehd: Dr. Esteban Domingo.
- Aplicación de un sistema automatizado de alta resolución para subtipado y detección de mutaciones de resistencia del VHC: Traslación a la rutina diagnóstica. IPs: Drs J. Quer, F. Rodríguez-Frias. CIBER: JI. Esteban, R. Esteban, X. Fornas, J. García-Samaniego.
- Modulación epigenética de la progresión de la hepatitis crónica C a hepatocarcinoma: papel de las variantes genéticas de deacetilasas de histonas. IP: Dra. Dra. Paloma Sanz Cameno. CIBERehd: Dr. Salmerón, Dr. García-Samaniego.
- Identificación y validación de biomarcadores angiogénicos de la progresión de la hepatitis crónica C a cirrosis y hepatocarcinoma. IP: Dra. Paloma Sanz Cameno. CIBERehd: Dr. Salmerón, Dr. García-Samaniego, Dr. Fornas, Dra. Pérez del Pulgar.
- Acción concertada para screening a nivel nacional de VHC basado en la base de datos HepatiC: tratamiento como prevención. IP: Dr. J.I. Esteban. CIBERehd: Todos los grupos del programa de hepatitis virales.
- Farmacogenómica en terapia triple: estudio GWAS en pacientes con hepatitis C tratados con peginterferon + ribavirin + inhibidor de proteasa: seguridad y eficacia. IP: Dr. Manuel Romero-Gómez. CIBERehd: Todos los grupos del programa de hepatitis virales.

### ENSAYOS CLÍNICOS.

El Dr. García-Samaniego es IP de 18 ensayos clínicos activos.

## Integrantes

### CONTRATADOS

Ariza Mateos, M Ascensio  
Perales Viejo, C. Belen

### ADSCRITOS

Briones Llorente, Carlos  
Domingo Solans, Esteban  
García Sacristán, Ana

## Investigador Principal

### Gómez Castilla, Jordi



#### Contacto:

Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra.  
Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud.  
Avda. Del Conocimiento, S/N · Teléfono: (+34) 958 181 647

## Principales líneas de investigación

La líneas de investigación del grupo del Dr. Jordi Gómez, se han centrado en:

- 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);
- La estructura de la región 5' del RNA del HCV en presencia o ausencia del miR-122,
- 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;
- En colaboración con el grupo de Carlos Briones, como se describe a continuación.

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 (IPBLN, 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]. Adicionalmente, durante 2013 el Dr. Briones ha sido el Presidente de los Comités Organizador y Científico del XII Congreso Nacional de Viro-

[1] C. Romero-López, A. Barroso-del Jesús, A. García-Sacristán, C. Briones y A. Berzal-Herranz. 'End-to end cross-talk within the Hepatitis C virus genome mediates the conformational switch of the 3'X-tail region'. *Nucleic Acids Research* 2014, 42: 567-582.

[2] A. García-Sacristán, E. López-Camacho, A. Ariza-Mateos, M. Moreno, R.M. Jáudenes, J. Gómez, J.A. Martín-Gago y C. Briones. 'A magnesium-induced RNA conformational switch at the internal ribosome entry site of hepatitis C virus genome visualized by atomic force microscopy'. Artículo en revisión en una revista de biología molecular del primer cuartil.

logía (Burgos, 9-12 de junio), en el que se programó una sesión plenaria en colaboración con el CIBERehd titulada 'Hepatitis B y C: Aspectos básicos y clínicos' [<http://cab.inta-csic.es/congresoviroplogiasev2013/>].

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.

Seguimos los desarrollos en clínica para tratamientos contra las infecciones por HCV como parte del CIBERehd (Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas) 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, BEACH NM, GALLEGRO I, SORIA ME, QUER J, ESTEBAN JI ET AL.. Response of hepatitis C virus to long-term passage in the presence of alpha interferon: multiple mutations and a common phenotype. *J Virol.* 2013 Jul;87(13):7593-607.
- ORTEGA-PRieto AM, SHELDON J, GRANDE-PÉREZ A, TEJERO H, GREGORI J, QUER J ET AL.. Extinction of hepatitis C virus by ribavirin in hepatoma cells involves lethal mutagenesis. *PLoS One.* 2013;8(8):e71039.
- GREGORI J, ESTEBAN JI, CUBERO M, GARCÍA-CEHIC D, PERALES C, CASILLAS R. Ultra-deep pyrosequencing (UDPS) data treatment to study amplicon HCV minor variants. *PLoS One.* 2013;8(12):e83361.
- CUBERO M, GREGORI J, ESTEBAN JI, GARCÍA-CEHIC D, BES M, PERALES C. Identification of host and viral factors involved in a dissimilar resolution of a hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2013 Oct 17;.
- ARIAS A, ISABEL DE ÁVILA A, SANZ-RAMOS M, AGUDO R, ESCARMÍS C, DOMINGO E. Molecular dissection of a viral quasispecies under mutagenic treatment: positive correlation between fitness loss and mutational load. *J Gen Virol.* 2013 Apr;94(Pt 4):817-30.

## A destacar

- Título del proyecto: caracterización de una nueva actividad ribozimica identificada en la entrada interna del ribosoma (IRES) de las cuasiespecies del virus de la Hepatitis c. Centro: Instituto de Parasitología y biomedicina López Neyra (IPBLN) Investigador principal: Jordi Gomez Castilla. Entidad financiadora: Proyecto del Ministerio de Ciencia e Innovación. Código BFU2012-35898. Plazo de ejecución: DEL 01/01/2013 AL 31/12/2015. Total concedido: 114.660,00€.
- Título del proyecto: Desarrollo de biosensores basados en sondas de ácidos nucleicos para el genotipado de virus RNA y para la caracterización estructural de su RNA genómico. Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación, Plan Nacional de I+D+i, Programa de Biotecnología. (Ref.: BIO2010-20696). Duración: Desde 01.01.2011 hasta 31.12.2014. Investigador/a principal: Carlos Briones (CAB - CSIC/INTA). Número de investigadores participantes: 5.
- Título del proyecto: Diseños antivíricos basados en mutagénesis letal. Entidad financiadora: Proyecto del Ministerio de Ciencia e Innovación BFU-2011-23604. Investigador Principal: E. Domingo (CSIC). Duración: desde 01.01.2012 hasta 31.12.2014. Total concedido: 330.000€.



PROGRAMA:  
**Colestasis y Trastornos  
Metabólicos**

**G0013**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Crespo Gomez, Irene  
García Mediavilla, M Victoria

#### ADSCRITOS

Cuevas González, María José  
Jorquera Plaza, Francisco  
Mauriz Gutiérrez, José Luís  
Olcoz Goñi, José Luís  
Sánchez Campos, Sonia  
Tuñón González, M<sup>a</sup> Jesús

### Investigador Principal

**González Gallego, Javier**



#### Contacto:

Teléfono: (+34) 987 291 258

E.mail: [jgonga@unileon.es](mailto:jgonga@unileon.es)

### 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

- TUÑÓN MJ, SAN-MIGUEL B, CRESPO I, LALIENA A, VALLEJO D, ÁLVAREZ M. Melatonin treatment reduces endoplasmic reticulum stress and modulates the unfolded protein response in rabbits with lethal fulminant hepatitis of viral origin. *J Pineal Res.* 2013 Oct;55(3):221-8.
- MAURIZ JL, COLLADO PS, VENEROSO C, REITER RJ, GONZÁLEZ-GALLEGO J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res.* 2013 Jan;54(1):1-14.
- CARBAJO-PESCADOR S, STEINMETZ C, KASHYAP A, LORENZ S, MAURIZ JL, HEISE M. Melatonin induces transcriptional regulation of Bim by FoxO3a in HepG2 cells. *Br J Cancer.* 2013 Feb 5;108(2):442-9.
- CARBAJO-PESCADOR S, ORDOÑEZ R, BENET M, JOVER R, GARCÍA-PALOMO A, MAURIZ JL. Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1 $\alpha$  and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *Br J Cancer.* 2013 Jul 9;109(1):83-91.
- GUZMÁN C, BENET M, PISONERO-VAQUERO S, MOYA M, GARCÍA-MEDIAVILLA MV, MARTÍNEZ-CHANTAR ML. The human liver fatty acid binding protein (FABP1) gene is activated by FOXA1 and PPAR $\alpha$ ; and repressed by C/EBP $\alpha$ : Implications in FABP1 down-regulation in nonalcoholic fatty liver disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Apr;1831(4):803-18.

## A destacar

### OUTPUTS:

Publicaciones 1er decil: 2 / Publicaciones 1er cuartil: 6 / Publicaciones 2º cuartil: 1

IF total: 35,9 / Proyectos competitivos: 3

Financiación pública/privada: 56.004€/62.886€

Ensayos clínicos multicéntricos: 5

Colaboraciones: José V Castell (Hospital La Fe, Valencia); Ricardo Moreno (Hospital de la Princesa, Madrid); Jesús M<sup>a</sup> Prieto (Clínica Universitaria de Navarra); José María Mato (CIC BioGUNE, Vizcaya).

### PROYECTOS:

- "Papel del receptor nuclear LXR $\alpha$  y de los principales genes lipogénicos e inflamatorios en el desarrollo y evolución de esteatosis en modelos in vitro de hepatitis C. Efecto de un tratamiento con quercetina". Plan Nacional de I+D+i. 2011-2013. 25.108€.
- "Eficacia de la glutamina en la prevención de enteritis rídica aguda y su efecto sobre el estrés oxidativo". Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. 2011-2014. 14.000€.
- "Estudios de pauta de administración y análisis de mecanismos del uso de la cardiotrofina-1 humana en un modelo animal de fallo hepático fulminante de etiología vírica". Digna Biotech. 2011-2013. 11.934€.
- "Estudio del papel de diversos factores de transcripción en la carcinogénesis hepática". Fundación Investigación Sanitaria en León. 2012-2013. 21.793€.
- "Estudio de los efectos de la administración de glutamina en patologías gastrointestinales". Fundación Investigación Sanitaria en León. 2011-2013. 12.203€.
- "Efecto de moléculas antioxidantes sobre la progresión de NAFLD a hepatocarcinoma". Fundación Investigación Sanitaria en León. 2013-2014. 16.956€.
- "Extracción y purificación de compuestos bioactivos presentes en hongos comestibles. Evaluación de su actividad inmunomoduladora y/o antibacteriana, in vitro e in vivo". Plan Nacional de I+D+I 2013-2015. 2013-2015. 16.896€.

### TESIS:

- "Efecto de la melatonina sobre la proliferación, apoptosis y angiogénesis en un modelo in vitro de hepatocarcinoma". Sara Carbajo Pescador. Directores: Javier González-Gallego y José Luis Mauriz. Sobresaliente "Cum Laude" (Mención Europea). 3/10/2013.
- "Análisis in vitro del efecto oncostático de la melatonina en hepatocitos tumorales de la línea HepG2". Andrés García Palomo. Directores: José Luis Mauriz y Javier González-Gallego. Sobresaliente "Cum Laude". 7/6/2013.



PROGRAMA:  
**Hipertensión Portal y  
Cirrosis**

**G0030**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Pavel, Oana  
Sanchez Ardid, Elisabet

#### ADSCRITOS

Román Abal, Eva M<sup>a</sup>  
Soriano Pastor, Germán  
Torras Colell, Xavier  
Villanueva Sánchez, Cándido

### Investigador Principal

**Guarner Aguilar, Carlos**



#### Contacto:

Inst. de Inv. del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo.  
San Quintín, 89. Barcelona.  
Laboratorios, bloque B, planta 2.  
E.mail: cguarner@santpau.cat

### 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

- VILLANUEVA C, COLOMO A, BOSCH A, CONCEPCIÓN M, HERNÁNDEZ-GEA V, ARACIL C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):11-21.
- LALEMAN W, SIMON-TALERO M, MALEUX G, PÉREZ M, AMELOOT K, SORIANO G. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2448-57.
- MOREAU R, JALAN R, GINES P, PAVESI M, ANGELI P, CORDOBA J. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1426-37, 1437.e1-9.
- BELLOT P, WELKER MW, SORIANO G, VON SCHAEWEN M, APPENRODT B, WIEST R. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol*. 2013 May;58(5):922-7.
- SORIANO G, GUARNER C. Probiotics in cirrhosis: do we expect too much? *Liver Int*. 2013 Nov;33(10):1451-3.

## A destacar

Durante el año 2013 el Grupo de Investigación del CIBERehd del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo (EHD 25), dirigido por el Dr. Carlos Guarner, ha desarrollado una gran actividad científica, tanto propia del equipo como en colaboración con otros grupos del CIBERehd.

