



MEMORIA
ANUAL
2 0 1 4

ciberehd

*Centro de Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Hepáticas y Digestivas*

Índice

| | |
|---|-----------|
| 1. ORGANIZACIÓN | 3 |
| Carta del Director Científico | 4 |
| Directorio de grupos e instituciones | 6 |
| Estructura organizativa. | 8 |
| Presupuesto | 10 |
| Personal CIBEREHD | 11 |
| Producción Científica | 12 |
| 2. PROGRAMAS CIENTÍFICOS | 17 |
| P1. Hipertensión portal y mecanismos de transición a cirrosis | 18 |
| P2. Hepatitis víricas | 22 |
| P3. Hepatotoxicidad, colestasis y trastornos metabólicos | 25 |
| P4. Inmunología y trasplante de hígado | 27 |
| P5. Oncología hepática y gastrointestinal | 33 |
| P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal. | 36 |
| 3. PROGRAMAS TRANSVERSALES | 39 |
| Programa de Formación | 40 |
| Programa de Comunicación | 41 |
| 3. PLATAFORMAS | 43 |
| Efectos de la Disminución Ponderal sobre la Presión Portal de Pacientes con Cirrosis Hepática Compensada y Sobrepeso/Obesidad | 44 |
| Plataforma Bioinformática | 44 |
| Plataforma CICBiogune | 45 |
| Plataforma CIBERHEP | 45 |
| 5. GRUPOS | 47 |

1. ORGANIZACIÓN





Carta del Director Científico

Dr. Jaume Bosch.
Director Científico.
CIBEREHD

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

CIBEREHD es una de las 8 áreas temáticas de investigación del consorcio público CIBER. Nuestra meta es promover la investigación traslacional de alto nivel a través de la interacción y cooperación de los mejores grupos españoles. En 2014 estaba constituido por 51 grupos (43 grupos regulares, 1 grupo asociado y 7 grupos clínicos vinculados).

Nuestra misión es:

- Ejecución de programas conjuntos de investigación, desarrollo e innovación en enfermedades hepáticas y digestivas, potenciando la interacción y promoviendo sinergias entre los grupos.
- Promover la transferencia a la sociedad de los resultados de investigación, tanto hacia aplicaciones clínicas como a la industria biotecnológica y farmacéutica, y contribuir a la resolución de problemas de atención médica relacionados con las enfermedades hepáticas y digestivas.
- Participar activamente en la investigación en temas prioritarios a nivel nacional y en proyectos de los Programas Marco Europeos de I+D+I.
- Promover la difusión de sus actividades y la formación de investigadores competitivos en el campo de las enfermedades digestivas y hepáticas.

El 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 Subdirector Científico y del resto del Comité de Dirección, que comprende el Gerente, el Coordinador de Formación y los Coordinadores de los Programas de Investigación y Plataformas Tecnológicas. El Comité de Dirección establece el plan de acción cuatrienal, asesorado por el Comité Científico Externo y de acuerdo con el resultado de las evaluaciones anuales de su actividad.

La financiación de CIBEREHD procede principalmente (80%) del ISCIII. Ésta se usa principalmente para cubrir los salarios de investigadores y de personal de apoyo, para adquirir infraestructura científica y sostener programas de investigación, y en menor grado, para formar al personal investigador y para gastos de gestión. Las instituciones consorciadas contribuyen con sus instalaciones, servicios y parte de su personal (investigadores adscritos al CIBEREHD). Asimismo, CIBEREHD autofinancia un porcentaje significativo de su presupuesto a través de proyectos de investigación competitivos, contratos con la industria y de servicio a otras instituciones, y de donaciones.

PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN Y PLATAFORMAS CIENTÍFICO-TECNOLÓGICAS

El CIBEREHD mantiene 6 programas de investigación, cada uno de los cuales se desarrolla a través de varias grandes líneas de investigación.

- P1. Hipertensión portal y mecanismos de transición a cirrosis
- P2. Hepatitis víricas
- P3. Hepatotoxicidad, colestasis y trastornos metabólicos
- P4. Inmunología y trasplante de hígado
- P5. Oncología hepática y gastrointestinal
- P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal.

En todos ellos el CIBEREHD cuenta con líderes de opinión internacionales.

Las Plataformas Tecnológicas incluyen un Biobanco (con dos sedes, en Barcelona y Valencia), Plataforma de Transcriptómica, Proteómica, Silenciamiento Génico y Metabólica (en Vizcaya), Plataforma de Pirosecuenciación, y Plataforma de Bioinformática, Plataforma de Apoyo al Diagnóstico y Orientación Terapéutica en Cáncer Hepático, Bases de datos en Hepatitis B, Hepatitis C y Enfermedades Vasculares Hepáticas (dependientes de la Dirección Científica).

Este año, se publicaron 490 artículos en revistas de primer y segundo cuartil, el 74.8% (367) de los cuales pertenece al primer cuartil y el 44% (216) al primer decil de su especialidad. Estos datos corroboran el aumento continuado de la cantidad y calidad de los resultados científicos del CIBEREHD. Además, en 294 publicaciones, el autor principal o el autor correspondiente pertenecía al CIBEREHD y 385 de estas publicaciones fueron de cooperación nacional y 193 de cooperación internacional. Finalmente, hubo 19 publicaciones en revistas de alto impacto. Entre las actividades de transferencia cabe destacar la publicación de 15 Guías Clínicas, de 9 Ensayos Clínicos, la consecución de 6 proyectos con la industria y la licenciación de 3 patentes.

DIRECTORIO DE GRUPOS E INSTITUCIONES

El CIBEREHD se constituyó el 29 de noviembre 2006, y actualmente forman parte del mismo 51 grupos (43 grupos regulares, 1 grupo asociado y 7 grupos clínicos vinculados) de 30 centros repartidos en 9 Comunidades Autónomas.

Los grupos de investigación del CIBEREHD son:

| Investigador principal | Programa | Institución |
|-----------------------------|-------------------|---|
| Agustín Albillos | Prog. 1 | Universidad de Alcalá de Henares |
| Rocío Álvarez | Vinculado Prog. 2 | Hospital Virgen de La Arrixaca |
| Raul Andrade | Prog. 3 | Fundacion IMABIS |
| Fernando Azpiroz | Prog. 6 | Hospital Valle Hebrón |
| Rafael Bañares | Prog. 1 | Hospital Gregorio Marañón |
| Belén Beltrán | Vinculado Prog. 6 | Hospital La Fe |
| Marina Berenguer | Prog. 4 | Hospital La Fe |
| Jaume Bosch | Prog. 1 | Hospital Clínico y Provincial de Barcelona |
| Jordi Bruix | Prog. 5 | Hospital Clínico y Provincial de Barcelona |
| Luis Bujanda | Prog. 5 | Hospital de Donostia |
| Llorenç Caballeria | Vinculado Prog. 3 | IDIAP Jordi Gol |
| Eduard Cabré | Prog. 6 | Hospital Germans Trias i Pujol |
| José Luis Calleja | Vinculado Prog. 2 | Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda |
| Xavier Calvet | Prog. 6 | Corporación Sanitaria Parc Taulí |
| José V Castell | Prog. 3 | Hospital La Fe |
| Antoni Castells | Prog. 5 | Hospital Clínico y Provincial de Barcelona |
| Joan Genescà | Prog. 1 | Hospital Valle Hebrón |
| Pere Ginés | Prog. 1 | Hospital Clínico y Provincial de Barcelona |
| Pere Clavé | Prog. 6 | Hospital de Mataró |
| Juan V Esplugues | Prog. 6 | Facultad de Medicina Valencia |
| Juan Ignacio Esteban | Prog. 2 | Hospital Valle Hebrón |
| Rafael Esteban | Prog. 2 | Hospital Valle Hebrón |
| Maria Esteve | Vinculado Prog. 6 | Fundació Docència i Recerca Mutua de Terrassa |
| José Carlos Fernández Checa | Prog. 3 | Cons. Sup. de Investigaciones Científicas |
| Xavier Forns | Prog. 2 | Hospital Clínico y Provincial de Barcelona |
| Luisa García Buey | Prog. 2 | Hospital de La Princesa |
| José Juan García Marín | Prog. 5 | Universidad de Salamanca |
| Carmelo García Monzón | Vinculado Prog. 3 | Hospital Sta. Cristina |

| Investigador principal | Programa | Institución |
|--------------------------|-------------------|---|
| Javier García Samaniego | Prog. 2 | Hospital La Paz |
| Jordi Gómez | Prog. 2 | Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra |
| Javier González Gallego | Prog. 3 | Inst. de Biomedicina de León |
| Carlos Guarner | Prog. 1 | Hospital Santa Creu i Sant Pau |
| Francisco Guarner | Prog. 6 | Hospital Valle Hebrón |
| Ángel Lanás | Prog. 6 | Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud |
| Paloma Martín | Asociado Prog. 3 | SCIC-Alberto Sols |
| Manuel de la Mata | Prog. 4 | Hospital Reina Sofía |
| José María Mato | Prog. 3 | CIC BIOGUNE |
| Juan F Medina | Prog. 3 | Fund. Investig. Médica Aplicada |
| Miquel Navasa | Prog. 4 | Hospital Clínico y Provincial de Barcelona |
| Francisco Javier Padillo | Vinculado Prog. 5 | Hospital Virgen del Rocío |
| Julià Panés | Prog. 6 | Hospital Clínico y Provincial de Barcelona |
| Albert Parés | Prog. 3 | Hospital Clínico y Provincial de Barcelona |
| Pascual Parrilla | Prog. 5 | Hospital Virgen de La Arrixaca |
| Marçal Pastor | Prog. 5 | Universidad de Barcelona |
| Javier Pérez-Gisbert | Prog. 6 | Hospital de La Princesa |
| Ramón Planas | Prog. 1 | Hospital Germans Trias i Pujol |
| Manuel Romero | Prog. 2 | Fundación VALME |
| Fco Javier Salmerón | Prog. 2 | FIBAO |
| Fermín Sánchez | Prog. 6 | Universidad de Granada |
| Bruno Sangro | Prog. 5 | Clínica Univ. Navarra |
| José Such | Prog. 1 | Fund. Investig. Hospital General Universitario Alicante |

ESTRUCTURA ORGANIZATIVA

La estructura organizativa se basa en los objetivos estratégicos y los estatutos que rigen al Consorcio. El gobierno y administración de CIBEREHD se compone de los siguientes órganos:

- **Consejo Rector**
- **Comisión Permanente**
- **Director Científico**
- **Consejo Científico Asesor Externo**
- **Comité de Dirección**
- **Oficina Técnica**

CONSEJO RECTOR

Es el máximo órgano del Consorcio y está formado por tres representantes del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), un representante de cada una de nuestras entidades consorciadas, el Director Científico y el Gerente de los CIBER, que actúa como Secretario del Consejo Rector.

El Presidente del Consejo Rector es el Director del Instituto de Salud Carlos III.

COMISIÓN PERMANENTE

Está compuesta por un Presidente que representa al ISCIII, el Gerente de los CIBER que actúa como Secretario, los 8 Directores Científicos de los CIBER y los representantes de las Instituciones.

DIRECTOR CIENTÍFICO

El Director Científico del CIBER es un científico de reconocido prestigio en el área de investigación del CIBER, con experiencia en la realización y gestión de proyectos de investigación. Es designado por el Consejo Rector por un periodo de cuatro años, prorrogables por acuerdo de las partes.

Miembros de la Dirección Científica de CIBEREHD:

- Director Científico: **Jaume Bosch**
- Subdirector Científico: **Jordi Bruix**

CONSEJO CIENTÍFICO ASESOR EXTERNO

Está formado por personalidades relevantes en el ámbito de ciencias de la salud distinguidas por su trayectoria profesional o científica afín a los objetivos del Consorcio. Órgano de asesoramiento científico, que realiza la evaluación anual de la actividad del CIBEREHD y de sus grupos de investigación.

Miembros del Comité Científico Asesor Externo de CIBEREHD:

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

COMITÉ DE DIRECCIÓN

Está formado por el Director Científico, el Coordinador de cada programa de investigación y el Coordinador de Docencia. Asume la responsabilidad de la actuación del CIBER, establece el plan de actuación plurianual científico y el presupuesto.