En este período se han publicado 18 artículos, todas menos dos en revistas internacionales. De las publicaciones, 13 son artículos, 2 revisiones, 2 cartas y un artículo de consenso. Ocho de las publicaciones son propias, es decir realizadas bajo la dirección de algún miembro de nuestro grupo CIBERehd y 10 son colaborativas con otros grupos. De las 8 publicaciones propias, 5 son artículos, 4 del primer cuartil y una del primer decil. Es de destacar una publicación propia en *New England Journal of Medicine* "Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding", que mereció comentario editorial y cartas, actualmente ya ha sido citado en 73 artículos.

De los 10 artículos colaborativos con los demás grupos del CIBERehd 7 se han publicado en revistas del primer decil.

En la actualidad disponemos de 7 becas estatales sobre encefalopatía hepática, fragilidad en la cirrosis, traslocación en la cirrosis evaluada mediante pirosecuenciación, prevención del desarrollo de la hipertensión portal en la cirrosis y aplicación de prótesis esofágicas en pacientes con hemorragia por varices.

Estamos colaborando en 8 ensayos clínicos multicéntricos sobre complicaciones de la cirrosis y en 9 no relacionados con el área nuestra (hepatitis crónica viral).

La industria nos está financiando 3 proyectos de investigación básica sobre prevención de la traslocación bacteriana y sus consecuencias mediante probióticos.

Se ha leído una Tesis Doctoral (Eva Román) con máxima evaluación titulada "Las caídas en los pacientes con cirrosis hepática. Relación con el deterioro cognitivo y la calidad de vida". Las dos colaboradoras contratadas por el CIBEREHD están finalizando sus tesis doctorales.



PROGRAMA:

**Inflamación**

**Gastrointestinal y Motilidad**

## G0062

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Varela Castro, Encarnacio

#### ADSCRITOS

Antolín Maté, M Carmen

Borrueal Sanz, Natalia

Casellas Jordà, Francisco

Manichanh, Chaysavanh

Molero Richard, Francesc Xavier

Vilaseca Momplet, Jaime

### Investigador Principal

**Guarner Aguilar, Francisco**



#### Contacto:

Fundació Hospital Universitari Vall D'hebrón  
- Institut de Recerca.

Passeig Vall d'Hebron, 119-129. Barcelona.

E.mail: fguarner@vhebron.net

Website: www.vhir.org

### 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

- LE CHATELIER E, NIELSEN T, QIN J, PRIFTI E, HILDEBRAND F, FALONY G. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013 Aug 29;500(7464):541-6.
- GUARNER F, HOOPER LV, NÚÑEZ G. Understanding the microbiota in the midst of Renaissance architecture and olive groves. *Nat Immunol*. 2013 Feb;14(2):101-5.
- SUNAGAWA S, MENDE DR, ZELLER G, IZQUIERDO-CARRASCO F, BERGER SA, KULTIMA JR. Metagenomic species profiling using universal phylogenetic marker genes. *Nat Methods*. 2013 Dec;10(12):1196-9.
- CASELLAS F, GINARD D, VERA I, TORREJÓN A, GETECCU. Development and testing of a new instrument to measure patient satisfaction with health care in inflammatory bowel disease: the CACHE questionnaire. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar;19(3):559-68.
- NIKOLAOU C, BERMÚDEZ I, MANICHANH C, GARCÍA-MARTÍNEZ J, GUIGÓ R, PÉREZ-ORTÍN JE. Topoisomerase II regulates yeast genes with singular chromatin architectures. *Nucleic Acids Res*. 2013 Nov 1;41(20):9243-56.

## A destacar

Durante el año 2013 nuestra tarea investigadora ha dedicado especial atención al análisis de datos del proyecto Europeo MetaHIIt que generó nueva información sobre la microbiota intestinal humana al desarrollar tecnologías innovadoras para analizar no solamente la diversidad sino también el potencial genético y las redes funcionales de la comunidad microbiana. Este trabajo ha supuesto un esfuerzo especial en análisis bioinformático de cantidades masivas de datos, y ha dado lugar a una serie de publicaciones en revistas de alto factor impacto.

Colaboración con la empresa farmacéutica para el desarrollo de un nuevo fármaco capaz de estimular la proliferación de linfocitos T reguladores en la mucosa intestinal humana. Los estudios de cultivo de órgano in vitro están proporcionando resultados alentadores. El fármaco podría tener aplicación en distintas patologías inmundo-inflamatorias.

Participación en el comité de guías clínicas de la World Gastroenterology Organization y autoría de la guía práctica de 2013 sobre trastornos digestivos comunes.



PROGRAMA:

**Inflamación  
Gastrointestinal y Motilidad**

**G0066**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Arechavaleta Tabuenca, Samanta P.  
Carrera Lasfuentes, Patricia  
Jimenez Molinos, M Pilar

#### ADSCRITOS

Arroyo Villarino, M<sup>a</sup> Teresa  
Benito Ruesca, Rafael  
Casado Arroyo, Ruben  
Ferrandez Arenas, Angel  
García González, M<sup>a</sup> Asunción  
Gomollón García, Fernando  
Ortego Fdez. de Retana, Fco. Javier  
Piazuelo Ortega, Elena  
Roncales Lazaro, Pilar  
Sainz Samitier, Ricardo  
Sopeña Biarge, Federico  
Strunk Groot, Mark

### Investigador Principal

**Lanas Arbeola, Ángel**



#### Contacto:

Dpto. Aparato Digestivo.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.  
Avda. San Juan Bosco 15. 50009 Zaragoza. · Tel.: (+34) 976 765 786  
E.mail: [alanas@unizar.es](mailto:alanas@unizar.es) · <http://www.ciberisciii.es/grupo?id=16107>

### 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 quimioprevención / 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

- 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. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec 18;.
- BUJANDA L, LANAS Á, QUINTERO E, CASTELLS A, SARASQUETA C, CUBIELLA J. Effect of aspirin and antiplatelet drugs on the outcome of the fecal immunochemical test. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):683-9.
- LANAS A, POLO-TOMÁS M, CASADO-ARROYO R. The aspirin cardiovascular/gastrointestinal risk calculator--a tool to aid clinicians in practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Apr;37(7):738-48.
- LANAS A. Compliance with prescriptions of appropriate therapy for nonsteroidal anti-inflammatory drug users: is the glass half empty or half full? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;11(5):505-6.
- GOMOLLÓN F, GISBERT JP. Current management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: a practical guide. *Drugs*. 2013 Nov;73(16):1761-70.

## A destacar

### PROYECTOS

- Angel Lanás. 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.
- Asunción García. PS09/00213. Valoración de polimorfismos en genes reparadores de ADN como marcadores de susceptibilidad y/o pronóstico del adenocarcinoma gástrico. Interacción con factores ambientales e infección por *Helicobacter Pylori*. (Prórroga hasta 31/12/2013).
- Elena Piazuelo. PI11/02089. Cambios epigenéticos en la progresión de Esófago de Barrett a adenocarcinoma esofágico: aplicación para la identificación de pacientes de alto riesgo.
- Angel Ferrández. PI10/02934. Identificación de factores genéticos, ambientales y de expresión fenotípica asociados a la progresión de lesiones precursoras del cáncer gástrico: estudio español coordinado de seguimiento.
- Fernando Gomollón. Proyecto Europeo. Inflammatory Bowel Disease CHARACTERization by a multi-modal integrated biomarker study. Project acronym: IBD-CHARACTER, Grant agreement no: 305676.

### EECC

- Farmacología clínica de aspirina con cubierta entérica en voluntarios sanos. IP Angel Lanás. Fase I.
- Melatonina asociada a inhibición ácida como estrategia de quimioprevención en esófago de Barrett. Estudio piloto. IP: Angel Lanás. Fase IV.
- Estudio multicéntrico, de rango de dosis, fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, en pacientes con incontinencia fecal, para valorar la eficacia, seguridad y tolerancia de NRL001 aplicado localmente durante un periodo de 8 semanas de tratamiento." IP Federico Sopena. Fase II.

### HERRAMIENTA CON PROPIEDAD INTELECTUAL DE USO CLÍNICO

<http://www.asariskcalculator.com>

### GUIAS CLINICAS

- [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease]. Cabriada JL, ....., Gomollón F; (GETECCU). *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;36(3):127-46.
- [III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. Gisbert JP, ....., Gomollón F, Lanás Á, et al. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;36(5):340-74.
- Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. Gomollón F, et al. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;36(2):104-14.



PROGRAMA:  
**Colestasis y Trastornos  
Metabólicos**

**G0017**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Fernández Álvarez, Sara  
Fernández Ramos, David  
González Lahera, Aintzane  
Royo López, Félix Mig  
Varela Rey, Marta

#### ADSCRITOS

Abrescia, Nicola Gerardo  
Aransay Bañares, Ana María  
Beraza Aguilar, Naiara  
Elortza Basterrika, Félix  
Falcón Pérez, Juan Manuel  
Martínez Chantar, M<sup>a</sup> Luz

### Investigador Principal

**Mato De la Paz, José M<sup>a</sup>**



#### Contacto:

CIC BIOGUNE.  
Parque Tecnológico de Bizkaia Edificio 800.  
Teléfono: (+34) 94 657 25 17  
E.mail: [jmmato@cicbiogune.es](mailto:jmmato@cicbiogune.es) · Website: [www.cicbiogune.es](http://www.cicbiogune.es)

### 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:

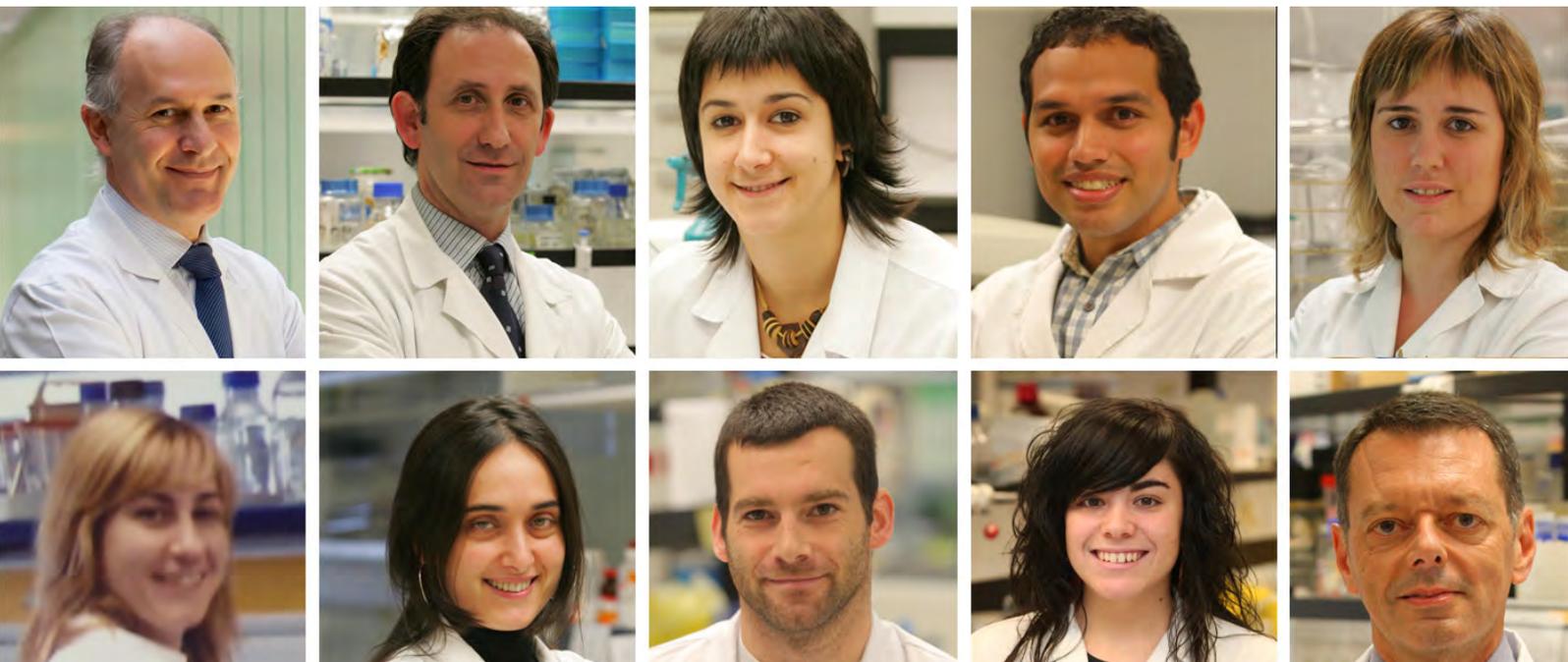
- Investigar como se regula la biosíntesis de la S-adenosilmetionina (SAME) en células de mamíferos y la función de la SAME en la enfermedad del hígado graso no-alcohólica, cirrosis hepática y cáncer.
- Nuevos mecanismos moleculares implicados en la progresión y el desarrollo de la enfermedad del hígado 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

- MARTÍNEZ-UÑA M, VARELA-REY M, CANO A, FERNÁNDEZ-ARES L, BERAZA N, AURREKOETXEA I, MARTÍNEZ-ARRANZ I, GARCÍA-RODRÍGUEZ JL, BUQUÉ X, MESTRE D, LUKA Z, WAGNER C, ALONSO C, FINNELL RH, LU SC, MARTÍNEZ-CHANTAR ML, ASPICHUETA P, MATO JM. Excess S-adenosylmethionine reroutes phosphatidylethanolamine towards phosphatidylcholine and triglyceride synthesis. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2013;58(4):1296-305.
- VAZQUEZ-CHANTADA M, GONZÁLEZ-LAHERA A, MARTÍNEZ-ARRANZ I, GARCÍA-MONZÓN C, REGUEIRO MM, GARCÍA-RODRÍGUEZ JL, SCHLANGEN KA, MENDIBIL I, RODRÍGUEZ-EZPELETA N, LOZANO JJ, BANASIK K, JUSTESEN JM, JOERGENSEN T, WITTE DR, LAURITZEN T, HANSEN T, PEDERSEN O, VEYRIE N, CLEMENT K, TORDJMAN J, TRAN A, LE MARCHAND-BRUSTEL Y, BUQUE X, ASPICHUETA P, ECHEVARRIA-URAGA JJ, MARTÍN-DUCE A, CABALLERIA J, GUAL P, CASTRO A, MATO JM, MARTÍNEZ-CHANTAR ML, ARANSAY AM. Solute carrier family 2 member 1 is involved in the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2013;57(2):505-14.
- YANG H, ZHENG Y, LI TW, PENG H, FERNÁNDEZ-RAMOS D, MARTÍNEZ-CHANTAR ML, ROJAS AL, MATO JM, LU SC. Methionine adenosyltransferase 2B, HuR, and sirtuin 1 protein cross-talk impacts on the effect of resveratrol on apoptosis and growth in liver cancer cells. *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(32):23161-70.
- SEIDO S, LOZANO JJ, ALONSO C, REVERTER E, MIQUEL R, ABRALDES JG. Metabolomics discloses potential biomarkers for the noninvasive diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):926-32.
- PERALTA B, GIL-CARTON D, CASTAÑO-DÍEZ D, BERTIN A, BOULOGNE C, OKSANEN HM, BAMFORD DH, ABRESCIA NG. Mechanism of membranous tunnelling nanotube formation in viral genome delivery. *PLoS biology*. 2013;11(9):e1001667.

## A destacar

En 2013 el grupo de investigación del CIC bioGUNE-CIBERehd, estuvo integrado por 37 personas entre investigadores principales y post-doctorales, técnicos de laboratorio y estudiantes de doctorado; y nuestro trabajo estuvo vinculado principalmente al Programa No. 3 sobre Colestasis, Trastornos Metabólicos y Hepatotoxicidad del Plan Director del CIBERehd, aunque conviene asimismo señalar la actividad llevada a cabo en relación al Programa No. 5 sobre Oncología Gastrointestinal y Hepática y al Programa No. 2 sobre Hepatitis Virales. Es importante destacar también el compromiso de nuestro grupo con el desarrollo de nuevas tecnologías Ómicas. Compromiso que cuenta con una larga trayectoria en la prestación de servicios de genómica, proteómica y metabolómica a otros miembros del CIBERehd. Nuestra actividad en esta área no se limita a la simple realización de servicios, sino que incluye otros aspectos como el análisis de la calidad de los datos y la interpretación estadística de los resultados. Nuestro grupo publicó 27 artículos en revistas científicas durante el 2013, varios de ellos en *J Clin Inves*, *PLoS Biol*, *Gastroenterology* y *Hepatology*. También obtuvo una patente estadounidense, US Patent No. 8,563,318 B2, que protege un método para el diagnóstico en suero de la esteatohepatitis no-alcohólica (NASH) basado en un perfil metabólico. Este método lo comercializa OWL Metabolomics, un spin off de nuestro grupo. Nuestro grupo recibe financiación del MINECO, a través del Plan Nacional de I+D+i, del programa INNPACTO, del ISCIII-CIBER (CIBERehd), del ISCIII-FIS y de los programas Ramón y Cajal y FPI; del Gobierno Vasco, a través del programa ETORTEK del Departamento de Desarrollo Económico y Competitividad, de la Fundación Ikerbasque, y de los Departamentos de Sanidad y de Educación. También está financiado por los National Institutes of Health (NIH) estadounidenses, el programa COST de la Unión Europea, la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y Abbott Laboratories.



PROGRAMA:  
**Colestasis y Trastornos  
 Metabólicos**

**G0067**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

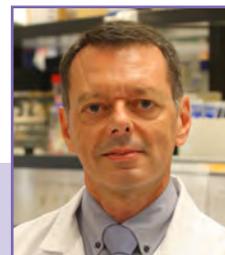
Arcelus Echavarrí, Sara  
 Portu García, Ainhoa

#### ADSCRITOS

Celay Leoz, Ion  
 Concepción González, Axel Rolando  
 García González, Nicolás  
 López Martínez, María  
 Rodríguez Ortigosa, Carlos  
 Sáez De Blas, Elena  
 Sarvide Plano, Sarai

### Investigador Principal

**Medina Cabrera, Juan F.**



#### Contacto:

Fundación para la Investigación Médica Aplicada.  
 Avda. Pio XII, 55.

E.mail: [jfmedina@unav.es](mailto:jfmedina@unav.es)

Website: <https://www.cima.es/areas/terapia-genica-y-hepatologia>

### Principales líneas de investigación

- Genética Molecular de colestasis intrahepáticas; papel del intercambiador de aniones AE2 en la etiopatogenia de la cirrosis biliar primaria; relación del efecto del ácido ursodesoxicólico en la enfermedad con AE2.
- Análisis del fenotipo hepático e inmunológico en los ratones deficientes de Ae2 (estudios en colaboración con el Dr. Oude Elerink, AMC, Amsterdam).
- Papel de especies de óxido nítrico (NO) en el efecto colerético del ácido ursodesoxicólico y otras sales biliares.
- Papel de los ácidos biliares en la regeneración hepática.
- Efectos del IGF-I en un modelo animal de colangitis esclerosante primaria.
- Análisis del purinoma en el árbol biliar (en colaboración con el Dr. M. Pastor-Anglada, CIBERehd).

## Publicaciones científicas más relevantes

- URIARTE I, FERNÁNDEZ-BARRENA MG, MONTE MJ, LATASA MU, CHANG HC, CAROTTI S. Identification of fibroblast growth factor 15 as a novel mediator of liver regeneration and its application in the prevention of post-resection liver failure in mice. *Gut*. 2013 Jun;62(6):899-910.
- HOHENESTER S, BEUERS U, MEDINA JF, ELFERINK RP. Antimitochondrial antibodies may be insufficiently specific to define primary biliary cirrhosis-like disease in mouse models. *Hepatology*. 2013 Aug;58(2):828-30.
- REBOREDO M, CHANG HC, BARBERO R, RODRÍGUEZ-ORTIGOSA CM, PÉREZ-VIZCAÍNO F, MORÁN A. ZOLMITRIPTAN: a novel portal hypotensive agent which synergizes with propranolol in lowering portal pressure. *PLoS One*. 2013;8(1):e52683.
- LUCENA JF, ALEGRE F, MARTÍNEZ-URBISTONDO D, LANDECHO MF, HUERTA A, GARCÍA-MOURIZ A ET AL.. Performance of SAPS II and SAPS 3 in intermediate care. *PLoS One*. 2013;8(10):e77229.
- SOKOLOVIĆ A, RODRÍGUEZ-ORTIGOSA CM, BLOEMENDAAL LT, OUDE ELFERINK RP, PRIETO J, BOSMA PJ. Insulin-like growth factor 1 enhances bile-duct proliferation and fibrosis in *Abcb4(-/-)* mice. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jun;1832(6):697-704.

## A destacar

### PROYECTOS

- Estudio de las alteraciones inmunológicas en "Studies of the immunological alterations in the *Ae2a,b* deficient mice, an animal model of PBC, and validation in conditional *Ae2* knockouts". Ref. SAF2012-35455. Ministerio de Ciencia e Innovación. Investigador Principal: Juan F. Medina. Equipo investigador: Carlos M. Rodríguez-Ortigosa, Nicolás García, María López, Alejandro Ferrer, Ion Celay Leoz, Axel Concepción, Ronald P. J. Oude-Elferink. Duración: 3 años (2013-2015). Cantidad: €165,000.
- "Mecanismos de acción terapéutica del IGF-I en cirrosis y hepatocarcinoma: estudios en cirrosis experimental, líneas celulares e hígado humano." Ref. PI13/01989, Proyecto FIS del Ministerio de Sanidad y Consumo. Investigador Principal: Jorge Quiroga. Equipo Investigador: Carlos M. Rodríguez-Ortigosa, Ion Celay Leoz, Maite G. Fernández de Barrena, Delia Davola, Nerea Juanarena. Duración: 3 años (2013-2015). Cantidad: €94,985. Este proyecto está relacionado con un ensayo clínico con IGF-I.



PROGRAMA:  
**Inmunología y Trasplante  
Hepático**

**G0011**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Martínez Picola, Marta  
Massip Salcedo, Marta  
Millan López, Olga  
Muñoz Luque, Javier

#### ADSCRITOS

Brunet Serra, Mercedes  
Fondevila Campo, Constantino  
Colmenero Arroyo, Jordi  
Crespo Conde, Gonzalo  
García-Valdecasas Salgado, Juan  
Carlos  
Navasa Anadon, Miquel Angel  
Peralta Uroz, Carmen  
Rimola Castellà, Antonio  
Roselló Catafau, Joan  
Sánchez-Fueyo, Alberto

### Investigador Principal

**Navasa Anadon, Miquel Àngel**



#### Contacto:

Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.  
Villarroel, 170. Barcelona.  
E.mail: [mnavasa@clinic.ub.es](mailto:mnavasa@clinic.ub.es)

### Principales líneas de investigación

- Respuesta aloinmune e inmunosupresión.
- Lesión por isquemia reperfusión.
- Recidiva Hepatitis C postrasplante.
- Complicaciones de la inmunosupresión.

## Publicaciones científicas más relevantes

- BENÍTEZ C, LONDOÑO MC, MIQUEL R, MANZIA TM, ABRALDES JG, LOZANO JJ. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology*. 2013 Nov;58(5):1824-35.
- MARIÑO Z, CRESPO G, D'AMATO M, BRAMBILLA N, GIACOVELLI G, ROVATI L. Intravenous silibinin monotherapy shows significant antiviral activity in HCV-infected patients in the peri-transplantation period. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):415-20.
- PERALTA C, JIMÉNEZ-CASTRO MB, GRACIA-SANCHO J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J Hepatol*. 2013 Nov;59(5):1094-106.
- SÁNCHEZ-CABÚS S, FONDEVILA C, CALATAYUD D, FERRER J, TAURÁ P, FUSTER J. Importance of the temporary portocaval shunt during adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Feb;19(2):174-83.
- CRESPO G, CARRIÓN JA, COTO-LLERENA M, MARIÑO Z, LENS S, PÉREZ-DEL-PULGAR S. Combinations of simple baseline variables accurately predict sustained virological response in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Gastroenterol*. 2013 Jun;48(6):762-9.

## A destacar

Tres aspectos han sido los más relevantes durante el año 2013 que han producido importantes resultados: El grupo de investigación ha establecido nuevas dianas de acción terapéutica basadas en la modulación de la adipocitoquinas tanto en resecciones hepáticas y trasplante de hígado en órganos marginales, lo cual puede repercutir favorablemente en los pacientes que se someten a resecciones hepáticas o trasplante hepático y 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, lo cual derivará en la solicitud de patentes y en la creación de una spin-off. Respecto a la recurrencia de la hepatitis C postrasplante, se han establecido pautas de tratamiento antiviral en los pacientes candidatos a trasplante hepático y en aquellos trasplantados con recurrencia grave de la enfermedad. También se han caracterizado por medios invasivos y no invasivos los pacientes con recurrencia grave de la hepatitis C postrasplante. Finalmente, se han caracterizado con mayor precisión aquellos pacientes con un perfil de tolerancia operacional al injerto que permite la retirada de la inmunosupresión. Por otra parte sigue en marcha la puesta a punto de la máquina de perfusión normotérmica "ex-vivo" del hígado.

Por otra parte, es muy importante reseñar la importante colaboración establecido con grupos importantes que se dedican al estudio de las enfermedades hepáticas, particularmente con el Grupo de Hepatitis Víricas (Dr. X. Forns) y con el Grupo de Hipertensión Portal (Dr. J. Bosch).