Miembros del Comité de Dirección:

- Director Científico y Presidente del Comité de Dirección: **Dr. Jaume Bosch**
- Subdirector Científico y Coordinado Programa 5: **Dr. Jordi Bruix**
- Coordinador de Docencia: **Dr. Joan Caballería**
- Coordinador Programa 1: **Dr. Agustín Albillos**
- Coordinador Programa 2: **Dr. Juan I. Esteban**
- Coordinador Programa 3: **Dr. Juan F. Medina**
- Coordinador Programa 4: **Dr. M. Navasa**
- Coordinador Programa 6: **Dr. Julián Panés**
- Coordinador de Transferencia: **Dr. JM. Mato**
- Gerente: **Manuel Sánchez**
- Secretario del Comité de Dirección: **José Antonio Fernández**

OFICINA TÉCNICA ÚNICA

Es la unidad administrativa de coordinación y gestión responsable de garantizar el buen funcionamiento del Consorcio. Durante el ejercicio 2013, la oficina de gestión del CIBEREHD fue reestructurada debido a la Centralización de las Oficinas Técnicas de los CIBERS en una única situada en el ISCiii (Madrid) operativa a partir del 01 de enero 2014.

Su estructura es la siguiente:

- **Gerencia. El Gerente único de los 8 CIBER es Manuel Sánchez**
- **Adjunta a Dirección Científica: Clara Esteva**
- **Departamento Financiero: Laura Ribé**
- **Recursos Económicos y Servicios Generales: Raquel Campo**
- **RRHH y Prevención de Riesgos Laborales: Liber Montaña, Lourdes Granero y Rocío Buendía**
- **Transferencia de Tecnología: Luzma García**

Las personas de contacto para el EHD son las siguientes:

- Proyectos: **Francesc Martí**
- Administración, pedidos, compras y gastos: **Begoña Saenz de Tejada**
- Recursos Humanos: **Liber Montaña**
- Comunicación: **Begoña Navarro**

PRESUPUESTO

| | |
|--|------------------|
| TOTAL GASTOS | 3.835.000 |
| Programas de Investigación | 2.990.000 |
| Presupuesto de los grupos | 2.950.000 |
| Ingresos externos finalistas privados | 40.000 |
| Plataformas Tecnológicas | 170.000 |
| Plataforma CicBiogune | 60.000 |
| Apoyo BioBanco | 5.000 |
| Bioteología Hep. (Bio-informática) | 85.000 |
| Nuevos métodos imagen no invasivos | 0 |
| Plataforma Diagnóstico Cáncer | 20.000 |
| Acciones Estratégicas | 100.000 |
| Programa Apoyo Jóvenes Investigadores | 0 |
| Programa Incorporación investigación | 0 |
| Acciones Estratégicas Programas | 100.000 |
| Convenios | 85.000 |
| Conv. colaboración /soporte investigad | 25.000 |
| Convenios con inst. consorciadas y otr | 60.000 |
| Formación | 60.000 |
| Estancias formativas en el extranjero | 35.000 |
| Estancias formativas en grupos CIBEREHD | 5.000 |
| Programa profesor visitante | 5.000 |
| Participación cursos y reuniones | 15.000 |
| Coordinación y gestión | 430.000 |
| Dirección y Coordinación | 110.000 |
| Coste personal de dirección y coord. c | 45.000 |
| Plataforma informática: web, intranet | 5.000 |
| Memoria cient.y acciones de comunicación | 10.000 |
| Jornadas cient., reuniones y gastos viajes | 50.000 |
| Gastos de gestión | 320.000 |
| Personal oficina técnica | 205.000 |
| Mantenimiento instalaciones | 2.000 |
| Soporte inf. de gestión, gestión conta | 7.000 |
| Asesorías (legal, fiscal, riesgos lab) | 45.000 |
| Auditoría | 2.000 |
| Seguros (resp. civil, accidentes) | 39.000 |
| Material oficina, consumos | 10.000 |
| Gestión de proyectos y patentes | 10.000 |
| TOTAL INGRESOS | 3.833.580 |
| Instituto de Salud Carlos III | 3.653.580 |
| Subvención nominativa | 3.653.580 |
| Otros ingresos | 180.000 |
| Proyectos 2014 | 40.000 |
| Remanentes 2012 | 110.000 |
| Ingresos financieros | 30.000 |

PERSONAL CIBEREHD

Número de empleados durante el ejercicio a 31 de diciembre distinguiendo por categorías y sexos.

| | HOMBRES | | | Total HOMBRES |
|----------------------|------------|-----------------|--------------|---------------|
| | Indefinido | Obra y servicio | Postdoctoral | |
| CIBEREHD | 19 | 8 | 1 | 28 |
| Doctor | 11 | 4 | 1 | 16 |
| Licenciado | 5 | 3 | | 8 |
| Diplomado | | | | |
| Técnico | 3 | 1 | | 4 |
| Total general | 19 | 8 | 1 | 28 |

| | MUJERES | | | Total MUJERES |
|----------------------|------------|-----------------|--------------|---------------|
| | Indefinido | Obra y servicio | Postdoctoral | |
| CIBEREHD | 45 | 40 | 1 | 86 |
| Doctor | 20 | 3 | 1 | 24 |
| Licenciado | 11 | 24 | | 35 |
| Diplomado | 5 | 4 | | 9 |
| Técnico | 9 | 9 | | 18 |
| Total general | 45 | 40 | 1 | 86 |

| | Indefinido | Obra y servicio | Postdoctoral | Total general |
|----------------------|------------|-----------------|--------------|---------------|
| CIBEREHD | 64 | 48 | 2 | 114 |
| Doctor | 31 | 7 | 2 | 40 |
| Licenciado | 16 | 27 | | 43 |
| Diplomado | 5 | 4 | | 9 |
| Técnico | 12 | 10 | | 22 |
| Total general | 64 | 48 | 2 | 114 |

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

La actividad científica del CIBEREHD en el año 2014 ha sido de alta calidad tal como se recoge en la siguientes Tablas.

Número de manuscritos publicados en el 2014 con filiación a nuestro Centro:

| Nº Total Publicaciones | 641 |
|------------------------|-----|
| 1 cuartil | 367 |
| 1 decil | 216 |
| 2 cuartil | 123 |
| 3 cuartil | 41 |

En la siguiente Tabla se detalla el nombre de la revista y el número de manuscritos publicados en revistas de primer cuartil:

| Nombre Revista | Núm | Categoría RevistaJCR | Factor Impacto |
|--|-----|---|----------------|
| Alimentary pharmacology & therapeutics | 16 | PHARMACOLOGY & PHARMACY | 5,4780 |
| American Journal of Gastroenterology | 1 | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY | 9,2130 |
| American Journal of Pathology | 2 | PATHOLOGY | 4,6020 |
| American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology | 2 | PHYSIOLOGY | 3,7370 |
| American Journal of Transplantation | 4 | SURGERY | 6,1900 |
| Analyst | 1 | CHEMISTRY, ANALYTICAL | 3,9060 |
| Analytical and Bioanalytical Chemistry | 1 | CHEMISTRY, ANALYTICAL | 3,5780 |
| Annals of Surgery | 2 | SURGERY | 7,1880 |
| Antimicrobial Agents and Chemotherapy | 2 | MICROBIOLOGY | 4,4510 |
| Antioxidants & redox signaling | 2 | BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY | 7,6670 |
| Archives of Toxicology | 2 | TOXICOLOGY | 5,0780 |
| Bioinformatics | 1 | MATHEMATICAL & COMPUTATIONAL BIOLOGY | 4,6210 |
| Biosensors and Bioelectronics | 1 | BIOTECHNOLOGY & APPLIED MICROBIOLOGY | 6,4510 |
| BJU International | 2 | UROLOGY & NEPHROLOGY | 3,1300 |
| BMC bioinformatics | 1 | MATHEMATICAL & COMPUTATIONAL BIOLOGY | 2,6720 |
| BMC Genomics | 1 | BIOTECHNOLOGY & APPLIED MICROBIOLOGY | 4,0410 |
| BMC medicine | 1 | MEDICINE, GENERAL & INTERNAL | 7,2760 |
| British Journal of Cancer | 1 | ONCOLOGY | 4,8170 |
| British journal of pharmacology | 3 | PHARMACOLOGY & PHARMACY | 4,9900 |
| British Journal of Surgery | 1 | SURGERY | 5,2100 |
| Cancer Causes and Control | 1 | PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH | 2,9610 |

| | | | |
|---|----|---|---------|
| Cancer Cell | 2 | CELL BIOLOGY | 23,8930 |
| Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention | 1 | PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH | 4,3240 |
| Cancer Letters | 2 | ONCOLOGY | 5,0160 |
| Cancer Research | 1 | ONCOLOGY | 9,2840 |
| Cell Death and Differentiation | 3 | BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY | 8,3850 |
| Cell Reports | 1 | CELL BIOLOGY | 7,2070 |
| Cell Transplantation | 1 | TRANSPLANTATION | 3,5700 |
| Cellular and Molecular Life Sciences | 1 | BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY | 5,8560 |
| Circulation | 1 | CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS | 14,9480 |
| Circulation: Cardiovascular Imaging | 1 | CARDIAC & CARDIOVASC. SYSTEMS | 6,7520 |
| Clinica Chimica Acta | 1 | MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY | 2,7640 |
| Clinical Cancer Research | 2 | ONCOLOGY | 8,1930 |
| Clinical Gastroenterology and Hepatology | 5 | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY | 6,5340 |
| Clinical Infectious Diseases | 2 | IMMUNOLOGY | 9,4160 |
| Clinical Nutrition | 1 | NUTRITION & DIETETICS | 3,9400 |
| Clinical Rehabilitation | 1 | REHABILITATION | 2,1800 |
| Clinical reviews in allergy & immunology | 1 | ALLERGY | 4,7280 |
| Clinical Science | 3 | MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL | 5,6290 |
| Critical care (London, England) | 1 | CRITICAL CARE MEDICINE | 5,0350 |
| Critical Care Medicine | 1 | CRITICAL CARE MEDICINE | 6,1470 |
| Current Medicinal Chemistry | 2 | CHEMISTRY, MEDICINAL | 3,7150 |
| Current Opinion in Gastroenterology | 1 | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY | 3,6640 |
| Current Opinion in Virology | 1 | VIROLOGY | 6,2980 |
| Current Pharmaceutical Design | 3 | PHARMACOLOGY & PHARMACY | 3,2880 |
| Drug Safety | 1 | PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH | 2,6200 |
| Emergencias | 1 | EMERGENCY MEDICINE | 2,5830 |
| Endoscopy | 1 | SURGERY | 5,1960 |
| European Journal of Cancer | 1 | ONCOLOGY | 4,8190 |
| European Journal of Clinical Investigation | 3 | MEDICINE, GENERAL & INTERNAL | 2,8340 |
| European Journal of Immunology | 2 | IMMUNOLOGY | 4,5180 |
| European Journal of Nutrition | 1 | NUTRITION & DIETETICS | 3,8400 |
| Expert Opinion on Investigational Drugs | 1 | PHARMACOLOGY & PHARMACY | 5,4320 |
| FASEB Journal | 1 | BIOLOGY | 5,4800 |
| Food and Chemical Toxicology | 1 | FOOD SCIENCE & TECHNOLOGY | 2,6100 |
| Gastroenterology | 18 | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY | 13,9260 |
| Gut | 22 | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY | 13,3190 |
| Hepatology | 18 | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY | 11,1900 |
| Hippocampus | 1 | NEUROSCIENCES | 4,3020 |
| Human Gene Therapy | 1 | BIOTECHNOLOGY & APPLIED MICROBIOLOGY | 3,6230 |
| Human Genetics | 1 | GENETICS & HEREDITY | 4,5220 |
| Human molecular genetics | 1 | GENETICS & HEREDITY | 6,6770 |
| Hypertension | 1 | PERIPHERAL VASCULAR DISEASE | 7,6320 |

| | | | |
|--|----|--------------------------------------|---------|
| Inflammatory bowel diseases | 5 | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY | 5,4750 |
| International Journal of Cancer | 1 | ONCOLOGY | 5,0070 |
| International journal of cancer. Journal international du cancer | 1 | ONCOLOGY | 5,0070 |
| International journal of cardiology | 1 | CARDIAC & CARDIOVASC. SYSTEMS | 6,1750 |
| International journal of nanomedicine | 1 | PHARMACOLOGY & PHARMACY | 4,1950 |
| Journal of Agricultural and Food Chemistry | 1 | AGRICULTURE, MULTIDISCIPLINARY | 3,1070 |
| Journal of Antimicrobial Chemotherapy | 1 | INFECTIOUS DISEASES | 5,4390 |
| Journal of Biological Chemistry | 2 | BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY | 4,6000 |
| Journal of Biological Chemistry | 1 | BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY | 4,6000 |
| Journal of Bone and Mineral Research | 1 | ENDOCRINOLOGY & METABOLISM | 6,5890 |
| Journal of Cellular Physiology | 1 | PHYSIOLOGY | 3,8740 |
| Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism | 1 | ENDOCRINOLOGY & METABOLISM | 6,3100 |
| Journal of Clinical Investigation | 1 | MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL | 13,7650 |
| Journal of Clinical Microbiology | 1 | MICROBIOLOGY | 4,2320 |
| Journal of Controlled Release | 1 | PHARMACOLOGY & PHARMACY | 7,2610 |
| Journal of Dental Research | 1 | DENTISTRY, ORAL SURGERY & MEDICINE | 4,1440 |
| Journal of Gastroenterology | 3 | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY | 4,0200 |
| Journal of Hepatology | 35 | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY | 10,4010 |
| Journal of Immunology | 1 | IMMUNOLOGY | 5,3620 |
| Journal of Infectious Diseases | 1 | INFECTIOUS DISEASES | 5,7780 |
| Journal of Innate Immunity | 1 | IMMUNOLOGY | 4,5570 |
| Journal of Leukocyte Biology | 1 | HEMATOLOGY | 4,3040 |
| Journal of Molecular Medicine | 1 | GENETICS & HEREDITY | 4,7390 |
| Journal of Nursing Administration | 1 | NURSING | 1,3730 |
| Journal of Pathology | 1 | ONCOLOGY | 7,3300 |
| Journal of Pineal Research | 3 | ENDOCRINOLOGY & METABOLISM | 7,8120 |
| Journal of Proteome Research | 2 | BIOCHEMICAL RESEARCH METHODS | 5,0010 |
| Journal of Proteomics | 1 | BIOCHEMICAL RESEARCH METHODS | 3,9290 |
| Journal of the National Cancer Institute | 1 | ONCOLOGY | 15,1610 |
| Journal of Thrombosis and Haemostasis | 1 | HEMATOLOGY | 5,5500 |
| Journal of Urology | 1 | UROLOGY & NEPHROLOGY | 3,7530 |
| Journal of Virology | 2 | VIROLOGY | 4,6480 |
| Journals of Gerontology - Series A | 1 | GERONTOLOGY | 4,9840 |
| Laboratory Investigation | 1 | PATHOLOGY | 3,8280 |
| Liver International | 17 | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY | 4,4120 |
| Liver Transplantation | 2 | SURGERY | 3,7930 |
| Medicinal Research Reviews | 1 | CHEMISTRY, MEDICINAL | 8,1310 |
| Molecular Cancer Research | 1 | ONCOLOGY | 4,5020 |
| Molecular Cancer Therapeutics | 1 | ONCOLOGY | 6,1070 |
| Molecular Nutrition and Food Research | 3 | FOOD SCIENCE & TECHNOLOGY | 4,9090 |
| Molecular Pharmaceutics | 2 | PHARMACOLOGY & PHARMACY | 4,7870 |
| Molecular Therapy | 1 | BIOTECHNOLOGY & APPLIED MICROBIOLOGY | 6,4250 |
| Mucosal immunology | 2 | IMMUNOLOGY | 7,5370 |

| | | | |
|---|------------|--------------------------------------|-----------------|
| Nature Biotechnology | 2 | BIOTECHNOLOGY & APPLIED MICROBIOLOGY | 39,0800 |
| Nature Cell Biology | 2 | CELL BIOLOGY | 20,0580 |
| Nature communications | 2 | MULTIDISCIPLINARY SCIENCES | 10,7420 |
| Nature Immunology | 1 | IMMUNOLOGY | 24,9730 |
| Nature Medicine | 1 | BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY | 28,0540 |
| Nature Reviews Clinical Oncology | 4 | ONCOLOGY | 15,6960 |
| Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology | 8 | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY | 10,8070 |
| Neurogastroenterology and Motility | 5 | CLINICAL NEUROLOGY | 3,4240 |
| Neuron | 1 | NEUROSCIENCES | 15,9820 |
| New England Journal of Medicine | 4 | MEDICINE, GENERAL & INTERNAL | 54,4200 |
| NMR in Biomedicine | 1 | SPECTROSCOPY | 3,5590 |
| Nucleic Acids Research | 1 | BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY | 8,8080 |
| Oncogene | 2 | BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY | 8,5590 |
| Pharmacological Research | 2 | PHARMACOLOGY & PHARMACY | 3,9760 |
| PLoS Biology | 1 | BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY | 11,7710 |
| PLoS ONE | 30 | MULTIDISCIPLINARY SCIENCES | 3,5340 |
| Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America | 2 | MULTIDISCIPLINARY SCIENCES | 9,8090 |
| RNA Biology | 1 | BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY | 5,3770 |
| RSC Advances | 1 | CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY | 3,7080 |
| Science Translational Medicine | 1 | CELL BIOLOGY | 14,4140 |
| Scientific Reports | 1 | MULTIDISCIPLINARY SCIENCES | 5,0780 |
| Seminars in Cell and Developmental Biology | 1 | DEVELOPMENTAL BIOLOGY | 5,9710 |
| Seminars in liver disease | 6 | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY | 5,1230 |
| Stem Cell Research | 1 | BIOTECHNOLOGY & APPLIED MICROBIOLOGY | 3,9120 |
| Talanta | 1 | CHEMISTRY, ANALYTICAL | 3,5110 |
| The Cochrane database of systematic reviews | 1 | MEDICINE, GENERAL & INTERNAL | 5,9390 |
| The Journal of antimicrobial chemotherapy | 1 | INFECTIOUS DISEASES | 5,4390 |
| The Journal of infectious diseases | 2 | INFECTIOUS DISEASES | 5,7780 |
| The Lancet | 2 | MED, GENERAL & INTERN | 39,2070 |
| Toxicology | 1 | PHARMACOLOGY & PHARMACY | 3,7450 |
| Toxicology and Applied Pharmacology | 1 | TOXICOLOGY | 3,6300 |
| Translational Research | 2 | MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY | 4,0440 |
| Transplant International | 2 | SURGERY | 3,1200 |
| Veterinary Research | 1 | VETERINARY SCIENCES | 3,3830 |
| TOTAL | 367 | | 3073,035 |

DIRECCIÓN Y REALIZACIÓN DE TESIS DOCTORALES

Una producción científica directamente asociada a la formación es la dirección de tesis doctorales por parte de miembros del CIBEREHD, así como la realización de tesis doctorales de componentes del CIBEREHD (contratados y adscritos). En el año 2014 se han dirigido un total de 67 Tesis Doctorales.

2. PROGRAMAS CIENTÍFICOS



PI. HIPERTENSIÓN PORTAL Y MECANISMOS DE TRANSICIÓN A CIRROSIS

El Programa 1 se centra en la investigación en colaboración sobre la patogenia, el diagnóstico y el tratamiento de la cirrosis hepática, la hipertensión portal y sus complicaciones. En particular, la investigación traslacional de cooperación que mantiene el Programa estudia los mecanismos patógenos de la fibrogénesis hepática y la hipertensión portal y busca desarrollar fármacos y estrategias terapéuticas para mejorar la hipertensión portal y sus complicaciones asociadas (varices gastroesofágicas sangrantes, ascitis e insuficiencia renal, infección bacteriana, encefalopatía hepática). La investigación está sistematizada en cinco líneas 1) fibrogénesis hepática, 2) hipertensión portal, 3) ascitis/función renal e insuficiencia hepática, 4) infección y translocación bacteriana, y 5) encefalopatía hepática.

El Programa está formado por ocho grupos, cinco ubicados en Barcelona y conducidos por los Dres. Ginés (Hospital Clínic), Bosch (Hospital Clínic), Genescá (Hospital Valle Hebrón), 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 CIBEREHD es promover la investigación clínica y experimental en colaboración. En este sentido, la dirección de CIBEREHD ha estimulado el desarrollo de proyectos en colaboración entre grupos del Programa 1, así como con grupos en otros programas. 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 CIBEREHD 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 CIBEREHD y se espera que continúe creciendo en los próximos años.

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

| Grupo | Centro | IP | Líneas de investigación |
|--------------|---|---------------------|--|
| CB06/04/0024 | Universidad de Alcalá- Hospital Ramón y Cajal, Madrid | Agustín Albillos | Hipertensión portal Infección/Translocación |
| CB06/04/0020 | Hospital Clínic Barcelona | Pere Ginés | Fibrogénesis Ascitis/función renal/Insuficiencia hepática Infección/Translocación Encefalopatía hepática |
| CB06/04/0082 | Hospital Gregorio Marañón, Madrid | Rafael Bañares | Hipertensión portal Ascitis/función renal/Insuficiencia hepática |
| CB06/04/0026 | Hospital Clínic Barcelona | Jaime Bosch | Hipertensión portal Infección/Translocación |
| CB06/04/0007 | Hospital Valle de Hebrón, Barcelona | Juan Genescá | Ascitis/función renal/Insuficiencia hepática Encefalopatía hepática |

| | | | |
|--------------|--|-------------------|---|
| CB06/04/0030 | Hospital San Pablo, Barcelona | Carlos Guarner | Hipertensión portal Ascitis/función renal Infección/Translocación |
| CB06/04/0033 | Hospital Germans Trias, Badalona | Ramón Planas | Hipertensión portal Ascitis/función renal Infección/Translocación Encefalopatía hepática |
| CB06/04/0041 | Hospital General Universitario, Alicante. | José Such | Ascitis/función renal Infección/Translocación |

Objetivos

- Etiopatogenia de la insuficiencia renal en la cirrosis: dianas terapéuticas
- Relevancia del intestino en el daño hepático e inflamación sistémica en la cirrosis y su modulación terapéutica
- Prevención de la descompensación en la cirrosis: investigación de nuevas opciones de tratamiento
- Dianas moleculares de la disfunción de la microcirculación hepática en la cirrosis

Proyectos clínicos cooperativos en curso en 2014

- 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.
- 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. Año de comienzo: 2012. Hospital/instituciones participantes: H. Clinic, H. Sant Pau. Investigador principal/Coordinador: Pere Ginès, Hospital Clinic, Barcelona.
- Efectos del bloqueo beta-adrenérgico sobre la función cardíaca, la hemodinámica sistémica y esplácnica y la función renal en pacientes cirróticos con ascitis refractaria. Código ALB-BET. instituciones participantes: H. Ramón y Cajal. H. Gregorio Marañón. Investigador principal/Coordinador: Agustín Albillos, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Publicaciones más relevantes en 2014