PROGRAMA:  
**Inflamación  
Gastrointestinal Y Motilidad**

**G0018**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Benítez Ribas, Daniel  
Esteller Viñal, Miriam  
Masamunt Estrella, M Carme  
Planell Picola, Nuria  
Ramirez Morros, Anna M

#### ADSCRITOS

Delgado Rivilla, Salvadora  
Feu Caballé, Faust  
Lacima Vidal, Gloria  
Llach Vila, Josep  
Piqué Badia, Josep M<sup>a</sup>  
Salas Martínez, Azucena

### Investigador Principal Panés Díaz, Julià



#### Contacto:

Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.  
C/ Villarroel, 170. Barcelona.  
E.mail: [jpanes@clinic.ub.es](mailto:jpanes@clinic.ub.es)  
<http://www.idibaps.org/recerca/406/malaltia-inflamatoria-intestinal>

### 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 basados 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

- PLANELL N, LOZANO JJ, MORA-BUCH R, MASAMUNT MC, JIMENO M, ORDÁS I. Transcriptional analysis of the intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis in remission reveals lasting epithelial cell alterations. *Gut*. 2013 Jul;62(7):967-76.
- PANÉS J, LÓPEZ-SANROMÁN A, BERMEJO F, GARCÍA-SÁNCHEZ V, ESTEVE M, TORRES Y. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013 Oct;145(4):766-74.e1.
- CLEYNEN I, GONZÁLEZ JR, FIGUEROA C, FRANKE A, MCGOVERN D, BORTLÍK M. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1556-65.
- JULIÀ A, DOMÈNECH E, RICART E, TORTOSA R, GARCÍA-SÁNCHEZ V, GISBERT JP. A genome-wide association study on a southern European population identifies a new Crohn's disease susceptibility locus at RBX1-EP300. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1440-5.
- ORDÁS I, RIMOLA J, GARCÍA-BOSCH O, RODRÍGUEZ S, GALLEGO M, ETCHEVERS MJ. Diagnostic accuracy of magnetic resonance colonography for the evaluation of disease activity and severity in ulcerative colitis: a prospective study. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1566-72.

## A destacar

El grupo de enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Clínic de Barcelona ha aportado contribuciones relevantes en el área de conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal, y más concretamente de la colitis ulcerosa. Utilizando estudios de transcriptómica, confirmados por otras técnicas, hemos descrito que en situación de remisión endoscópica e histológica, la mucosa intestinal dista mucho de revertir su situación funcional a la normalidad, y presenta una notable activación de mecanismos antiinflamatorios, que pueden constituir la base de nuevas terapias. El grupo ha contribuido de forma importante al estudio de genome wide asociation scan en una población española con colitis ulcerosa que ha dado lugar a la identificación de nuevos genes de susceptibilidad. Han sido también notables los avances comunicados en el área de diagnóstico por la imagen, caracterizando el valor de la resonancia magnética para determinar la actividad y gravedad de la colitis ulcerosa, y como continuación de experiencia previa en enfermedad de Crohn hemos demostrado el valor de esta técnica para la caracterización de la respuesta terapéutica en esta enfermedad. El grupo ha contribuido de forma notable a proyectos intramurales en el área de enfermedad inflamatoria intestinal liderados por otros grupos del CIBERehd.

La capacidad investigadora de los componentes del grupo se refleja también en el hecho de que además del coordinador del grupo (JP) otros dos investigadores del mismo (AS, DB) son IPs de proyectos nacionales competitivos. Por otra parte, el grupo ha podido establecer importantes proyectos de investigación básica en colaboración con la industria encaminados fundamentalmente a determinar mecanismos de acción, pruebas de concepto o búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.



## Colestasis y Patología Ósea



PROGRAMA:  
**Colestasis y Trastornos  
Metabólicos**

# G0015

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Dubreuil Ribera, Marta  
Ruiz Gaspa, Silvia

#### ADSCRITOS

Alvarez Domínguez, Luisa  
Guanyabens Gay, Núria  
Martínez De Osaba Madariaga, M<sup>a</sup> Jesús  
Mas Ordeig, Antonio  
Peris Bernal, Pilar

### Investigador Principal

**Parés Darnaculleta, Albert**



#### Contacto:

Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.  
C/ Villarroel, 170. Barcelona.  
E.mail: pares@ub.edu

### 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

- GUAÑABENS N, MONEGAL A, CERDÁ D, MUXÍ Á, GIFRE L, PERIS P ET AL.. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2070-8.
- BAÑARES R, NEVENS F, LARSEN FS, JALAN R, ALBILLOS A, DOLLINGER M. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1153-62.
- LIU JZ, HOV JR, FOLSERAAAS T, ELLINGHAUS E, RUSHBROOK SM, DONCHEVA NT ET AL.. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat Genet*. 2013 Jun;45(6):670-5.
- DUBREUIL M, RUIZ-GASPÀ S, GUAÑABENS N, PERIS P, ALVAREZ L, MONEGAL A ET AL.. Ursodeoxycholic acid increases differentiation and mineralization and neutralizes the damaging effects of bilirubin on osteoblastic cells. *Liver Int*. 2013 Aug;33(7):1029-38.
- MARTÍNEZ-FERRER A, BLASCO J, CARRASCO JL, MACHO JM, ROMÁN LS, LÓPEZ A ET AL.. Risk factors for the development of vertebral fractures after percutaneous vertebroplasty. *J Bone Miner Res*. 2013 Aug;28(8):1821-9.

## A destacar

El grupo ha iniciado un nuevo proyecto de investigación orientado a conocer el perfil metabólico del prurito de la colestasis, y sigue con el proyecto que evalúa el papel de los ácidos biliares y de la bilirrubina así como el efecto protector del ácido ursodeoxicólico en la patogenia de la osteoporosis de las enfermedades colestásicas. Como logros específicos ha presentado los principales resultados en los congresos nacionales e internacionales de hepatología y de enfermedades metabólicas óseas. Ha proseguido la colaboración con otros grupos del CIBERehd, y con grupos internacionales de enfermedades colestásicas, específicamente el Global PBC study group y el IPSCSG, y ha sido invitado como nuevo miembro del International Autoimmune Hepatitis Study Group. Ha publicado artículos que identifican nuevos genes implicados en la patogenia de la colangitis esclerosante primaria, y el papel protector del ácido ursodeoxicólico sobre los efectos nocivos de los ácidos biliares y de la bilirrubina en modelo de osteoblastos humanos en cultivo. Asimismo, ha publicado un ensayo clínico que compara los efectos del alendronato semanal y del ibandronato mensual para el tratamiento de la osteoporosis de la cirrosis biliar primaria, en el cual se demuestra que el tratamiento es seguro y aumenta la masa ósea de estos pacientes a los dos años de tratamiento. En otro artículo se definen los factores de riesgo para presentar nuevas fracturas en los pacientes osteoporóticos tratados con vertebroplastia. Dentro de las líneas de investigación del grupo, se ha publicado un ensayo que evalúa el efecto de la diálisis con albúmina en pacientes con descompensación de una cirrosis hepática, en comparación con la terapia estándar. Dos de estos artículos tienen especial relevancia ya que se han acompañado de un editorial. Otros aspectos relevantes son la participación de los miembros del grupo en cursos y symposia internacionales, así como la designación de editor asociado en la revista *Bone* de patología metabólica ósea.

PROGRAMA:  
**Cáncer Hepático  
y Digestivo**

## G1092

### Integrantes

#### ADSCRITOS

Aparicio Alonso, Pedro  
Bermejo López, Juan  
Martínez Alarcón, Laura  
Martínez Caceres, Carlos Manuel  
Martínez De Haro, Luisa Fernanda  
Molina Martínez, Joaquín  
Munitiz Ruiz, Vicente  
Muñoz Luna, Antonio  
Ortiz Escandell, Angeles  
Pelegrin Vivancos, Pablo  
Pons Miñano, José Antonio  
Ramírez Romero, Pablo  
Revilla Nuin, Beatriz Cristina  
Ríos Zambudio, Antonio  
Robles Campos, Ricardo  
Sánchez Bueno, Francisco  
Yelamos López, José

### Publicaciones científicas más relevantes

### Investigador Principal

## Parrilla Paricio, Pascual



#### Contacto:

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Ctra. Madrid-Cartagena, S/N.  
E.mail: pascual.parrilla2@carm.es

### 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.

- REVILLA-NUIN B, PARRILLA P, LOZANO JJ, MARTÍNEZ DE HARO LF, ORTIZ A, MARTÍNEZ C, MUNITIZ V, BERMEJO J, MOLINA J, CAYUELA ML, YÉLAMOS J. Predictive value of microRNAs in the progression of Barret's esophagus to adenocarcinoma in a long-term follow-up study. ANN SURG. 2013;257(3):413-418.
- FARRÉS J, MARTÍN-CABALLERO J, MARTÍNEZ C, LOZANO JJ, LLACUNA L, AMPURDANÉS C, RUIZ-HERGUIDO C, DANTZER F, SCHREIBER V, VILLUNGER A, BIGAS A, YÉLAMOS J. Parp-2 is required to maintain hematopoiesis following sublethal  $\gamma$ -irradiation in mice. BLOOD. 2013;122(1):44-54.
- FRUTOS MD, ABRISQUETA J, LUJAN J, ABELLAN I, PARRILLA P. Randomized prospective study to compare laparoscopic appendectomy versus umbilical single-incision appendectomy. ANN SURG. 2013;257(3):413-418.
- BAROJA-MAZO A, BARBERÀ-CREMADES M, PELEGRÍN P. P2X7 receptor activation impairs exogenous MHC class I oligopeptides presentation in antigen presenting cells. PLOS ONE. 2013;8(8):E70577.
- BERENQUER M, ROCHE B, AGUILERA V, DUCLOS-VALLÉE JC, NAVARRO L, RUBÍN A, PONS JA, DE LA MATA M, PRIETO M, SAMUEL D. Efficacy of the retreatment of hepatitis C virus infections after liver transplantation: role of an aggressive approach. LIVER TRANSPLANT. 2013;19(1):69-77.

## A destacar

Los principales resultados obtenidos por nuestro grupo en 2013 están relacionados con (i) esófago de Barrett y su progresión a adenocarcinoma, (ii) inflamación, y (iii) estudios sobre las poli(ADP-ribosa) polymerasas.

El esófago de Barrett (BE) es una lesión pre-maligna asociada con el desarrollo de adenocarcinoma de esófago (EAC), cuya prevalencia se ha incrementado drásticamente en las últimas tres décadas en los países occidentales. Por tanto, existe un gran interés en la identificación de biomarcadores moleculares que nos permitan predecir el pronóstico del BE y su progresión a EAC. Nuestro grupo ha realizado un screening dirigido a identificar perfiles de expresión de microRNAs (miRNAs) y su posterior validación por qRT-PCR en muestras de esófago normal N (NE), esófago de Barrett (BE), displasia de alto grado (HGD) y adenocarcinoma. Hemos validado la expresión de un grupo de miRNA con expresión diferencial, en muestras de BE procedentes de pacientes que han desarrollado EAC frente a muestras de BE de pacientes que no han desarrollado EAC después de un largo periodo de evolución. Los resultados obtenidos sugieren que la expresión de un pequeño número de miRNA en las biopsias procedentes de metaplasias nos pueden permitir identificar aquellos pacientes con BE que presentan un alto riesgo de desarrollar EAC.

Mediante la utilización de modelos animales, hemos demostrado que la inactivación de Parp-2, pero no de Parp-1, da lugar a fallo de médula ósea en respuesta a dosis subletales de gamma-irradiación. Estos datos suponen la primera evidencia de un papel de la proteína Parp-2 en la homeostasis del sistema hematopoiético.

Otra aportación fundamental del grupo durante 2013 ha sido la demostración de que los receptores de P2X7, presentes en la membrana plasmática de células presentadoras de antígenos como sensores de ATP, activan el inflamasoma y la liberación de IL-1 $\beta$  por células inmunes.



PROGRAMA:  
**Cáncer Hepático  
y Digestivo**

**G0063**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Iglesias Garanto, Ingrid  
Pérez Torras, Sandra

#### ADSCRITOS

Casado Merediz, Fco Javier  
Mazo Sánchez, Adela

### Investigador Principal

**Pastor Anglada, Marçal**



#### Contacto:

Dep de Bioquímica y Biología Molecular.  
Facultad de Biología. Universidad de Barcelona.  
C/ Diagonal, 643. Barcelona · Teléfono: (+34) 93 402 15 43  
E.mail: mpastor@ub.edu

### Principales líneas de investigación

- Estudio del transportoma celular y de su papel en la oncogénesis de tumores hepáticos y gastrointestinales.