- MARRONE G, MAESO-DÍAZ R, GARCÍA-CARDENA G, ABRALDES JG, GARCÍA-PAGÁN JC, BOSCH J, GRACIA-SANCHO J. KLF2 exerts antifibrotic and vasoprotective effects in cirrhotic rat livers: behind the molecular mechanisms of statins. *Gut*. 2014 Dec 10. pii: gutjnl-2014-308338. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308338. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25500203.
- BENDTSEN F, D'AMICO G, RUSCH E, DE FRANCHIS R, ANDERSEN PK, LEBREC D, THABUT D, BOSCH J. Effect of recombinant Factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: an individual patient based meta-analysis of two controlled trials. *J Hepatol*. 2014 Aug;61(2):252-9. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.035. PubMed PMID: 24713188.
- MARIÑO Z, MENSA L, CRESPO G, MIQUEL R, BRUGUERA M, PÉREZ-DEL-PULGAR S, BOSCH J, FORNS X, NAVASA M. Early periportal sinusoidal fibrosis is an accurate marker of accelerated HCV recurrence after liver transplantation. *J Hepatol*. 2014 Aug;61(2):270-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.029. PubMed PMID: 24703854.
- COCH L, MEJIAS M, BERZIGOTTI A, GARCIA-PRAS E, GALLEGO J, BOSCH J, MENDEZ R, FERNANDEZ M. Disruption of negative feedback loop between vasohibin-1 and vascular endothelial growth factor decreases portal pressure, angiogenesis, and fibrosis in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):633-47. doi: 10.1002/hep.26995. PubMed PMID: 24390792.
- SIRAMOLPIWAT S, SEJO S, MIQUEL R, BERZIGOTTI A, GARCIA-CRIADO A, DARNELL A, TURON F, HERNANDEZ-GEA V, BOSCH J, GARCIA-PAGÁN JC. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. *Hepatology*. 2014 Jun;59(6):2276-85. doi: 10.1002/hep.26904. PubMed PMID: 24155091.
- REVERTER E, TANDON P, AUGUSTIN S, TURON F, CASU S, BASTIAMPILLAI R, KEOUGH A, LLOP E, GONZÁLEZ A, SEJO S, BERZIGOTTI A, MA M, GENESCA J, BOSCH J, GARCÍA-PAGÁN JC, ABRALDES JG. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):412-19. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.018. PubMed PMID: 24148622.
- JALAN R, FERNANDEZ J, WIEST R, SCHNABL B, MOREAU R, ANGELI P, STADLBAUER V, GUSTOT T, BERNARDI M, CANTON R, ALBILLOS A, LAMMERT F, WILMER A, MOOKERJEE R, VILA J, GARCIA-MARTINEZ R, WENDON J, SUCH J, CORDOBA J, SANYAL A, GARCIA-TSAO G, ARROYO V, BURROUGHS A, GINÈS P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014 Jun;60(6):1310-24. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.024. PubMed PMID: 24530646.
- ANGELI P, RODRÍGUEZ E, PIANO S, ARIZA X, MORANDO F, SOLÀ E, ROMANO A, GARCÍA E, PAVESI M, RISSO A, GERBES A, WILLARS C, BERNARDI M, ARROYO V, GINÈS P; for the CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute kidney injury and acute-on-chronic liver failure classifications in prognosis assessment of patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gut*. 2014 Oct 13. pii: gutjnl-2014-307526. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307526. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25311034.
- JALAN R, SALIBA F, PAVESI M, AMOROS A, MOREAU R, GINÈS P, LEVESQUE E, DURAND F, ANGELI P, CARACENI P, HOPF C, ALESSANDRIA C, RODRIGUEZ E, SOLIS-MUÑOZ P, LALEMAN W, TREBICKA J, ZEUZEM S, GUSTOT T, MOOKERJEE R, ELKRIEF L, SORIANO G, CORDOBA J, MORANDO F, GERBES A, AGARWAL B, SAMUEL D, BERNARDI M, ARROYO V; CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(5):1038-47. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.012. PubMed PMID: 24950482.
- BARRETO R, ELIA C, SOLÀ E, MOREIRA R, ARIZA X, RODRÍGUEZ E, GRAUPERA I, ALFARO I, MORALES-RUIZ M, POCH E, GUEVARA M, FERNÁNDEZ J, JIMÉNEZ W, ARROYO V, GINÈS P. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J Hepatol*. 2014 Jul;61(1):35-42. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.023. PubMed PMID: 24613364.
- ALTAMIRANO J, MIQUEL R, KATOONIZADEH A, ABRALDES JG, DUARTE-ROJO A, LOUVET A, AUGUSTIN S, MOOKERJEE RP, MICHELENA J, SMYRK TC, BUOB D, LETEURTRE E, RINCÓN D, RUIZ P, GARCÍA-PAGÁN JC, GUERRERO-MARQUEZ C, JONES PD, BARRITT AS 4TH, ARROYO V, BRUGUERA M, BAÑARES R, GINÈS P, CABALLERÍA J, ROSKAMS T, NEVENS F, JALAN R, MATHURIN P, SHAH VH, BATALLER R. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic

- hepatitis. *Gastroenterology*. 2014 May;146(5):1231-9.e1-6. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.018. PubMed PMID: 24440674.
- BARRETO R, FAGUNDES C, GUEVARA M, SOLÀ E, PEREIRA G, RODRÍGUEZ E, GRAUPERA I, MARTÍN-LLAHÍ M, ARIZA X, CÁRDENAS A, FERNÁNDEZ J, RODÉS J, ARROYO V, GINÈS P. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1505-13. doi: 10.1002/hep.26687. PubMed PMID: 24037970.
- GÓMEZ-HURTADO I, MORATALLA A, MOYA-PÉREZ Á, PEIRÓ G, ZAPATER P, GONZÁLEZ-NAVAJAS JM, GIMÉNEZ P, SUCH J, SANZ Y, FRANCÉS R. Role of interleukin 10 in norfloxacin prevention of luminal free endotoxin translocation in mice with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014 Oct;61(4):799-808. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.031. PubMed PMID: 24882049.
- ORTIZ S, ZAPATER P, ESTRADA JL, ENRIQUEZ P, REY M, ABAD A, SUCH J, LLUIS F, FRANCÉS R. Bacterial DNA translocation holds increased insulin resistance and systemic inflammatory levels in morbid obese patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jul;99(7):2575-83. doi: 10.1210/jc.2013-4483. PubMed PMID: 24735424.
- FERENCI P, BERNSTEIN D, LALEZARI J, COHEN D, LUO Y, COOPER C, TAM E, MARINHO RT, TSAI N, NYBERG A, BOX TD, YOUNES Z, ENAYATI P, GREEN S, BARUCH Y, BHANDARI BR, CARUNTU FA, SEPE T, CHULANOV V, JANCZEWSKA E, RIZZARDINI G, GERVAIN J, PLANAS R, MORENO C, HASSANEIN T, XIE W, KING M, PODSADECKI T, REDDY KR; PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1983-92. doi: 10.1056/NEJMoa1402338. Epub 2014 May 4. PubMed PMID: 24795200.
- AUGUSTIN S, MILLÁN L, GONZÁLEZ A, MARTELL M, GELABERT A, SEGARRA A, SERRES X, ESTEBAN R, GENESCÀ J. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *J Hepatol*. 2014 Mar;60(3):561-9. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.027. PubMed PMID: 24211744.
- ROBLES-DÍAZ M, LUCENA MI, KAPLOWITZ N, STEPHENS C, MEDINA-CÁLIZ I, GONZÁLEZ-JIMENEZ A, ULZURRUN E, GONZALEZ AF, FERNANDEZ MC, ROMERO-GÓMEZ M, JIMENEZ-PEREZ M, BRUGUERA M, PRIETO M, BESSONE F, HERNANDEZ N, ARRESE M, ANDRADE RJ; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014 Jul;147(1):109-118.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.050. PubMed PMID: 24704526.

P2. HEPATITIS VÍRICAS

Coordinador del Programa:

Dr. Juan Ignacio Esteban Mur

Coordinadores asociados:

Drs. Xavier Forns y Manuel Romero Gómez

El Programa 2 incluye 8 grupos de investigación conducidos por los Drs. Juan Ignacio Esteban (Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona), Rafael Esteban (Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona), Xavier Forns (Hospital Clínic de Barcelona), Javier García-Samaniego (Hospital La Paz-Carlos III. Madrid), Jordi Gómez (CSIC Instituto López 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) además de un grupo clínico vinculado Dr. José Luis Calleja (H. Puerta del Hierro, Madrid). Durante 2014, los grupos del Programa de Hepatitis Viral han incrementado significativamente los proyectos en colaboración respecto a ejercicios anteriores.

- La base de datos del VHB pública llamada CIBERHEP, propiedad de CIBEREHD y abierta a todos los profesionales del Sistema Nacional de Salud que deseen participar en el proyecto coordinada por los Drs. M. Buti y R. Esteban (HUVH) <http://hepatitis.ciberehd.org> / <https://www.ciberehd.org> está completamente activa y ha dado lugar a trabajos presentados en congresos nacionales e internacionales. Como ejemplo, la presentación en el 49th Annual Meeting of the EASL (Poster 1211) :“ Eficacia de tenofovir en pacientes que han recibido tratamiento previo con análogos de nucleo(s)tidos y compararlos con pacientes que no habían sido previamente tratados (Naïve)” en el que se incluyeron 370 pacientes en tratamiento con tenofovir. CIBERHEP cuenta con más de 1149 pacientes (Setiembre 2014), 25 centros participantes de 9 comunidades autónomas (718 han recibido Tenofovir; 384 han recibido Entecavir).
- Se ha desarrollado y patentado un Sistema de SUBTIPADO del VHC de ALTA RESOLUCION basado en secuenciación masiva y Filogenia Molecular, como resultado exitoso de un proyecto financiado por el 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). Durante 2014 y continuación en 2015, esta metodología, que ha tenido impacto en todos los medios de comunicación, se está trasladando a laboratorios de diagnóstico clínico de los Hospitales españoles y está abriendo las puertas a sistemas de Compra Pública Innovadora a nivel autonómico y nacional. Este sistema está patentado a nivel internacional WO2015001068 A1 y dicha patente está participada por el CIBEREHD, Roche y VHIR.
- Se ha consolidado una base de datos del VHC pública “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 600 pacientes (Setiembre 2014).
- Respecto al VHB, se están desarrollando estudios de variabilidad y evolución de la quasispecies mediante secuenciación masiva (UDPS) en el marco de diferentes proyectos de investigación en salud. Se ha avanzado en la puesta a punto de Genotipado del VHB y respuesta al tratamiento antiviral que pueda ser automatizado y trasladado a un laboratorio de diagnóstico clínico; se están estudiado regiones reguladoras del ciclo replicativo y su relación con la gravedad de la enfermedad hepática; así como llevando a cabo análisis de las variantes implicadas en resistencia al tratamiento antiviral y escape al sistema inmune; estudio de las variantes del VHB en la región preS del HBsAg y en el receptor de entrada del VHB y VHD; y existe la necesidad de establecer un modelo de cultivo

celular para estudiar la infectividad de la replicación del VHB y el VHD basado en hepatocitos primarios (Dres. R.Esteban, M.Butí, F.Rodríguez-Frías, J.Muntané, J.I.Esteban).

- 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. En este sentido se está llevando a cabo un estudio epidemiológico en pacientes homosexuales VIH+VHC+ por secuenciación masiva (Dres.X. Forns, S. Pérez del Pulgar, J. Quer, J. Gregori, J.I.Esteban, J. Mallolas, M. Laguno, M. Martínez-Rebollar).
- Se ha ampliado la colaboración en estudios sobre trasplante de hígado en pacientes con infección por VHC, y en concreto en un estudio de Superinfección VHC después de un Trasplante de Hígado VHC + por UDPS; y en otro estudio de la dinámica de quasiespecies del VHC en el trasplante hepático por UDPS en Colestásicos (Dres.X. Forns, S. Pérez del Pulgar, M. Gambato, J. Quer, J. Gregori, J.I. Esteban), así como en estudios de Variabilidad de la Quasispecies y progresión del daño hepático en pacientes tratados con everolimus (Dres. I.Bilbao, Ll.Castells, F. Rodríguez-Frías, I.Campos-Varela, J. Quer, J. Gregori, J.I. Esteban).
- Se han desarrollado protocolos antivirales basados en mutagénesis letal: terapias secuenciales inhibidor-mutágeno contra las infecciones por VHC (Dres.E. Domingo, C.Perales, Dr.Manolo Leal (HIV), J.I.Esteban, J.Quer, J.Gregori).
- Se ha publicado un trabajo en colaboración sobre el uso de Ribavirina en monoterapia (Dres. J. Salmerón, P. Muñoz-Rueda, R. Quiles-Pérez, J. Quer, J.I. Esteban)
- Se ha puesto a punto y se está validando la detección de la mutación de resistencia Q80K del VHC clave para determinar el uso de Simeprevir en pacientes con infección crónica por VHC.
- También se ha conseguido usar 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. Forns), y la investigación del efecto de fármacos antivirales de acción directa sobre la dinámica de quasiespecies del VHC (Dres. J. Gómez y E. Domingo). En este sentido, se está investigando la respuesta del VHC frente a antivirales de acción directa tales como Sofosbuvir sobre el clon genómico.
- 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) con el uso de controles internos propios que han abierto el campo a colaboraciones con grupos europeos (Dr. F.Rodríguez-Frías).
- Los 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. Se ha conseguido validar el gen FDFT1 asociado a la progresión de de la fibrosis hepática en una cohorte de pacientes VHC y NASH. (Dres. M.Romero-Gómez y JA del Campo, liderando el trabajo donde se han implicados 8 hospitales españoles)
- 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 avanzado en la colaboración para el estudio de transmisión vertical del VHC madre-hijo (Dres. J.Salmeron y A.Ruíz-Extremera).

- 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 y su implicación en la progresión de la fibrosis y el desarrollo de hepatocarcinoma (Dres. J. García-Samaniego, E. Domingo).
- Se ha caracterizado nuevos inhibidores anti-VHC (quercetina, etc.) y el papel de diferentes receptores en la entrada del VHC al hepatocito como clatrina, y apolipoproteínas b y e en la transmisión célula a célula del VHC (Dres. L.C.García-Buey, P.Majano, M^a Ángeles Muñoz Fernández (CIBERBBN), X.Forns, S.Perez del Pulgar).
- Se ha desarrollado estudios sobre el efecto de compuestos de extractos naturales sobre la inhibición de la actividad NS3 in vitro, así como estudios GWAS en pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores de NS3 (Dres. M.Romero-Gómez, JA del Campo liderando a un grupo de 8 hospitales)
- Se ha avanzado en el desarrollo de nuevas técnicas de tratamiento del VHC como el caso de Síntesis de Aptámeros específicos contra core del VHC (Dr. C.Briones, J. García-Samaniego, A.Madejón)
- Otro grupo de estudios colaborativos, tiene que ver con la búsqueda de biomarcadores no invasivos de pronóstico, progresión y respuesta al tratamiento de las Hepatitis Crónicas B y C (Dres. –L.C.García-Buey, P.Majano, J.García-Samaniego, A.Madejón, J.Salmeron, F.Abad-Santos, A.M.Aransay (CicBioGUNE (Bilbao).
- Un ejemplo de la estrecha colaboración entre grupos del Programa 2, es la publicación del trabajo en que se demuestra de que el fitness o capacidad replicativa del VHC es un determinante de la respuesta al tratamiento (Dres. E. Domingo, C.Perales, J.I.Esteban, J.Quer, J.Gregori).
- La mayoría de los grupos han participado y están participando activamente en ensayos clínicos multicéntricos con nuevas combinaciones de antivirales de acción directa contra el VHC
- Finalmente, destacar que, con el uso de nuevas tecnologías tales como GWAS, secuenciación masiva usando la plataforma 454/Roche y biosensores de ARN estructural usando micromatrices, han permitido incrementar el número de publicaciones en peer-review journals en colaboración y abrir nuevas líneas de investigación colaborativas.

Como resúmen, la actividad en colaboración desarrollada durante 2014 en el Programa 2 del CIBEREHD ha permitido aumentado la capacidad de investigación competitiva de nuestra red y ha abierto nuevas puertas de financiación que van a concretarse en los próximos años.

P3. HEPATOTOXICIDAD, COLESTASIS Y TRASTORNOS METABÓLICOS

Coordinador del Programa:

Dr. Juan F. Medina

Coordinadores asociados:

Drs. Albert Parés y José Carlos Fernández-Checa

Descripción

El Programa 3 incluye diez grupos, cuyas actividades de investigación están relacionadas principalmente con colestasis, y con trastornos metabólicos y de hepatotoxicidad. Los grupos dirigidos por el Dr. Albert Parés, el Dr. Llorenç Caballería y el Dr. Juan F. Medina se centran en estudios clínicos, epidemiológicos y básicos de las enfermedades colestásicas tales como la cirrosis biliar primaria y otras colestasis crónicas. En cuanto a los aspectos básicos se refiere, destaca el estudio de las alteraciones en el transporte de diversos componentes de la bilis, así como en la etiopatogenia de la osteopenia asociada a los síndromes colestásicos. Los otros siete grupos del Programa desarrollan su investigación en relación con los trastornos metabólicos y, más específicamente, el estudio de esteatohepatitis y toxicidad hepática. Por tanto, estos grupos realizan estudios relacionados con los mecanismos del estrés oxidativo y la apoptosis en los hepatocitos así como el papel de las citocinas y las adipocitocinas en trastornos hepáticos infecciosos, toxicológicos y metabólicos. 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 viene concediendo un número importante de proyectos competitivos y que llevan a cabo múltiples colaboraciones con otros grupos. En este sentido cabe destacar la concesión del Proyecto INTERCIBER Understanding obesity (Ob), metabolic syndrome (MetS), type 2 diabetes (T2DM) and fatty liver disease (FL): a multidisciplinary approach, que liderado por el CIBEREHD (particularmente los Dres. José M. Mato y M^a Luz Martínez-Chantar) cuenta también con la activa participación de otros tres CIBERs, en sus Áreas temáticas de Obesidad y Nutrición (Ciberobn), de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Ciberdem) y de Salud Mental (Cibersam). Asimismo, 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 dirigidos por el Dr. José V. Castell y el Dr. Raúl Andrade colaboran estrechamente entre sí y con los grupos anteriores en la investigación de los diferentes mecanismos moleculares que producen hepatotoxicidad.

Proyectos del Programa y Colaboraciones

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

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

FUCHO R, MARTÍNEZ L, BAULIES A, TORRES S, TARRATS N, FERNANDEZ A, RIBAS V, ASTUDILLO AM, BALSINDE J, GARCIA-ROVÉS P, ELENA M, BERGHEIM I, LOTERSZTAIN S, TRAUTWEIN C, APPELQVIST H, PATON AW, PATON JC, CZAJA MJ, KAPLOWITZ N, FERNANDEZ-CHECA JC, GARCÍA-RUIZ C. ASMase regulates autophagy and lysosomal membrane permeabilization and its inhibition prevents early stage non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2014;61:1126-1134. (IF 2013: 10.401)

AFFÒ S, MORALES-IBANEZ O, RODRIGO-TORRES D, ALTAMIRANO J, BLAYA D, DAPITO DH, MILLÁN C, COLL M, CAVIGLIA JM, ARROYO V, CABALLERÍA J, SCHWABE RF, GINÉS P, BATALLER R, SANCHO-BRU P. CCL20 mediates lipopolysaccharide

induced liver injury and is a potential driver of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis. *Gut* 2014;63:1782-92. (IF 2013: 13.319)

RODRÍGUEZ-ORTIGOSA CM, CELAY J, OLIVAS I, JUANARENA N, ARCELUS S, URIARTE I, MARÍN JJ, ÁVILA MA, MEDINA JF, PRIETO J. A GAPDH-mediated trans-nitrosylation pathway is required for feedback inhibition of bile salt synthesis in rat liver. *Gastroenterology* 2014;147:1084-1093. (IF 2013: 13.926)

Las redes internacionales siguen siendo relevantes en el Programa 3. Por ejemplo:

ROBLES-DIAZ M, LUCENA MI, KAPLOWITZ N, STEPHENS C, MEDINA-CÁLIZ I, GONZÁLEZ-JIMENEZ A, ULZURRUN E, GONZALEZ AF, FERNANDEZ MC, ROMERO-GÓMEZ M, JIMENEZ-PEREZ M, BRUGUERA M, PRIETO M, BESSONE F, HERNANDEZ N, ARRESE M, ANDRADE RJ; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014;147:109-118. (IF 2013: 13.926)

ALTAMIRANO J, MIQUEL R, KATOONIZADEH A, ABRALDES JG, DUARTE-ROJO A, LOUVET A, AUGUSTIN S, MOOKERJEE RP, MICHELENA J, SMYRK TC, BUOB D, LETEURTRE E, RINCÓN D, RUIZ P, GARCÍA-PAGÁN JC, GUERRERO-MARQUEZ C, JONES PD, BARRITT AS 4TH, ARROYO V, BRUGUERA M, BAÑARES R, GINÉS P, CABALLERÍA J, ROSKAMS T, NEVENS F, JALAN R, MATHURIN P, SHAH VH, BATALLER R. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014;146:1231-1239. (IF 2013: 13.926)

GARCÍA-RODRÍGUEZ JL, BARBIER-TORRES L, FERNÁNDEZ-ÁLVAREZ S, GUTIÉRREZ-DE JUAN V, MONTE MJ, HALILBASIC E, HERRANZ D, ÁLVAREZ L, ASPICHUETA P, MARÍN JJ, TRAUNER M, MATO JM, SERRANO M, BERAZA N, MARTÍNEZ-CHANTAR ML. SIRT1 controls liver regeneration by regulating bile acid metabolism through farnesoid X receptor and mammalian target of rapamycin signalling. *Hepatology* 2014;59:1972-1983. (IF 2013: 11.190)

LAMMERS WJ, VAN BUUREN HR, HIRSCHFIELD GM, JANSSEN HL, INVERNIZZI P, MASON AL, PONSIOEN CY, FLOREANI A, CORPECHOT C, MAYO MJ, BATTEZZATI PM, PARÉS A, NEVENS F, BURROUGHS AK, KOWDLEY KV, TRIVEDI PJ, KUMAGI T, CHEUNG A, LEO A, IMAM MH, BOONSTRA K, CAZZAGON N, FRANCESCHET I, POUPON R, CABALLERIA L, PIERI G, KANWAR PS, LINDOR KD, HANSEN BE; Global PBC Study Group. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014;147:1338-1349. (IF 2013: 13.926)

P4. INMUNOLOGÍA Y TRASPLANTE DE HÍGADO

Coordinador:

Miquel Navasa

Coordinador adjunto:

Marina Berenguer

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, c) la detección y manejo adecuados de las complicaciones de los inmunosupresores, d) influencia de la inmunosupresión en la recurrencia del hepatocarcinoma y e) marcadores no invasivos de rechazo. Es por ello que una parte de los objetivos de este grupo se centran en la identificación y validación clínica de un panel de biomarcadores predictivos del riesgo de rechazo, evolución clínica del injerto y respuesta personal al tratamiento inmunosupresor. La implementación en clínica de estos biomarcadores permitiría estratificar a los pacientes según riesgo de rechazo y mejorar la elección del tratamiento inmunosupresor así como la identificación de pacientes candidatos a minimización sin que ello conlleve un riesgo de reactivación de la respuesta efectora del sistema inmunológico (riesgo de rechazo en la etapa de mantenimiento).

Recidiva de la enfermedad pre-trasplante, especialmente la hepatitis C, los estudios realizados por los integrantes del programa han permitido definir la progresión de la fibrosis hepática en los pacientes trasplantados. Tras la comercialización de nuevos y potentes agentes virales, los mecanismos de lesión hepática han perdido su interés en estos pacientes. Sin embargo, el estudio de la reversibilidad de la fibrosis y de los mecanismos asociados, tiene interés tanto en los pacientes trasplantados (sería importante tratar antes de lesiones irreversible) como en los pacientes en lista de espera de trasplante (si la lesión es reversible, el trasplante no es necesario). Por ello, el Programa 4, también se ocupa de la investigación de este problema.

Complicaciones del tratamiento inmunosupresor. La diabetes mellitus post-trasplante hepático se asocia con peores resultados, habiéndose descrito una mayor tasa de infecciones, rechazo y mortalidad. Otras complicaciones como la aparición de neoplasias o el incremento del riesgo cardiovascular son importantes limitantes de la supervivencia de los trasplantados hepáticos. Este programa incluye el estudio de estas complicaciones en sus proyectos de trabajo.

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.

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.

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. Forn) y con el Grupo de Hipertensión Portal (Dr. J. Bosch), así como con grupos internacionales.

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 |

A continuación se exponen los proyectos del Programa:

Proyecto 1

Título del proyecto:

TOLERANCIA OPERACIONAL Y RETIRADA DE MEDICACIÓN INMUNOSUPRESORA EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO.

Grupo líder: **M. Navasa**

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

GRUPOS COLABORADORES:

Grupos del CIBEREHD: **Berenguer, De la Mata, Forn, 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.

Se han obtenido importantes resultados que se han ido referenciando en las sucesivas memorias. El trabajo realizado en 2014 explora la relación entre la infección crónica por el VHC y el desarrollo de tolerancia inmunológica.

BOHNE F, LONDOÑO MC, BENÍTEZ C, MIQUEL R, MARTÍNEZ-LLODELLA M, RUSSO C, ORTIZ C, BONACCORSI-RIANI E, BRANDER C, BAUER T, PROTZER U, JAECKEL E, TAUBERT R, FORNS X, NAVASA M, BERENGUER M, RIMOLA A, LOZANO JJ, SÁNCHEZ-FUEYO A. HCV-induced immune responses influence the development of operational tolerance after liver transplantation in humans. *Sci Transl Med.* 2014 Jun 25;6(242):

Proyecto 2

Título del proyecto:

TRASPLANTE HEPÁTICO E INMUNOSUPRESIÓN.