Se analiza el interactoma de transportadores cuya expresión se encuentra alterada en tumores. Esta línea combina el concepto de "transceptor" con la demostración de la existencia de redes proteicas eventualmente relevantes en la oncogénesis.

- 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 anti-tumorales.

- 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.

- Papel del purinoma y del transportoma celulares en las patologías hepáticas y gastrointestinales.

- Estudio del purinoma del epitelio biliar.

Se estudia la regulación purinérgica via receptores de tipo P1 en colangiocitos. Existe un conocimiento muy limitado de su purinoma y se desconoce su impacto en patologías biliares. Esta línea se estructura en base a colaboraciones intramurales del CIBER EHD.

- Estudio del purinoma y del transportoma en la enfermedad inflamatoria intestinal.

El objetivo de esta línea es el análisis funcional del purinoma y del transportoma celulares en la enfermedad intestinal, tanto utilizando modelos animales como muestras de pacientes de Crohn. Esta línea también surge de colaboraciones intramurales.

## Publicaciones científicas más relevantes

- PÉREZ-TORRAS S, VIDAL-PLA A, CANO-SOLDADO P, HUBER-RUANO I, MAZO A, PASTOR-ANGLADA M. Concentrative nucleoside transporter 1 (hCNT1) promotes phenotypic changes relevant to tumor biology in a translocation-independent manner. *Cell Death Dis.* 2013 May 30;4:e648.
- CÁRDENAS A, TOLEDO C, OYARZÚN C, SEPÚLVEDA A, QUEZADA C, GUILLÉN-GÓMEZ E. Adenosine A(2B) receptor-mediated VEGF induction promotes diabetic glomerulopathy. *Lab Invest.* 2013 Jan;93(1):135-44.
- MEDINA-PULIDO L, MOLINA-ARCAS M, JUSTICIA C, SORIANO E, BURGAYA F, PLANAS AM. Hypoxia and P1 receptor activation regulate the high-affinity concentrative adenosine transporter CNT2 in differentiated neuronal PC12 cells. *Biochem J.* 2013 Sep 15;454(3):437-45.
- PASTOR-ANGLADA M. Transporter pharmacogenetics: do we need function? Do we need motion? *Pharmacogenomics.* 2013 Oct;14(13):1537-40.

## A destacar

Durante 2013 el grupo publicó la primera evidencia que apoya el concepto de que la proteína hCNT1, puede ser en realidad un tranceptor y que su pérdida de expresión puede contribuir a la progresión tumoral. El estudio comportó tanto modelos celulares como modelos animales de adenocarcinoma pancreático humano y en ambos se comprobó que la restitución de esta proteína inducía arresto de ciclo celular, inducción de muerte celular e inhibición del crecimiento tumoral in vivo. En estos momentos, con un nuevo anticuerpo monoclonal contra hCNT1 se están llevando a cabo estudios de alto rendimiento de expresión de hCNT1 en cáncer de colon, páncreas y hepatocarcinoma. Esta publicación tuvo impacto mediático. Por otro lado el estudio de las funciones de CNT2 y CNT3 como reguladores de los niveles de adenosina y, por ende, de la modulación purinérgica vía receptores de tipo P1, se había descrito anteriormente en hepatocitos y se hizo extensiva, en el marco de dos colaboraciones inter-CIBER/Redes a otros tipos celulares, demostrándose que CNT2 parece ser un modulador bastante ubicuo de los niveles de adenosina.

En 2013 también apareció una monografía de alto interés en el ámbito de la farmacogenética, titulada "Pharmacogenomics of Human Drug Transporters. Clinical Impacts" (Wiley & Sons), cuyo capítulo "Nucleoside transporters (SLC28 and SLC29) families" fue redactado por miembros del grupo MPET. Esta publicación ocupó un puesto destacado en la web de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica. En este mismo contexto, el IP del grupo fue invitado por la revista *Pharmacogenomics* a redactar un artículo Editorial donde se apuntaran los retos más inmediatos en el ámbito de la farmacogenética de transportadores. En el marco de una colaboración de investigadores de varios CIBER se organizó en Madrid (junio de 2013) el congreso mundial de la Purine and Pyrimidine Society.



PROGRAMA:

**Inflamación  
Gastrointestinal y Motilidad**

**G1088**

## Integrantes

### CONTRATADOS

Duran Vegue, Almudena  
Marín Gómez, Alicia C.  
McNicholl, Adrian Ger  
Muñoz Linares, Pablo

### ADSCRITOS

Abad Santos, Francisco  
Chaparro Sánchez, María  
Gamallo Amat, Carlos  
González Guijarro, Luis  
Maté Jiménez, José  
Parra Cid, Trinidad  
Santander Vaquero, Cecilio  
Torrado, Santiago

## Investigador Principal

**Pérez Gisbert, Javier**



### Contacto:

Fundación para la Investigación Biomédica.  
del Hospital Universitario La Princesa.

Teléfono: (+34) 91 309 39 11 · E.mail: javier.p.gisbert@gmail.com

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

<http://www.madrid.org/hospitaldelaprincesa/digestivo>

## Principales líneas de investigación

El grupo está enfocado principalmente a la comprensión y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Los proyectos clínicos y epidemiológicos se llevan a cabo de forma coordinada a través de las redes de gastroenterólogos de más de 30 hospitales de toda España.

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 las lesiones preneoplásicas.
- Angiogénesis y linfangiogénesis en enfermedad inflamatoria intestinal.  
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 enfermedad inflamatoria intestinal.
- Investigación de los cambios inmunológicos producidos como consecuencia de la vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB).
- Búsqueda de factores predictores de la 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.
- Nuevos métodos diagnósticos.  
Diagnóstico serológico de la úlcera duodenal; Diagnóstico de la infección por *H. pylori* con nuevos tests de monoclonales en heces; Utilidad clínica de marcadores biológicos como la calprotectina y lactoferrina fecales y los metabolitos de la azatioprina; Estudios genéticos/farmacogenéticos y medicina individualizada en la enfermedad inflamatoria intestinal.
- 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 enfermedad inflamatoria intestinal

## Publicaciones científicas más relevantes

- CASANOVA MJ, CHAPARRO M, DOMÈNECH E, BARREIRO-DE ACOSTA M, BERMEJO F, IGLESIAS E. Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):433-40.
- CHAPARRO M, ORDÁS I, CABRÉ E, GARCÍA-SANCHEZ V, BASTIDA G, PEÑALVA M. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jun;19(7):1404-10.
- MOLINA-INFANTE J, ROMANO M, FERNÁNDEZ-BERMEJO M, FEDERICO A, GRAVINA AG, POZZATI L. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology*. 2013 Jul;145(1):121-128.e1.
- SANDBORN WJ, FEAGAN BG, RUTGEERTS P, HANAUER S, COLOMBEL JF, SANDS BE. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):711-21.
- FEAGAN BG, RUTGEERTS P, SANDS BE, HANAUER S, COLOMBEL JF, SANDBORN WJ ET AL.. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710.

## A destacar

Durante 2013 el grupo ha desarrollado una marcada orientación al contexto europeo e internacional:

- Ha coordinado el proyecto de investigación "European Registry on *Helicobacter pylori* management", en el que participan 300 médicos de 31 países europeos, siendo uno de los proyectos más extensos realizados sobre una enfermedad infecciosa.
- La United European Gastroenterology (UEG) le ha concedido un Proyecto internacional competitivo titulado "Optimal *Helicobacter pylori* management in Primary Care", cuyo objetivo es formar a los médicos de atención primaria en las recomendaciones del Consenso Europeo sobre la infección por *Helicobacter pylori* (Maastricht IV). Este estudio está enfocado a los médicos de familia de 9 países, incluido España.
- Miembros del grupo forman parte de diferentes organismos internacionales como el European *Helicobacter* Study Group, la European Crohn's and Colitis Organization, la United European Gastroenterology, la American Gastroenterology Association, la Red Iberoamericana para el Estudio de *Helicobacter* y la Colaboración Cochrane.

El grupo también ha coordinado las siguientes acciones formativas y actividades de transferencia (Guías Clínicas):

- Actualización en Gastroenterología Aplicada (resumen de los trabajos más relevantes presentados en el congreso anual Digestive Disease Week). Acreditada por la Comisión de Formación Continuada del SNS. Avalado por la AEG.
- Congreso Post-ECCO (resumen de los trabajos más relevantes presentados en el congreso anual de la European Crohn's and Colitis Organization). Avalado por la AEG y por GETECCU.
- ECCO Anaemia Consensus. Consenso europeo sobre el manejo de la anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal. El Dr. Gisbert ha sido coordinador del Working Group sobre "Prevention of iron deficiency anaemia". Avalado por la European Crohn's and Colitis Organisation.
- III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. El Dr. Gisbert ha sido coordinador general. Avalado por la AEG y la SEPD.

Publicaciones nacionales o internacionales: 81

Publicaciones 1er decil: 17

Publicaciones 1er cuartil: 46

Proyectos activos: 26

Tesis leídas: 5

Tesis en preparación: 10



PROGRAMA:  
**Hipertensión Portal  
y Cirrosis**

**G0033**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Bartoli Sole, Ramon  
Ragull Tisner, Sonia

#### ADSCRITOS

Armengol Niell, Carolina  
Morillas Cunill, Rosa  
Odena García, Gemma  
Sala Llinas, Margarita  
Sarrias Fornés, M<sup>a</sup> Rosa

### Investigador Principal Planas Vila, Ramon



#### Contacto:

Hospital Germans Trias i Pujol.  
Ctra. de Can Ruti. Cami de les escoles s/n. Barcelona.  
E.mail: [rplanas.germanstrias@gencat.cat](mailto:rplanas.germanstrias@gencat.cat)

### Principales líneas de investigación

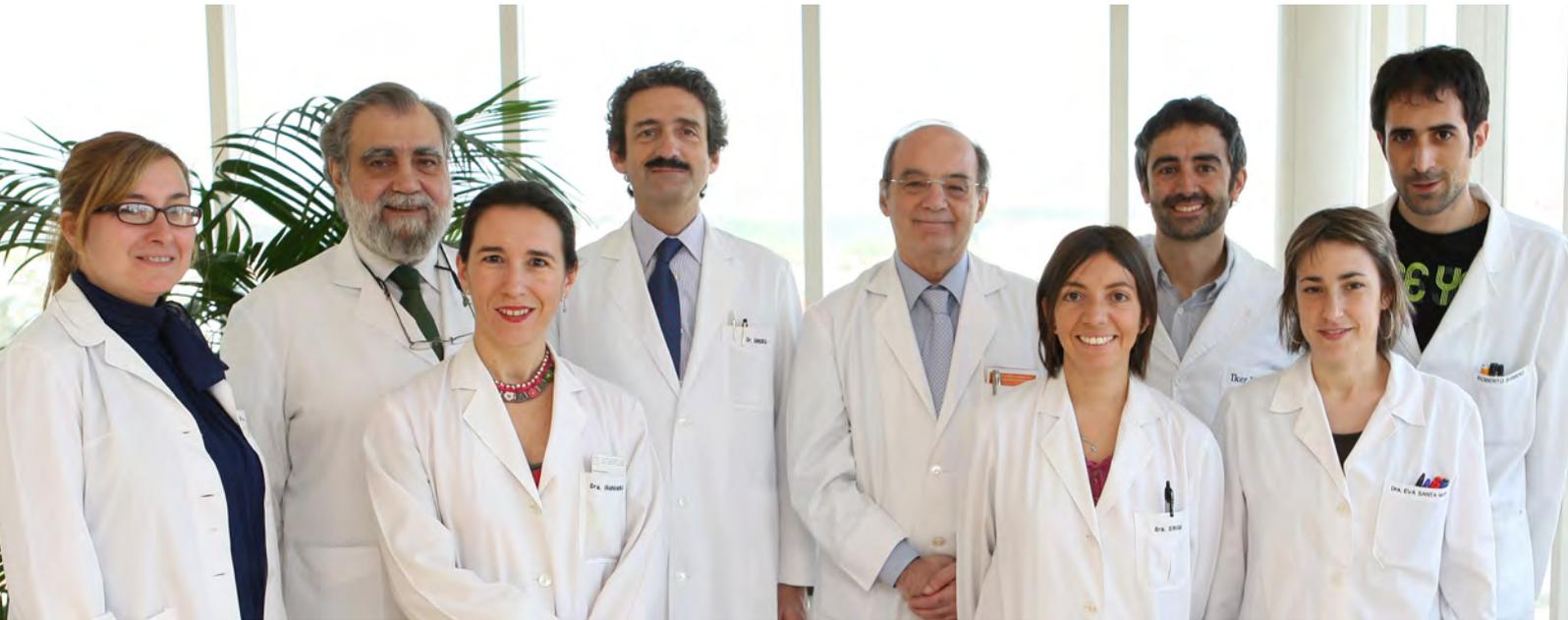
- Complicaciones de la cirrosis: Hipertensión portal, ascitis y el síndrome hepatorenal, infecciones asociadas a la cirrosis. Fisiopatología y estrategias terapéuticas.
- Virus de la Hepatitis C: Optimización de las terapias y nuevas estrategias terapéuticas.
- Hepatoblastoma y cáncer hepatocelular. Estudio proteómico integral. Identificación de marcadores diagnóstico y pronóstico.
- Progresión de la fibrosis hepática. Mecanismos. Papel del sistema endocannabinoide.

## Publicaciones científicas más relevantes

- RIPOLL C, GENESCÀ J, ARAUJO IK, GRAUPERA I, AUGUSTIN S, TEJEDOR M. Rebleeding prophylaxis improves outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. A multicenter case-control study. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2079-88.
- ARMENGOL C, BARTOLÍ R, SANJURJO L, SERRA I, AMÉZAGA N, SALA M. Role of scavenger receptors in the pathophysiology of chronic liver diseases. *Crit Rev Immunol*. 2013;33(1):57-96.
- SALUDES V, BASCUÑANA E, JORDANA-LLUCH E, CASANOVAS S, ARDÈVOL M, SOLER E. Relevance of baseline viral genetic heterogeneity and host factors for treatment outcome prediction in hepatitis C virus 1b-infected patients. *PLoS One*. 2013;8(8):e72600.
- SALUDES V, GONZÁLEZ-CANDELAS F, PLANAS R, SOLÀ R, AUSINA V, MARTRÓ E. Evolutionary dynamics of the E1-E2 viral populations during combination therapy in non-responder patients chronically infected with hepatitis C virus subtype 1b. *Infect Genet Evol*. 2013 Jan;13:1-10.
- URQUIJO JJ, DIAGO M, BOADAS J, PLANAS R, SOLÀ R, DEL OLMO JA. Safety and efficacy of treatment with pegylated interferon alpha-2a with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4. *Ann Hepatol*. 2013 Jan-Feb;12(1):30-5.

## A destacar

El grupo ha desarrollado su actividad científica en el programa de investigación sobre hipertensión portal y mecanismos de transición a la cirrosis, hepatitis virales, cáncer hepático e inmunología hepática. Ha liderado durante 2013 cinco proyectos nacionales competitivos del instituto de salud Carlosiii, FIS (PI 09/00751, PI10/08082, PI11/00187, PI10/01565 y PI10/1656) y ha participado en otro (PI10/00132). Además ha liderado un proyecto autonómico (2009SGR00738) de la Generalitat de Catalunya. Así mismo, este 2013 se ha obtenido la concesión de 3 nuevos proyectos FIS (PI13/01906, PI13/02340, PI13/02217) y una maratón de TV3. Como resultado de la actividad científica, durante 2013 se ha generado un total de 11 publicaciones de carácter internacional y un capítulo de libro, siendo el factor de impacto total de 36,57. Así mismo, se han presentado 7 comunicaciones a congresos Internacionales y 16 a congresos nacionales, así como 57 invitaciones a conferencias nacionales e Internacionales. Se han leído 3 tesis dirigidas por miembros del grupo. El grupo ha organizado y coordinado, conjuntamente con otros grupos Ciber, cursos clínicos del ámbito de la gastroenterología y Hepatología. El número de ensayos clínicos activos durante este año ha sido de 14, la mayoría de ellos en colaboración con otros grupos del Ciber así como otros grupos internacionales. Miembros del grupo forman parte del consejo editorial de diversas revistas de la especialidad y además desde el grupo se coordina el grupo español de estudio de tumores hepáticos infantiles de la SEOHP. La financiación pública (FIS, SGR) durante este año ha ascendido a 122.329€ y los fondos privados (ensayos clínicos, convenios, donaciones) captados han sido de 219.000€



PROGRAMA:  
**Cáncer Hepático  
y Digestivo**

**G0006**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Barbero López, Roberto  
Celay Leoz, Ion  
D'avola, Delia  
Larequi Ardanaz, Eduardo  
Reboredo Prol, Mercedes  
Santa María Monasterio, Eva  
Uriarte Díaz-Varela, Iker

#### ADSCRITOS

Civeira Murillo, M<sup>a</sup> Pilar  
Herrero Santos, José Ignacio  
Iñarrairaegui Bastarrica, Mercedes  
Quiroga Vila, Jorge Augusto  
Sangro Gómez-Acebo, Bruno Carlos

### Investigador Principal

**Prieto Valtueña, Jesús M<sup>a</sup>**



#### Contacto:

Clínica Universitaria de Navarra.  
Website: [www.cun.es](http://www.cun.es)

### 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 antitumorales.
- 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

- SANGRO B, GOMEZ-MARTÍN C, DE LA MATA M, IÑARRAIRAEGUI M, GARRALDA E, BARRERA P. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013 Jul;59(1):81-8.
- URIARTE I, FERNÁNDEZ-BARRENA MG, MONTE MJ, LATASA MU, CHANG HC, CAROTTI S. Identification of fibroblast growth factor 15 as a novel mediator of liver regeneration and its application in the prevention of post-resection liver failure in mice. *Gut.* 2013 Jun;62(6):899-910.
- SANTAMARIA M, PARDO-SAGANTA A, ALVAREZ-ASIAIN L, DI SCALA M, QIAN C, PRIETO J. Nuclear  $\alpha$ 1-antichymotrypsin promotes chromatin condensation and inhibits proliferation of human hepatocellular carcinoma cells. *Gastroenterology.* 2013 Apr;144(4):818-828.e4.
- GIL-ALZUGARAY B, CHOPITEA A, IÑARRAIRAEGUI M, BILBAO JI, RODRÍGUEZ-FRAILE M, RODRÍGUEZ J. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology.* 2013 Mar;57(3):1078-87.
- GOLFIERI R, BILBAO JI, CARPANESE L, CIANNI R, GASPARINI D, EZZIDDIN S. Comparison of the survival and tolerability of radioembolization in elderly vs. younger patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2013 Oct;59(4):753-61.

## A destacar

En inmunoterapia del hepatocarcinoma se ha presentado el primer ensayo que muestra indicios de actividad y adecuada seguridad de un tremelimumab, anticuerpo monoclonal anti-CTLA4, inaugurando la investigación clínica con inhibidores de punto de control inmunológico, y se han identificado en preclínica otras estrategias como el uso de EDA (ligando endógeno de TLR4) para dianizar antígenos a células dendríticas; de una proteína de triple fusión que combina Apo AI, IL15, y el dominio sushi de IL-15Ra para aumentar la eficacia de IL15; y de la combinación de tres anticuerpos anti-CD137, anti-OX40 y anti-B7-H1.

En carcinogénesis y regeneración se han identificado dos moléculas con potencial terapéutico en hepatocarcinoma: alfa1antiquimiotripsina, que controla la proliferación celular y su sobreexpresión tiene actividad antitumoral en modelos animales; y FGF15, clave en la prevención del daño durante la regeneración hepática y en la tolerancia a hepatectomías submasivas en modelos animales. Además, se ha descrito que MMP10 participa en reparación tisular y se ha descrito una nueva vía en la que la SULF2 regula la regeneración de tejidos, en parte a través de la activación de una nueva vía Wnt-GLI1-Ciclina D1.

En radioembolización se ha presentado un protocolo modificado de tratamiento que permite reducir las complicaciones hepáticas sin alterar la eficacia y confirmado la buena tolerancia en ancianos y la reversibilidad de la toxicidad gastrointestinal.

En trasplante hepático se han aportado datos novedosos en selección de pacientes para retirada de la inmunosupresión, donación de vivo totalmente laparoscópica, everolimus para mejorar la insuficiencia renal, utilidad del screening del cáncer de pulmón y demostración preclínica de la utilidad de cardiotrofina 1 para reducir el daño por isquemia-reperfusión.

Se ha avanzado además en el desarrollo de la terapia génica de enfermedades hepáticas con vectores adenoasociados mediante el estudio de la seguridad en primates no humanos.



PROGRAMA:  
**Virus de la Hepatitis**

**G0047**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Del Campo Castillo, José A.  
Millan Dominguez, Raquel  
Rojas Alvarez-Ossorio, M. Ángeles

#### ADSCRITOS

Bautista Palomas, Juan  
Camacho Benitez, Inés  
Castro Fernández, Manuel  
Díaz Gómez, Daniel  
Fernández López, Manuel  
Grande Santamaría, Lourdes  
Irlas Rocamora, José Antonio  
Jover Cobos, María  
Ranchal Illescas, Isidora  
Robles Frías, Antonio  
Sánchez Muñoz, Diego  
Suárez García, Emilio  
Vargas Romero, Julio  
Vázquez Cerezuela, Teresa

### Investigador Principal

**Romero Gómez, Manuel**



#### Contacto:

Hospital Virgen de Valme.  
Carretera de Cádiz Km.548,9.  
E.mail: mromerogomez@us.es

### 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

- ROMERO-GÓMEZ M, PLANAS R, AMPUERO J, SOLÀ R, GARCÍA-SAMANIEGO J, DIAGO M, CRESPO J, CALLEJA JL, TURNES J.. Meta-analysis: pegylated interferon  $\alpha$ -2a achieves higher early virological responses than  $\alpha$ -2b in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;.
- ROMERO-GÓMEZ M, BERENQUER M, MOLINA E, CALLEJA JL.. Management of anemia induced by triple therapy in patients with chronic hepatitis C: challenges, opportunities and recommendations. *J Hepatol.* 2013;.
- ROMERO-GÓMEZ M, DEL CAMPO JA.. Insulin resistance, telaprevir, and virological response in hepatitis C: the debate must go on. *Hepatology.* 2013;.
- BURGER D, BACK D, BUGGISCH P, BUTI M, CRAXÍ A, FOSTER G, KLINKER H, LARREY D, NIKITIN I, POL S, PUOTI M, ROMERO-GÓMEZ M, WEDEMEYER H, ZEUZEM S.. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol.* 2013;.
- WEDEMEYER H, JENSEN D, HERRING R JR, FERENCI P, MA MM, ZEUZEM S, RODRÍGUEZ-TORRES M, BZOWEJ N, POCKROS P, VIERLING J, IPE D, MUNSON ML, CHEN YC, NAJERA I, THOMMES J; PROPEL Investigators.. PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology.* 2013;.

## A destacar

El grupo ha finalizado el pasado año el proyecto FLIP, financiado por la UE 7PM, en el que se ha logrado el desarrollo de una herramienta no invasiva para el diagnóstico de fibrosis hepática mediante procesado de imágenes de resonancia magnética. La colaboración con grupos del CIBERehd ha permitido la publicación de resultados en revistas de gran impacto, destacando el manejo de la anemia en pacientes con triple terapia (*J.Hepatol*) y el análisis de la interacción del virus con el metabolismo de lípidos.



PROGRAMA:  
**Virus de la Hepatitis**

**G0044**

### Integrantes

CONTRATADOS  
Quiles Pérez, Rosa

ADSCRITOS  
Caballero Morales, Trinidad  
Gila Medina, Ana  
León López, Josefa  
Muñoz De Rueda, Paloma  
Ocete Hita, Esther  
Palacios Pérez, Angel  
Quintero Fuentes, Dolores  
Ruiz Extremera, Angela

### Investigador Principal

**Salmerón Escobar, F. Javier**



#### Contacto:

Hospital Clínico San Cecilio.  
Edificio Licinio de la Fuente.  
C/ Dr. Azpitarte, 4, 4ª Planta. Granada.  
E.mail: fsalmero@ugr.es · Website: www.hepatogranada.com

### Principales líneas de investigación

Las Principales líneas de investigación que se llevan a cabo en nuestro grupo de investigación se detallan a continuación:

- 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

- RUIZ-EXTREMERA A, MUÑOZ-GÁMEZ JA, ABRIL-MOLINA A, SALMERÓN-RUIZ MA, MUÑOZ-DE-RUEDA P, PAVÓN-CASTILLERO EJ. Variation of transaminases, HCV-RNA levels and Th1/Th2 cytokine production during the post-partum period in pregnant women with chronic hepatitis C. *PLoS One*. 2013;8(10):e75613.
- LÓPEZ-RODRÍGUEZ R, HERNÁNDEZ-BARTOLOMÉ Á, BORQUE MJ, RODRÍGUEZ-MUÑOZ Y, MARTÍN-VÍLCHEZ S, TRAPERO-MARUGÁN M. Polymorphisms in histone deacetylases improve the predictive value of IL-28B for chronic hepatitis C therapy. *Genes Immun*. 2013 Jul-Aug;14(5):317-24.
- VIOTA JL, CARAZO A, MUNOZ-GAMEZ JA, RUDZKA K, GÓMEZ-SOTOMAYOR R, RUIZ-EXTREMERA A. Functionalized magnetic nanoparticles as vehicles for the delivery of the antitumor drug gemcitabine to tumor cells. *Physicochemical in vitro evaluation. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2013 Apr 1;33(3):1183-92.
- PAVÓN-CASTILLERO EJ, MUÑOZ-DE-RUEDA P, LÓPEZ-SEGURA R, GILA A, QUILES R, MUÑOZ-GÁMEZ JA. Importance of IL-10 and IL-6 during chronic hepatitis C genotype-1 treatment and their relation with IL28B. *Cytokine*. 2013 Feb;61(2):595-601.
- MUÑOZ-GÁMEZ JA, SALMERÓN J. Prevalence of hepatitis B and C in Spain - further data are needed. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013 May;105(5):245-248.