Grupo líder: **M. de la Mata**

Investigador principal: **M. de la Mata,**

Co-Investigador: **Manuel Rodríguez Perálvarez**

OBJETIVOS:

El objetivo principal de esta línea es mejorar las expectativas de supervivencia y calidad de vida de los pacientes sometidos a trasplante hepático ya que, al ser éste un recurso limitado y muy preciado, se debe optimizar al máximo su rendimiento.

- **Validación del REJECT test, un método no invasivo para el diagnóstico de rechazo agudo en el trasplante hepático.**

Investigador principal: M. de la Mata,

Co-Investigador: M. Rodríguez Perálvarez

Grupos colaboradores: M. Berenguer. M.Navasa

- Coordinación de un proyecto en el seno del CIBEREHD para validar un modelo predictivo de rechazo celular agudo denominado REJECTEST basado en datos clínicos y analíticos rutinarios. Este modelo ha sido recientemente desarrollado por el grupo dirigido por el Dr. Manuel de la Mata en colaboración con el Hospital Royal Free de Reino Unido y el Hospital de Padua (Italia) (Rodríguez-Perálvarez et al. Transplant Int 2015. En prensa)

PROYECTOS COOPERATIVOS:

- **Modelo de asignación donante-receptor en trasplante hepático.**

Grupo líder: De la Mata M, Briceño J.

Grupos CIBEREHD: Berenguer, Forns, Bañares, Albillos, Navasa

Otros grupos: 7 centros nacionales e internacionales.

Este proyecto cooperativo se ha plasmado en el siguiente artículo, que propone el uso de redes de inteligencia artificial para un adecuado emparejamiento donante-receptor:

BRICEÑO J, CRUZ-RAMÍREZ M, PRIETO M, NAVASA M, ORTIZ DE URBINA J, ORTI R, GÓMEZ-BRAVO MÁ, OTERO A, VARO E, TOMÉ S, CLEMENTE G, BAÑARES R, BÁRCENA R, CUERVAS-MONS V, SOLÓRZANO G, VINAIXA C, RUBÍN A, COLMENERO J, VALDIVIESO A, CIRIA R, HERVÁS-MARTÍNEZ C, DE LA MATA M. Use of artificial intelligence as an innovative donor-recipient matching model for liver transplantation: results from a multicenter Spanish study. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(5):1020-8.

ESTUDIOS COOPERATIVOS

Trasplante hepático y VHC.

Diferentes estudios liderados por M. Berenguer y X.Forns (colaboración) han significado importantes hitos en la definición de la recurrencia de la hepatitis C en el trasplante hepático:

BLE, MICHEL; AGUILERA, VICTORIA; RUBIN, ÁNGEL; GARCIA-ELIZ, MARIA; VINAIXA, CARMEN; PRIETO, MARTIN; BERENGUER, MARINA. *Liver Transplantation*, 2014 Jan;20(1): 25-34. Improved Renal Function in Liver Transplant Recipients Treated for Hepatitis C Virus With a Sustained Virological Response and Mild Chronic Kidney Disease. En este estudio se analizó el posible impacto de la erradicación del VHC en una de las manifestaciones extrahepáticas del VHC, la disfunción renal, en pacientes trasplantados

hepáticos, comprobando que estas complicaciones mejoran con la eliminación del VHC, pero solamente si el daño renal no está muy avanzado.

LARA J, LÓPEZ-LABRADOR F, GONZÁLEZ-CANDELAS F, BERENQUER M, KHUDYAKOV YE. Computational models of liver fibrosis progression for hepatitis C virus chronic infection. BMC Bioinformatics. 2014;15 Suppl 8:S5.

Este trabajo es un estudio colaborativo con el Ciber de epidemiología y salud pública, y con el Center Disease Control en Estados Unidos.

PEÑA-MORAL JM, PONS JA, TOME S, GUDE F, MIRAS M, BERMEJO J, RAMIREZ P, BERENQUER M, VARO E, FORTEZA J, PARRILLA P. Acute cellular rejection versus recurrent hepatitis C after liver transplantation: Clinical and pathological features driving a rational diagnostic approach. Hepatol Res. 2015 Apr;45(4):423-31

Estudio colaborativo con el grupo de Virgen la Arrixaca, Murcia, en el que se validó un algoritmo de diagnóstico del rechazo en pacientes con hepatitis C recurrente basado en hallazgos histológicos específicos.

FERNÁNDEZ-CARRILLO C, COTO-LLERENA M, GONZÁLEZ P, CRESPO G, MENSA L, CARO-PÉREZ N, GAMBATO M, NAVASA M, FORNS X, PÉREZ-DEL-PULGAR S. IFNL4 polymorphism predicts response to hepatitis C treatment after liver transplantation. J Clin Virol. 2014 Oct;61(2):282-5.

MARIÑO Z, MENSA L, CRESPO G, MIQUEL R, BRUGUERA M, PÉREZ-DEL-PULGAR S, BOSCH J, FORNS X, NAVASA M. Early periportal sinusoidal fibrosis is an accurate marker of accelerated HCV recurrence after liver transplantation. J Hepatol. 2014 Aug;61(2):270-7.

CRESPO G, LENS S, GAMBATO M, CARRIÓN JA, MARIÑO Z, LONDOÑO MC, MIQUEL R, BOSCH J, NAVASA M, FORNS X. Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. Am J Transplant. 2014 Feb;14(2):375-83

Proyecto 3

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). Este estudio ha finalizado. En el 2014 se ha publicado el resultado de un estudio multicéntrico en el que analiza el valor predictivo de IFN- γ , IL-17 and IL-2 en el diagnóstico de rechazo agudo hepático y renal.

MILLÁN O, RAFAEL-VALDIVIA L, SAN SEGUNDO D, BOIX F, CASTRO-PANETE MJ, LÓPEZ-HOYOS M, MURO M, VALERO-HERVÁS D, RIMOLA A, NAVASA M, MUÑOZ P, MIRAS M, ANDRÉS A, GUIRADO L, PASCUAL J, BRUNET M. Should IFN- γ , IL-17 and IL-2 be considered predictive biomarkers of acute rejection in liver and kidney transplant? Results of a multicentric study. Clin Immunol. 2014 Oct;154(2):141-54.

Proyecto 4

Titulo del proyecto:

CONTROL TERAPÉUTICO DE LA DIABETES EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO

Grupo líder: **M. Berenguer**

Investigador principal: **M. Berenguer**

GRUPOS COLABORADORES:

Grupos del CIBEREHD: **De la Mata.**

Grupos nacionales ajenos al CIBEREHD: **T. Serrano** (Zaragoza), **Jl Herrero** (Pamplona)

La diabetes mellitus post-trasplante hepático se asocia con peores resultados, habiéndose descrito una mayor tasa de infecciones, rechazo y mortalidad. Hasta la fecha no se ha analizado con detalle la cumplimentación terapéutica de la diabetes en este tipo de pacientes.

OBJETIVO:

Describir el grado de control y cuidado de la diabetes en el paciente trasplantado hepático.

Se ha efectuado un estudio prospectivo, transversal y multicéntrico. Se analiza la prevalencia y factores asociados con DM en 266 receptores de trasplante hepático vistos en consultas externas de Hepatología de 4 centros en 2013. El resto de parámetros analizados son indicativos del grado de seguimiento del tratamiento de la diabetes según estándares internacionales.

RESULTADOS:

La prevalencia de diabetes mellitus fue del 50% (n=134). No se objetivaron diferencias en la tasa de las siguientes complicaciones entre los pacientes con diabetes y los no-diabéticos (n=132): hipertensión arterial (63%vs 56%), insuficiencia renal crónica (14%vs18%). Por el contrario, tanto la hiperlipemia (47% DM vs 23% no-DM, $p<0.01$) como la enfermedad cardiovascular (20%vs 8%, $p=0.03$) se detectaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con diabetes. Un 69% tenía sobrepeso/obesidad (obesidad abdominal del 85%). En relación al seguimiento y grado de cumplimentación de la diabetes, se objetivó que hasta en un tercio de los pacientes trasplantados (36%), nunca se les había realizado un cribado para descartar complicaciones relacionadas con la diabetes. Por otra parte, los niveles de hemoglobina glicada mostraban un control inadecuado en un 33% de casos. La mitad de los pacientes (53%) requerían insulina para el tratamiento de la diabetes. Un porcentaje reducido de pacientes practicaba ejercicio moderado (34%) mientras que la mayoría seguía una vida sedentaria o de ejercicio muy suave (20% y 46%, respectivamente). Si bien un 63% seguía una dieta diabética, un 37% confesaba no llevar ningún control dietético. Menos de la mitad habían recibido educación diabetológica (37%).

CONCLUSIONES:

- La prevalencia de diabetes y de las típicas comorbilidades asociadas son elevadas en receptores de trasplante hepático;
- El control de la diabetes es insuficiente en este contexto con escaso control de los factores de riesgo, cribado inadecuado de las complicaciones de la diabetes y control glicémico pobre;
- El tratamiento se focaliza en fármacos antidiabéticos dejando de lado otros aspectos con la dieta o el ejercicio;
- El papel del equipo de trasplante es importante en el seguimiento de la diabetes pero es necesario una aproximación multidisciplinar para un mejor seguimiento y control de la misma.

Proyecto 5

Título del proyecto:

HEPATOCARCINOMA.

Grupo líder: **De la Mata M.**

Investigador principal: **De la Mata M.**

OBJETIVOS:

Esta línea pretende mejorar el pronóstico de pacientes con hepatocarcinoma mediante la identificación de biomarcadores capaces de diagnosticar precozmente la enfermedad, así como racionalizar la utilización de sorafenib en pacientes con enfermedad avanzada, de modo que los pacientes con progresión de la enfermedad a pesar de dicho tratamiento puedan acceder a terapias de segunda línea y mejorar su expectativas de supervivencia.

PROYECTOS ACTIVOS:

- "Importancia de la activación del sistema inmune para eliminar células tumorales circulantes y prevenir la recidiva del hepatocarcinoma tras el trasplante hepático" (FIS PI14/01469). Financiado en convocatoria FIS (IP: Dr. Manuel de la Mata; ColP: Manuel Rodríguez Perálvarez).
- Inhibición de la vía mTOR en pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular y su repercusión en la recidiva de la enfermedad. Financiado en convocatoria FIS y prorrogado (IP: Dr. Manuel de la Mata).

ESTUDIO ACTIVO:

"Estudio fase IV, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado frente a placebo, a evaluar la eficacia y seguridad de Sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado con progresión radiológica" (EC11-185). Financiado por ministerio de Sanidad, Igualdad y servicios sociales (IP: Dr. JL Montero).

Proyecto 6

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,**

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.

El estudio se encuentra de fase de procesamiento de las muestras recogidas.

P5. ONCOLOGÍA HEPÁTICA Y GASTROINTESTINAL

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. B Sangro, CUN)
- 7.- **Oncología gastrointestinal** – Fisiopatología hepatobiliar (L. Bujanda, Hospital de Donostia)
- 8.- **Grupo clínico vinculado** (FJ Padillo, Hospital U. Virgen del Rocío)

La actividad de las distintas líneas de actividad en este programa durante 2014 ha resultado en contribuciones relevantes que han incrementado el conocimiento de los factores de riesgo y los mecanismos oncogénicos, tanto de cáncer de hígado como gastrointestinal. Los estudios han dado lugar a innovaciones diagnósticas y terapéuticas que se han traducido en modificaciones del manejo clínico de los pacientes afectados de estas enfermedades.

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

La contribución más relevante en este campo ha sido describir una anomalía génica que puede determinar el patrón fenotípico hepatocitario o biliar del cáncer hepático.

Mutant IDH inhibits HNF-4 α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer. SAHA SK, PARACHONIAK CA, GHANTA KS, FITAMANT J, ROSS KN, NAJEM MS, GURUMURTHY S, AKBAY EA, SIA D, CORNELLA H, MILTIADOUS O, WALESKY C, DESHPANDE V, ZHU AX, HEZEL AF, YEN KE, STRALEY KS, TRAVINS J, POPOVICI-MULLER J, GLISER C, FERRONE CR, APTE U, LLOVET JM, WONG KK, RAMASWAMY S, BARDEESY N. Nature. 2014 Sep 4;513(7516):110-4.

Simultáneamente, se ha profundizado en el papel del genoma mitocondrial en los procesos de retrocontrol que regulan la expresión de genes nucleares relacionados con la falta de respuesta del cáncer hígado a la terapia farmacológica.