## A destacar

Durante el año 2013 se nos ha concedido dos proyectos, uno nacional y otro autonómico:

Título: Regulación Circadiana de Los Marcadores de Células Madre Cancerosas en el Cáncer Colorectal. Exp: PI-0677-2013. Investigador Principal: Josefa León López. Financiación: Consejería de Salud, Igualdad y Políticas Sociales, Junta de Andalucía. Duración: 3 años.

Título: 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. Exp: PI13-01925. Financiación: Instituto de Salud Carlos III (FIS). Duración: 3 años. INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Ángeles Ruiz Extremera.

El número de proyectos competitivos activos llevados a cabo durante este año son un total de 4, entre ellos un Proyecto Intrasalud, uno de Excelencia de la Universidad de Granada, un FIS y uno de la Consejería de Salud de Andalucía. Los resultados obtenidos han dado lugar a un número elevado de comunicaciones: 12 en congresos nacionales y 9 en congresos internacionales. Dos comunicaciones nacionales recibieron el premio a la mejor comunicación póster de hígado (LXXII Congreso Anual de la SEPD) y a la mejor comunicación oral clínica (XXXVIII Congreso Anual de la AEEH).

Por otro lado, a finales de 2013 se presentó una patente la cual ha sido aceptada a primeros del año 2014 (P-06781), cuyo nombre es Polimorfismos para predecir o pronosticar la respuesta al tratamiento antiviral. Nuestro grupo ha colaborado con otros integrantes del CIBER (Dr. Manuel Romero Gómez, Dr. Manuel de la Mata y Dr. Raúl Andrade) y con los Hospitales de la Princesa de Madrid, Dr. Ricardo Moreno Otero y Clínico de Barcelona, Dr. José Luis Martín Ruiz, (Estudio CROMO). Además la Dra. Ángeles Ruíz Extremera ha publicado con la editorial de la Universidad de Granada el libro titulado: *Pediatría en ciencias de la salud*, ISBN: 9788433854810.



PROGRAMA:  
**Hipertensión Portal  
y Cirrosis**

**G0041**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

Gimenez Martínez, Paula  
Gomez-Hurtado Cubillana, Isabel Ner

#### ADSCRITOS

Bellot García, Pablo  
Carnicer Jáuregui, Fernando  
Francés Guarinos, Rubén  
González Navajas, José Manuel  
Muñoz Ruiz, Carlos  
Palazón Azorín, José María  
Pascual Bartolomé, Sonia  
Zapater Hernández, Pedro

### Investigador Principal Such Ronda, José



#### Contacto:

Hospital General Universitario de Alicante.  
Avda. Pintor Baeza, 12.  
Edificio Gris, 6º Planta

### Principales líneas de investigación

- Consecuencias clínicas de la traslocación bacteriana en la cirrosis.
- Inmunología de la traslocación bacteriana e inflamación en la cirrosis.
- Microbiota intestinal y homeostasis en la cirrosis.
- Inmunofarmacología y hepatotoxicidad en la cirrosis.
- Inflamasoma en cirrosis descompensada

## Publicaciones científicas más relevantes

- SÁNCHEZ E, FRANCÉS R, SORIANO G, MIRELIS B, SANCHO FJ, GONZÁLEZ-NAVAJAS JM. Modulation of inflammatory response in a cirrhotic rat model with induced bacterial peritonitis. PLoS One. 2013;8(3):e59692.
- BELLOT P, WELKER MW, SORIANO G, VON SCHAEWEN M, APPENRODT B, WIEST R. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. J Hepatol. 2013 May;58(5):922-7.
- MORATALLA A, GOMEZ-HURTADO I, SANTACRUZ A, PEIRÓ G, ZAPATER P, GONZÁLEZ-NAVAJAS JM, GIMENEZ P, SUCH J, SANZ Y, FRANCÉS R. Protective effect of Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT7765 against induced bacterial antigen translocation in experimental cirrhosis. LIVER INT. 2013;.
- BELLOT P, FRANCÉS R, SUCH J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. LIVER INT. 2013;:31-9.
- TAPIA-ABELLAN A, RUIZ-ALCARAZ AJ, HERNÁNDEZ-CASELLES T, SUCH J, FRANCÉS R, GARCÍA-PEÑARRUBIA P, MARTÍNEZ-ESPARZA M. Role of MAP kinases and PI3K-Akt on the cytokine inflammatory profile of peritoneal macrophages from the ascites of cirrhotic patients. LIVER INT. 2013;:552-60.

## A destacar

- 7 publicaciones internacionales de 1º cuartil.
- 2 nuevos proyectos nacionales de la AES-ISCI III.
- 1 Comunicación oral en congresos internacionales (premio a la mejor comunicación oral, UEG 2013, Berlín).
- 2 Comunicaciones orales en congresos nacionales (AEEH 2013, Madrid; Congreso nacional de Farmacología 2013, Alicante).
- 2 Comunicaciones póster internacionales (EASL 2013, Amsterdam).
- 3 Comunicaciones póster nacionales (AEEH 2013, Madrid; AEG 2013, Madrid).
- 1 Comunicación oral en congresos autonómicos (premio a la mejor comunicación oral, SVPD 2013, Valencia).



PROGRAMA:

**Inflamación**

**Gastrointestinal y Motilidad**

**G0042**

### Integrantes

#### CONTRATADOS

González Pérez, Raquel  
Rodríguez Cabezas, María Elena

#### ADSCRITOS

Ballester Espigares, Isabel  
Camuesco Pérez, Deseada  
Comalada Vila, Mónica  
Concha López, Angel  
Galvez Peralta, Julio  
Martínez Agustin, Olga  
Olivares Martín, Monica  
Sanchez de Medina López Huertas, Fermín  
Suarez Ortega, María Dolores  
Utrilla Navarro, Pilar  
Xaus Pey, Jordi

### Investigador Principal

Zarzuelo Zurita, Antonio



#### Contacto:

Farmacología. Facultad de Farmacia.  
C/ Cuesta del Hospicio, s/n. Granada.  
Teléfono: (+34) 958 242 086  
E.mail: [zarzuelo@ugr.es](mailto:zarzuelo@ugr.es)  
Website: [www.farmacologiagranada.es](http://www.farmacologiagranada.es)

### Principales líneas de investigación

- Nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente el uso de productos naturales.
- Alteraciones patofisiológicas 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

- GARRIDO-MESA N, ALGIERI F, RODRÍGUEZ NOGALES A, GÁLVEZ J. Functional plasticity of Th17 cells: implications in gastrointestinal tract function. *Int Rev Immunol*. 2013 Oct-Dec;32(5-6):493-510.
- ALGIERI F, ZORRILLA P, RODRÍGUEZ-NOGALES A, GARRIDO-MESA N, BAÑUELOS O, GONZÁLEZ-TEJERO MR. Intestinal anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extracts of *Phlomis purpurea* L. and *Phlomis lychnitis* L. in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis. *J Ethnopharmacol*. 2013 Apr 19;146(3):750-9.
- ROSALES R, ROMERO MR, VAQUERO J, MONTE MJ, REQUENA P, MARTÍNEZ-AUGUSTIN O. FXR-dependent and -independent interaction of glucocorticoids with the regulatory pathways involved in the control of bile acid handling by the liver. *Biochem Pharmacol*. 2013 Mar 15;85(6):829-38.
- DADDAOUA A, MARTÍNEZ-PLATA E, ORTEGA-GONZÁLEZ M, OCÓN B, ARANDA CJ, ZARZUELO A. The nutritional supplement Active Hexose Correlated Compound (AHCC) has direct immunomodulatory actions on intestinal epithelial cells and macrophages involving TLR/MyD88 and NF- $\kappa$ B/MAPK activation. *Food Chem*. 2013 Feb 15;136(3-4):1288-95.
- GARRIDO-MESA N, ZARZUELO A, GÁLVEZ J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol*. 2013 May;169(2):337-52.

## A destacar

Durante este periodo el grupo ha seguido desarrollando distintos proyectos de investigación, tanto con financiación privada, principalmente a través de contratos con la industria farmacéutica, y pública, de la Junta de Andalucía y el Ministerio de Economía y Competitividad. Todos estos proyectos implican una inversión económica cercana al millón de euros. En relación con las publicaciones de esta anualidad, 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 otros grupos de investigación de la red Heracles, lo que ha hecho posible un avance considerable en las investigaciones. Es destacable que la mayoría de las publicaciones están encuadradas en el primer cuartil, incluidas tres revisiones. En relación con las aportaciones científicas, es interesante recalcar los avances que se han llevado a cabo en el conocimiento del papel que las propiedades inmunomoduladoras de los antibióticos y su uso en el tratamiento de la actividad antiinflamatoria intestinal, el continuo descubrimiento de extractos de plantas con actividad antiinflamatoria intestinal, las propiedades beneficiosas de prebióticos y probióticos así como de otros complementos nutricionales y fármacos.



PROGRAMA:  
**Colestasis y Trastornos  
Metabólicos**

**G1069**

### Integrantes

ADSCRITOS

Bosca Gomar, Lisardo  
Casado Pinna, Marta  
Mayoral Moñibas, Rafael

### Investigador Principal

**Martín Sanz, Paloma**



#### Contacto:

Instituto de Investigaciones Biomedicas Alberto Sols.  
C/ Arturo Duperier 4, 28029 Madrid.  
Teléfono: (+34) 91 497 27 46  
E.mail: pmartins@iib.uam.es

### Principales 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.

## A destacar

Durante 2013 nos hemos centrado en el estudio del papel de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) tras daño hepático, bien en situaciones de carcinoma hepatocelular (CHC) o en situaciones de hiperglicemia. En estos casos hemos comprobado que mientras la COX-2 no tiene implicaciones en la progresión de tumores hepáticos, en modelos de diabetes tipo 1 la sobreexpresión de la COX-2 en el hepatocito protege de la apoptosis inducida por la hiperglicemia. Hemos completado el estudio con otros enzimas de la vía de la síntesis y degradación de las prostaglandinas, sugiriendo que la 15-hydroxyprostaglandina dehidrogenasa (15-PGDH) podría funcionar como un supresor de tumores en CHC.

Por otro lado, nuestro grupo también se centra en el estudio del papel del macrófago en la fisiopatología de los principales órganos. En este campo este año hemos puesto de manifiesto que la prostaglandina E2 (PGE2) disminuye la señalización de Ca<sup>2+</sup> dependiente de los receptores de pirimidina (P2Y). Esta inhibición de los receptores P2Y por PGE2 implica la activación de nPKCs y PKD. Esos resultados proporcionan nuevas claves en la comprensión de la resolución de la inflamación que es cuando se acumula PGE2 y otros mediadores anti-inflamatorios y de la resolución. Además, hemos proporcionado evidencias para un nuevo mecanismo por el cual la 15-epi-lipoxina 4 (e-LXA4) contribuye a la resolución de la inflamación, revirtiendo los efectos del LPS sobre canales de potasio voltaje-dependientes Kv y Kir en macrófagos.

Finalmente, hemos caracterizado una nueva variante de la 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa en el hígado fetal que controla la peculiar regulación del metabolismo glucídico en esa etapa del desarrollo.



PROGRAMA:  
**Colestasis y Trastornos  
Metabólicos**

## G00V1

### Integrantes

#### ADSCRITOS

Aizpurua Pérez, Miren Maite  
Alcaraz Ferrer, Enriqueta  
Aluma Trullas, Alba  
Auba Llambrich, Josep  
Auladell Llorens, M<sup>a</sup> Antonia  
Bernad Suarez, Jesús  
Canut Cavero, Santiago  
Casas Curto, José Dario  
Miranda Badia, M<sup>a</sup> Dolores  
Nieto Marquez, Laura  
Pera Blanco, Guillem  
Rodríguez González, Lluís  
Sanchez García, M<sup>a</sup> Carmen  
Tibau Catalan, Albert

### Investigador Principal

**Caballeria Rovira, Llorenç**



#### Contacto:

E.mail: [lcaballeria.bnm.ics@gencat.cat](mailto:lcaballeria.bnm.ics@gencat.cat)

### Principales líneas de investigación

Grupo constituido en el 2006 primero como emergente y desde el 2013 como consolidado por el Instituto de Investigación en la Atención Primaria IDIAP Jordi Gol. Nuestras líneas de trabajo han sido y son el estudio del hígado graso no alcohólico, la detección precoz de enfermedad hepática crónica, detección de virus C oculto, hepatopatía alcohólica y diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática.