The expression of genes involved in hepatocellular carcinoma chemoresistance is affected by mitochondrial genome depletion. GONZALEZ-SANCHEZ E, MARIN JJ, PEREZ MJ. Molecular Pharmaceutics. 2014; 11(6):1856-68.

Nucleoside transporters and human organic cation transporter 1 determine the cellular handling of DNA-methyltransferase inhibitors. ARIMANY-NARDI C, ERRASTI-MURUGARREN E, MINUESA G, MARTINEZ-PICADO J, GORBOULEV V, KOEPEL H, PASTOR-ANGLADA M. British Journal of Pharmacology (2014) 171(16):3868-80.

En cuanto al estudio de nuevos mecanismos que regulan la función biliar, se ha caracterizado el papel de los receptores purinérgicos de tipo P1 en la finalización de la señal dependiente de ATP que regula el flujo biliar en colangiocitos y su posible implicación en cáncer biliar.

Functional crosstalk between the adenosine transporter CNT3 and purinergic receptors in the biliary epithelia. GODOY V, BANALES JM, MEDINA JF, PASTOR-ANGLADA M. *Journal of Hepatology* (2014) 61(6):1337-43.

En lo que se refiere a los procesos oncogénicos que se asocian a la hepatopatía crónica acompañada de colestasis, se ha caracterizado el papel de los ácidos biliares y su interacción con los macrófagos en el desarrollo de procesos inflamatorios y su capacidad promotora de colangiocarcinoma. Se ha identificado el papel de la proteína de quimiorresistencia BCRP como bomba exportadora de ácidos biliares con un papel importante en la barrera frente a estos compuestos.

Se han dado pasos importantes para el desarrollo de la inmunoterapia del cáncer, llevando a cabo el primer ensayo clínico con inhibidores de checkpoint inmunológicos en este tumor, demostrando en modelos animales las ventajas de la combinación de estas moléculas frente a la monoterapia, y perfeccionando los sistemas de estimulación de la respuesta inmune mediante terapia celular adoptiva.

Short-term intratumoral interleukin-12 expressed from an alphaviral vector is sufficient to induce an efficient antitumoral response against spontaneous hepatocellular carcinomas. RODRIGUEZ-MADOZ JR, ZABALA M, ALFARO M, PRIETO J, KRAMER MG, SMERDOU C. *Hum Gene Ther.* 2014 Feb;25(2):132-43.

SOBREVALS L, MATO-BERCIANO A, URTASUN N, MAZO A, FILLAT C. uPAR-controlled oncolytic adenoviruses eliminate cancer stem cells in human pancreatic tumors. *Stem Cell Research* (2014) 12(1):1-10.

Por último, a nivel clínico, la investigación del CIBEREHD ha desarrollado y validado criterios no invasivos del carcinoma hepatocelular en la población de riesgo. Estos criterios se han recogido en las guías de práctica clínica a nivel mundial y, recientemente, se han incorporado por la Sociedad Americana de Radiología. Se han liderado ensayos tras tratamiento curativo o en adyuvancia a tratamientos locoregionales. Lamentablemente, los ensayos no han alcanzado resultados positivos. Estudios no promovidos por la industria liderados desde el CIBEREHD han establecido conceptos clave, como la asociación de efectos secundarios y mejor eficacia terapéutica, lo que obliga a modificar el diseño de ensayos clínicos en función de este parámetro.

Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. REIG M, TORRES F, RODRIGUEZ-LOPE C, FORNER A, LLARCH N, RIMOLA J, DARNELL A, RÍOS J, AYUSO C, BRUIX J. *J HEPATOL.* 2014 Aug;61(2):318-24.

En el campo de las terapias locoregionales se ha confirmado el perfil de actividad antineoplásica de la radioembolización con microesferas de Ytrio90, se ha perfeccionado el sistema de cálculo de dosis para incrementar la seguridad de la técnica y se ha estudiado por primera vez la respuesta biológica al tratamiento, que permitirá profundizar en sinergias y prevención de complicaciones

Radioembolization of hepatocellular carcinoma activates liver regeneration, induces inflammation and endothelial stress and activates coagulation. FERNANDEZ-ROS N, IÑARRAIRAEGUI M, PARAMO JA, BERASAIN C, ÁVILA MA, CHOPITEA A, VARO N, SAROBE P, BILBAO JI, DOMINGUEZ I, D'AVOLA D, HERRERO JI, QUIROGA J, Sangro B24836705. *Liver Int.* 2014 May 16. doi: 10.1111/liv.12592. [Epub ahead of print] PubMed PMID:

En cáncer colorrectal se ha efectuado una investigación de primer nivel encaminada a establecer la eficacia de campañas de detección precoz, que han contado con el soporte de la AECC y del Ministerio de Sanidad. En este contexto, cabe destacar los estudios de ámbito nacional COLONPREV y EPICOLON, dirigidos a establecer nuevas estrategias para la prevención del cáncer colorrectal en población de riesgo intermedio y alto, respectivamente. El proyecto COLONPREV se articula en base a un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado, que compara la detección inmunológica de sangre oculta en heces, que constituye la aproximación actualmente recomendada en España por el Consejo Interterritorial de Sanidad, y la

colonoscopia. Los resultados en primera ronda demuestran que ambas aproximaciones permiten detectar el mismo número de cánceres, con una menor tasa de complicaciones y una mejor relación de coste-efectividad. El estudio COLONPREV ha dado lugar a múltiples publicaciones que han permitido mejorar la relación coste-eficacia de los planes de detección precoz y estratificar la población en base a los resultados de las exploraciones y su perfil genético en individuos afectados de cáncer familiar hereditario.

El impacto de esta actividad se expone en publicaciones como:

Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. AUGE JM1, PELLISE M2, ESCUDERO JM3, HERNANDEZ C4, ANDREU M5, GRAU J6, BURON A4, LÓPEZ-CERÓN M2, BESSA X5, SERRADESANFERM A6, PIRACÉS M4, MACIÀ F4, GUAYTA R7, FILELLA X3, MOLINA R3, JIMENEZ W3, CASTELLS A2; PROCOLON Group. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):628-636

Association between CASP8 -652 6N del polymorphism (rs3834129) and colorectal cancer risk: results from a multi-centric study. PARDINI B, VERDERIO P, PIZZAMIGLIO S, NICI C, MAIORANA MV, NACCARATI A, VODICKOVA L, VYMETALKOVA V, VENERONI S, DAIDONE MG, RAVAGNANI F, BIANCHI T, BUJANDA L, CARRACEDO A, CASTELLS A, RUIZ-PONTE C, MORREAU H, HOWARTH K, JONES A, CASTELLVÍ-BEL S, LI L, TOMLINSON I, VAN WEZEL T, VODICKA P, RADICE P, PETERLONGO P; EPICOLON Consortium Collaborators. *PLoS One*. 2014 Jan 21;9(1):e85538

Rate of detection of advanced neoplasms in proximal colon by simulated sigmoidoscopy vs fecal immunochemical tests. CASTELLS A, QUINTERO E, ÁLVAREZ C, BUJANDA L, CUBIELLA J, SALAS D, LANAS A, CARBALLO F, MORILLAS JD, HERNÁNDEZ C, JOVER R, HIJONA E, PORTILLO I, ENRÍQUEZ-NAVASCUÉS JM, HERNÁNDEZ V, MARTÍNEZ-TURNES A, MENÉNDEZ-VILLALVA C, GONZÁLEZ-MAO C, SALA T, PONCE M, ANDRÉS M, TERUEL G, PERIS A, SOPEÑA F, GONZÁLEZ-RUBIO F, SEOANE-URGORRI A, GRAU J, SERRADESANFERM A, POZO À, PELLISÉ M, BALAGUER F, ONO A, CRUZADO J, PÉREZ-RIQUELME F, ALONSO-ABREU I, CARRILLO-PALAU M, DE LA VEGA-PRieto M, IGLESIAS R, AMADOR J, BLANCO JM, SASTRE R, FERRÁNDIZ J, GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ MJ, ANDREU M, BESSA X; COLONPREV Study Investigators. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;12(10):1708-16.

A genome-wide association study on copy-number variation identifies a 11q11 loss as a candidate susceptibility variant for colorectal cancer. FERNANDEZ-ROZADILLA C1, CAZIER JB, TOMLINSON I, BREA-FERNÁNDEZ A, LAMAS MJ, BAIGET M, LÓPEZ-FERNÁNDEZ LA, CLOFENT J, BUJANDA L, GONZALEZ D, DE CASTRO L; EPICOLON CONSORTIUM, HEMMINKI K, BESSA X, ANDREU M, JOVER R, XÍCOLA R, LLOR X, MORENO V, CASTELLS A, CASTELLVÍ-BEL S, CARRACEDO A, RUIZ-PONTE C. *Hum Genet*. 2014 May;133(5):525-34

High incidence of large deletions in the PMS2 gene in Spanish Lynch syndrome families. BREA-FERNÁNDEZ AJ1, CAMESELLE-TEIJEIRO JM, ALENDA C, FERNÁNDEZ-ROZADILLA C, CUBIELLA J, CLOFENT J, REÑÉ JM, ANIDO U, MILÁ M, BALAGUER F, CASTELLS A, CASTELLVÍ-BEL S, JOVER R, CARRACEDO A, RUIZ-PONTE C. *Clin Genet*. 2014 Jun;85(6):583-8.

Multiple sporadic colorectal cancers display a unique methylation phenotype. ABULÍ A, BUJANDA L, MUÑOZ J, BUCH S, SCHAFMAYER C, VALERIA MAIORANA M, VENERONI S, VAN WEZEL T, LIU T, WESTERS H, ESTEBAN-JURADO C, OCAÑA T, PIQUÉ JM, ANDREU M, JOVER R, CARRACEDO A, XÍCOLA RM, LLOR X, CASTELLS A; EPICOLON CONSORTIUM, DUNLOP M, HOFSTRA R, LINDBLOM A, WIJNEN J, PETERLONGO P, HAMPE J, RUIZ-PONTE C, CASTELLVÍ-BEL S. *PLoS One*. 2014 Apr 17;9(4):e95022. doi: 10.1371/journal.pone.0095022. eCollection 2014.

P6. INFLAMACIÓN Y MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

El Programa sobre inflamación y motilidad gastrointestinal tiene como objetivo global el desarrollo de proyectos de investigación que incluyen aspectos básicos, traslacionales y de investigación clínica, promoviendo la integración intra- e inter-grupo de ciencias básicas y clínicas.

En el subprograma de enfermedades relacionadas con ácido, se han mantenido las actividades de investigación y formación en torno a factores medioambientales y genéticos relacionados con el aumento de la propensión a hemorragias en el tracto GI en pacientes que toman AINE o agentes antiplaquetarios, así como 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. A estas dos iniciativas se añade una serie de acciones encaminadas a limitar el impacto de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, para ello se han iniciado acciones para facilitar su reconocimiento y la aplicación de las medidas terapéuticas actuales, y por otro para limitar su progresión conociendo mejor los mecanismos involucrados e implementando las medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas a cada situación evolutiva.

El área de neurogastroenterología y motilidad ha desarrollado estudios en colaboración entre diferentes grupos en CIBEREHD y con otros equipos internacionales. Por una parte se han desarrollado proyectos para caracterizar la fisiopatología de la disfagia orofaríngea asociada al envejecimiento y a las enfermedades neurodegenerativas. Se han desarrollado en esta área tres grupos de estudios destinados a: a) estudiar la expresión de receptores de la familia TRP en la orofaringe y laringe humanas; b) caracterizar la farmacodinamia in Vitro de diferentes agonistas de estos receptores, c) evaluación del efecto terapéutico in vivo de diferentes agonistas en pacientes con disfagia. En esta línea de trabajo la caracterización de los receptores TRPV1, TRPA1 y TRPM8 en muestras de orofaringe humana y el desarrollo de un bioensayo con células PAC que expresan estos receptores ha permitido seleccionar agonistas específicos y el desarrollo de dos estudios clínicos en pacientes que han demostrado que es posible mejorar la respuesta motora orofaríngea mediante la adición de la capsaicina o piperina al bolo alimentario, abriendo la posibilidad de un tratamiento farmacológico completamente novedoso de la disfagia neurógena y asociada al envejecimiento. Este avance nos ha permitido también el desarrollo de estudios en los que hemos estimulado la vía aferente al centro de la deglución del tronco cerebral mediante estímulos eléctricos transcutáneos o intrafaríngeos e iniciado el estudio de los mecanismos de activación cerebral cortical mediante electroencefalografía multicanal. Estos estudios se realizan en el marco de un ensayo clínico de dos años de duración cuyo objetivo es seleccionar el tratamiento más efectivo para la disfagia orofaríngea que presentan alrededor del 50% de los pacientes que han sufrido un ictus y evitar así sus graves complicaciones como la malnutrición y la neumonía aspirativa.