## Publicaciones científicas más relevantes

- FABRELLAS N, ALEMANY M, URQUIZU M, BARTRES C, PERA G, JUVÉ E ET AL.. Using transient elastography to detect chronic liver diseases in a primary care nurse consultancy. *Nurs Res.* 2013 Nov-Dec;62(6):450-4.
- CABALLERÍA L, ARTEAGA I, PERA G, RODRÍGUEZ L, ALUMÀ A, AULADELL MA ET AL.. [Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease: a case-control study]. *Med Clin (Barc).* 2013 Sep 21;141(6):233-9.

## A destacar

Segundo año del proyecto FIS PI11/02657. Hemos seguido el reclutamiento y al final del 2013 teníamos 1470 pacientes de los 3460 previstos. Hemos generado dos publicaciones que figuran en el apartado anterior. % miembros del grupo están llevando a cabo el doctorado a través de los proyectos generados por el grupo. También se ha empezado el análisis de los resultados de la Beca Gonçal Calvo concedida durante el 2013.



PROGRAMA:

**Inflamación**

**Gastrointestinal y Motilidad**

## G00V2

### Integrantes

ADSCRITOS

Fernando Fernández Bañares  
Montserrat Forné Bardera  
Antonio Salas Caudevilla  
Merixell Mariné Guillem  
Carme Loras Alastruey  
Mercè Rosinach Ribera  
Anna Carrasco García  
Xavier Andujar Murcia  
Montserrat Aceituno Quintanilla  
Yamile Zabana Abdo

### Investigador Principal

**Esteve Comas, Maria**



#### Contacto:

E.mail: [mestevecomas@telefonica.net](mailto:mestevecomas@telefonica.net)

### Principales líneas de investigación

- **ENFERMEDAD CELIACA:** El grupo se ha convertido en un referente en España en la investigación de la enfermedad celiaca (EC) del adulto. Se están desarrollando actualmente 2 proyectos FIS.
- **COLITIS MICROSCÓPICA Y DIARREA CRÓNICA:** La investigación en España sobre colitis microscópica está liderada por nuestro grupo a través del proyecto ENEIDA dando continuidad al registro iniciado con el proyecto RECOMINA.
- **ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII):** Se desarrollan proyectos sobre fisiopatología, clínicos y terapéuticos. Liderazgo de proyectos ENEIDA (Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes Genéticos y Ambientales). Proyectos en marcha sobre infección oportunista y tratamientos endoscópicos de la enfermedad de Crohn (proyecto FIS del Instituto Carlos III PI13/01226).
- **CANCER DE COLON:** Liderazgo de un proyecto Marató de TV3 2012 dedicada a la predicción de neoplasia colónica avanzada.

## Publicaciones científicas más relevantes

- FERNÁNDEZ-BAÑARES F, DE SOUSA MR, SALAS A, BELTRÁN B, PIQUERAS M, IGLESIAS E. Impact of current smoking on the clinical course of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jun;19(7):1470-6.
- FERNÁNDEZ-BAÑARES F, DE SOUSA MR, SALAS A, BELTRÁN B, PIQUERAS M, IGLESIAS E. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Feb;19(2):411-7.
- CARRASCO A, MAÑE J, SANTAOLALLA R, PEDROSA E, MALLOLAS J, LORÉN V. Comparison of lymphocyte isolation methods for endoscopic biopsy specimens from the colonic mucosa. *J Immunol Methods*. 2013 Mar 29;389(1-2):29-37.
- PANÉS J, LÓPEZ-SANROMÁN A, BERMEJO F, GARCÍA-SÁNCHEZ V, ESTEVE M, TORRES Y. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013 Oct;145(4):766-74.e1.
- JULIÀ A, DOMÈNECH E, RICART E, TORTOSA R, GARCÍA-SÁNCHEZ V, GISBERT JP. A genome-wide association study on a southern European population identifies a new Crohn's disease susceptibility locus at RBX1-EP300. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1440-5.

## A destacar

### ENFERMEDAD CELIACA:

Publicaciones 2013: Monzón H. *World J Gastroenterol* 2013. Se dispone de los siguientes proyectos: "Inmunopatogenesis de la enteritis linfocítica secundaria a enteropatía sensible al gluten: Interés fisiopatológico y diagnóstico" y "Análisis "OMICO" integrado en la enteritis linfocítica secundaria a enteropatía sensible al gluten. Búsqueda de biomarcadores, interés fisiopatológico y diagnóstico" (PI10/00892 y PI13/02499, IP:FFernández- Bañares), "Historia natural de la Enfermedad celíaca. Seguimiento longitudinal a Largo Plazo de la Evolución de los marcadores serológicos de la EC y de la histología en niños de 1 a 4 años de edad" (PI13/00413; IP: M Mariné).

### COLITIS MICROSCÓPICA:

Publicaciones 2013 lideradas por el grupo: Proyecto RECOMINA: Fernández- Bañares F et al. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:1470-6 y Fernández - Bañares F et al. *Inflam Bowel Dis* 2013; 19: 411-7) y ensayos clínicos internacionales Münch A, Fernández-Bañares F, Munck LK. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patient with chronic, active microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:795-8).

### ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII):

Publicaciones 2013 lideradas por el grupo: Carrasco A. *J Immunol Methods*. 2013;389:29-37 y se dispone de los proyectos: "Papel de la interleucina IL -10 en la fisiopatología de la refractariedad a fármacos en la Enfermedad de Crohn. Relación con la apoptosis de linfocitos T y B. (IP:MEsteve, BFU - BFI 2010-19888) y "Estudio comparativo prospectivo multicéntrico aleatorizado del tratamiento endoscópico de la estenosis en la Enfermedad de Crohn: prótesis metálica autoexpandible vs dilatación con Balón " (IP:C Loras, PI13/01226).

Publicaciones colaborativas (proyectos ENEIDA y INNP-BMK-IMID): Nunes T. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 752-60; Panés J. *Gastroenterology* 2013;145:766-74; Mañosa M. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1889-95; Chaparro M. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1404-10; Zabala W. *Pharmacogenomics* 2013;14:631-40; Casanova MJ. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 433-40; Julià A. *Gut*. 2013; 62:1440-5; Cabriada JL. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:127-46.



PROGRAMA:  
**Cáncer Hepático  
y Digestivo**

**G00V4**

### Integrantes

#### ADSCRITOS

Alamo Martínez, José M<sup>a</sup>  
De La Portilla De Juan, Fernando  
Gómez Bravo, Miguel Ángel  
Limón Mirón, M<sup>a</sup> Luisa  
Márquez Galán, José Luis  
Muntane Relat, Jordi  
Pascasio Acevedo, Juan Manuel

### Investigador Principal

**Padillo Ruiz, F. Javier**



#### Contacto:

E.mail: [javierpadilloruiz@gmail.com](mailto:javierpadilloruiz@gmail.com)

Website: <http://www.ibis-sevilla.es/investigacion/oncohematologia-y-genetica/cirugia-oncologica-terapia-celular-y-trasplante-de-organos/francisco-javier-padillo-ruiz.aspx>

### Principales líneas de investigación

- Regulación de la muerte/proliferación celular y su relación con la eficacia terapéutica en el hepatocarcinoma. Papel de los genes de la familia de p53 y del estrés oxidativo/nitrosativo. Dentro de esta área se investiga la alteración de la señal de muerte y proliferación celular durante el tratamiento con Sorafenib y agentes inmunosupresores (Everolimus vs Sirolimus). Se realizarán estudios de seguimiento de pacientes con hepatocarcinoma, así como diversos estudios experimentales in vitro e in vivo con células establecidas de hepatoma. De forma específica, se evaluará el papel de los genes de la familia de p53, del grado de diferenciación tumoral y del estrés oxidativo/nitrosativo en la actividad antitumoral de los tratamientos.
- Caracterización genética y funcional del cáncer pancreático. Estudios clínicos y modelos experimentales. El proyecto investiga la implicación de las vías de señalización dependiente de PTEN/PI3K/AKT/mTOR en el cáncer de páncreas. Se desarrollan modelos experimentales celulares y de implante de células tumorales pancreáticas en ratones desnudos para valorar diversas estrategias terapéuticas

para la regulación de Ras y su papel en la inducción y progresión del cáncer pancreático. Se estudia el efecto de diversos inhibidores de la ruta de señalización en la actividad neoplásica de las células tumorales pancreáticas.

- Regeneración hepática mediante la infusión de células madres en el hígado. Estudios clínicos y modelos experimentales.

La línea de investigación investiga la repercusión funcional de la infusión de células pluripotentes de médula ósea en los pacientes sometidos a resección hepática amplia. Se valorarán los índices clínicos de regeneración tisular, así como la presencia de células madre en hígado y sangre periférica con características de diferenciación hepatocelular.

- Regeneración hepática mediante la infusión de células madres en el hígado. Estudios clínicos y modelos experimentales.

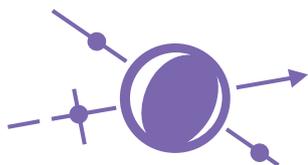
La línea de investigación investiga la repercusión funcional de la infusión de células pluripotentes de médula ósea en los pacientes sometidos a resección hepática amplia. Se valorarán los índices clínicos de regeneración tisular, así como la presencia de células madre en hígado y sangre periférica con características de diferenciación hepatocelular.

## Publicaciones científicas más relevantes

- GONZÁLEZ R, FERRÍN G, AGUILAR-MELERO P, RANCHAL I, LINARES CI, BELLO RI. Targeting hepatoma using nitric oxide donor strategies. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Feb 10;18(5):491-506.
- CASTAÑO D, LAREQUI E, BELZA I, ASTUDILLO AM, MARTÍNEZ-ANSÓ E, BALSINDE J. Cardiotrophin-1 eliminates hepatic steatosis in obese mice by mechanisms involving AMPK activation. *J Hepatol*. 2013 Dec 19;.
- MOBASHER MA, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A, SANTAMARÍA B, RAMOS S, MARTÍN MÁ, GOYA L, RADA P, LETZIG L, JAMES LP, CUADRADO A, MARTÍN-PÉREZ J, SIMPSON KJ, MUNTANÉ J, VALVERDE AM. Protein tyrosine phosphatase 1B modulates GSK3 $\beta$ /Nrf2 and IGFIR signaling pathways in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Cell Death & Disease*. 2013;4:e626.
- VAQUERO J, BRIZ O, HERRAEZ E, MUNTANÉ J, MARIN JJ. Activation of the nuclear receptor FXR enhances hepatocyte chemoprotection and liver tumor chemoresistance against genotoxic compounds. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Oct;1833(10):2212-9.
- VAQUERO J, MONTE MJ, DOMÍNGUEZ M, MUNTANÉ J, MARIN JJ. Differential activation of the human farnesoid X receptor depends on the pattern of expressed isoforms and the bile acid pool composition. *Biochem Pharmacol*. 2013 Oct 1;86(7):926-39.

## A destacar

A lo largo del año 2013 se ha desarrollado un proyecto de investigación para la identificación de la alteración de la señal de muerte y proliferación celular por Sorafenib e inmunosupresores (everolimus vs sirolimus) (CTS-6264, Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo), así como tres proyectos de investigación relacionados con la terapia celular en el contexto de la regeneración hepática en resecciones amplias (CMMO/RH/2009, Instituto de Salud Carlos III; PI-0540/2010, Consejería de Salud), como potenciador de la inmunosupresión en el trasplante hepático (PI-0385/2010; Consejería de Salud) y el tratamiento de fístulas anales de enfermedad de Crohn sin terapia concomitante con fármacos de segunda línea (EC11-450, Instituto de Salud Carlos III). En el año 2013 se han publicado 25 artículos tanto originales como de revisión que comprenden todas las áreas científicas en las que el grupo está involucrado. Asimismo, se han presentado dos patentes "Kit para el cierre definitivo de grandes heridas cutáneas tras cirugía abdominal" (P-06165) y "Effectiveness of nitric oxide to treat differentiated, but not poorly differentiated, liver cancer cells" (FISEVI-13007).



*ciberehd*

Centro de Investigación Biomédica en Red  
Enfermedades Hepáticas y Digestivas



*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)