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, se ha completado durante el 2014 el estudio en fase 1 en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria a inmunosupresores y fármacos anti-TNF, presentándose estos resultados en los congresos que se van desarrollando a lo largo de 2015.

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 había conducido al descubrimiento de un nuevo locus de susceptibilidad para la enfermedad de Crohn. De forma destacable, en el año 2014 se ha completado el análisis y se ha publicado en el primer trimestre de 2015 el estudio de los determinantes fenotípicos de la enfermedad, este es un trabajo pionero que ha sido posible gracias a la pormenorizada y prospectiva colección de datos clínicos de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en el

contexto del proyecto ENEIDA, financiado en parte por CIBEREHD, en lo que se refiere al biobanco asociado a este proyecto, la caracterización funcional de las variantes de susceptibilidad genética.

Otro de los proyectos que ha tenido una resonancia internacional considerable completado a lo largo del 2014 ha sido el establecimiento de estándares de calidad en unidades de enfermedad inflamatoria intestinal. Este trabajo permite la autoevaluación y planificaciones de mejoras estructuras y procesos de las unidades para mejorar y homogeneizar los resultados asistenciales, docentes y de investigación.

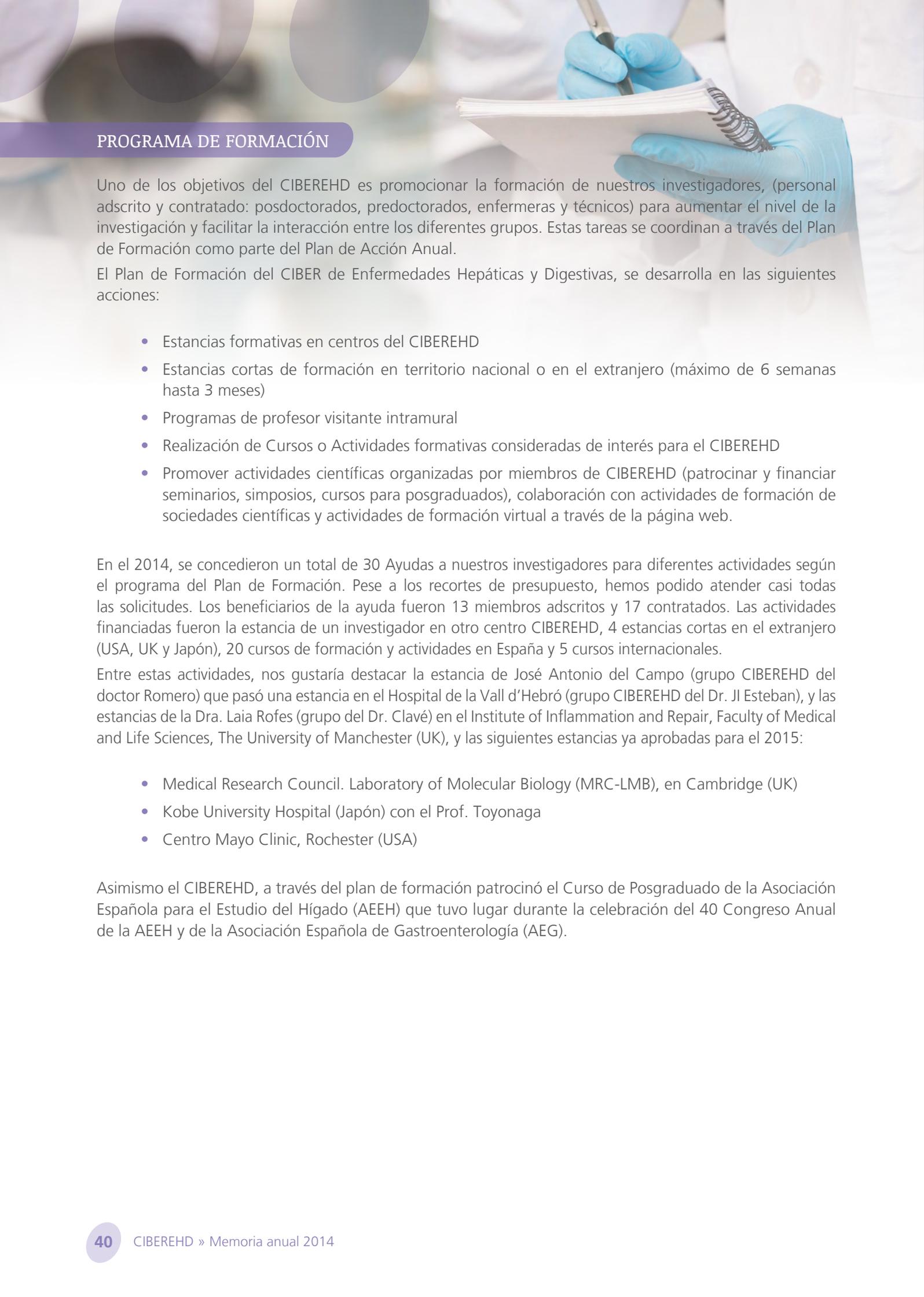
Los estudios sobre la microbiota intestinal dentro del proyecto europeo MetaHIT han desarrollado estrategias novedosas para detectar especies comensales desconocidas usando secuenciación de alto rendimiento y el concepto de especies metagenómicas (grupos de genes que covarían entre individuos). Esta 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 al tratamiento anti-TNF, lo que permite identificar nuevas dianas terapéuticas en este subgrupo de pacientes de difícil manejo, 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 en el año 2014 se ha aprobado por parte de la EMA una terapia biológica de una clase diferente a los fármacos anti-TNF: el anticuerpo anti a4b7 vedolizumab. En este contexto cobre todo el sentido la predicción precisa de la respuesta en cada una de las opciones terapéuticas que tendrá como resultado la mejora en la atención de los pacientes y la reducción de costes.

Los miembros del Programa 6 han tenido una alta participación y visión internacional sobre la elaboración de pautas de práctica y documentos de consenso elaborados por sociedades médicas nacionales e internacionales. Varios componentes de CIBEREHD han servido como editores asociados de revistas de primer decil del área de enfermedades hepáticas y digestivas.

3. PROGRAMAS TRANSVERSALES





PROGRAMA DE FORMACIÓN

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

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

- Estancias formativas en centros del CIBEREHD
- Estancias cortas de formación en territorio nacional o en el extranjero (máximo de 6 semanas hasta 3 meses)
- Programas de profesor visitante intramural
- Realización de Cursos o Actividades formativas consideradas de interés para el CIBEREHD
- Promover actividades científicas organizadas por miembros de CIBEREHD (patrocinar y financiar seminarios, simposios, cursos para posgraduados), colaboración con actividades de formación de sociedades científicas y actividades de formación virtual a través de la página web.

En el 2014, se concedieron un total de 30 Ayudas a nuestros investigadores para diferentes actividades según el programa del Plan de Formación. Pese a los recortes de presupuesto, hemos podido atender casi todas las solicitudes. Los beneficiarios de la ayuda fueron 13 miembros adscritos y 17 contratados. Las actividades financiadas fueron la estancia de un investigador en otro centro CIBEREHD, 4 estancias cortas en el extranjero (USA, UK y Japón), 20 cursos de formación y actividades en España y 5 cursos internacionales.

Entre estas actividades, nos gustaría destacar la estancia de José Antonio del Campo (grupo CIBEREHD del doctor Romero) que pasó una estancia en el Hospital de la Vall d'Hebró (grupo CIBEREHD del Dr. JI Esteban), y las estancias de la Dra. Laia Rofes (grupo del Dr. Clavé) en el Institute of Inflammation and Repair, Faculty of Medical and Life Sciences, The University of Manchester (UK), y las siguientes estancias ya aprobadas para el 2015:

- Medical Research Council. Laboratory of Molecular Biology (MRC-LMB), en Cambridge (UK)
- Kobe University Hospital (Japón) con el Prof. Toyonaga
- Centro Mayo Clinic, Rochester (USA)

Asimismo el CIBEREHD, a través del plan de formación patrocinó el Curso de Posgraduado de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) que tuvo lugar durante la celebración del 40 Congreso Anual de la AEEH y de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG).

Resultados de Comunicación

En cuanto a los resultados de Comunicación para este periodo, se obtuvieron los siguientes:

NOTAS DE PRENSA:

- Demuestran que SAME empeora la neurogénesis y contribuye al deterioro cognitivo. 2/05/14
- La hepatitis C puede ayudar a algunos pacientes trasplantados a adaptarse a su nuevo hígado 25/06/14
- Una combinación de antivirales obtiene una tasa de curación casi total en trasplantados hepáticos con hepatitis C. 9/11/2014.
- Gisbert y Maté coordinadores de la Cátedra de Docencia e Investigación en Enfermedad Inflamatoria Intestinal impulsada de la UCM. 24/11/2014.

IMPACTOS DE MEDIOS

Número total de impactos: 490 (93% internet y 7% prensa)

Audiencia: 83% internet y 17% prensa

Impactos en medios más destacados:

| Fecha | Titular/ Tema abordado | Miembro citado | Nº impactos |
|------------|---|----------------------------------|-------------|
| 20/02/2014 | Una nueva «penicilina» podrá curar el 90 % de los casos de hepatitis C | Jaume Bosch (CIBEREHD) | 101 |
| 11/11/2014 | Una combinación de antivirales cura la hepatitis C en trasplantados de hígado | Forns (CIBEREHD) | 80 |
| 26/06/2014 | La hepatitis C ‘ayuda’ contra el rechazo en el trasplante | Alberto Sánchez Fueyo (CIBEREHD) | 27 |
| 02/05/2014 | Demuestran que la coenzima SAME contribuye al deterioro cognitivo | José María Mato (CIBEREHD) | 21 |
| 27/06/2014 | La Fe acoge 254 proyectos de investigación de dolencias | Jaume Bosch (CIBEREHD) | 18 |

ESTADÍSTICAS DE TWITTER

<https://twitter.com/ciberehd>

| | Enero 2014 | Diciembre 2014 |
|---|------------|----------------|
| Actualizaciones | 46 | 191 |
| Seguidores | 77 | 195 |
| Klout (nivel influencia, valores entre 1 y 100) | 34 | 36 |

MEMORIAS ANUALES 2013 (versión español/ inglés) (pdf e interactiva)

[http://www.ciberisciii.es/comunicacion/memorias-anales;](http://www.ciberisciii.es/comunicacion/memorias-anales)

BOLETINES BIMESTRALES DEL CIBER.

Incluye las 4 noticias más destacadas del CIBEREHD durante ese periodo

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

PARTICIPACIÓN SEMANA DE LA CIENCIA.

Actividad: TapaConCiencia.

En la actividad TapaConCiencia organizada en el marco de la Semana de la Ciencia se dieron a conocer 8 proyectos de investigación correspondientes a las áreas temáticas del CIBER, que sirvieron como inspiración al cocinero Jorge Cuellar para diseñar 8 elaboradas tapas.

Rafael Bañares (CIBEREHD y Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón) expuso: ¿Es posible llegar a disponer de un hígado artificial?

El acto fue recogido por más de 20 medios generales y especializados, y fue presentado ante 250 personas.

ACTUALIZACIÓN DE NOTICIAS EN LA PÁGINA WEB DEL CIBEREHD

<http://www.ciberehd.org>

VII JORNADAS CIENTÍFICAS DEL CIBEREHD

Finalmente, en cuanto a las actividades de difusión cabe destacar que un año más tuvieron lugar en Barcelona las VII Jornadas Científicas del CIBER de Hepáticas y Digestivas. Las reuniones se realizaron en los días 27 y 28 de octubre en el Hotel Barceló Sants y sirvieron para resaltar y fomentar la colaboración entre los grupos de cada Programa. Por este motivo, la reunión se centró especialmente en la presentación de los resultados de los proyectos cooperativos en marcha y en la discusión de las propuestas de nuevos proyectos. Documentación e imágenes:

<https://www.ciberehd.org/jornadas/vii-jornadas-cientificas-barcelona-2013/>

4. PLATAFORMAS





Plataformas

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.

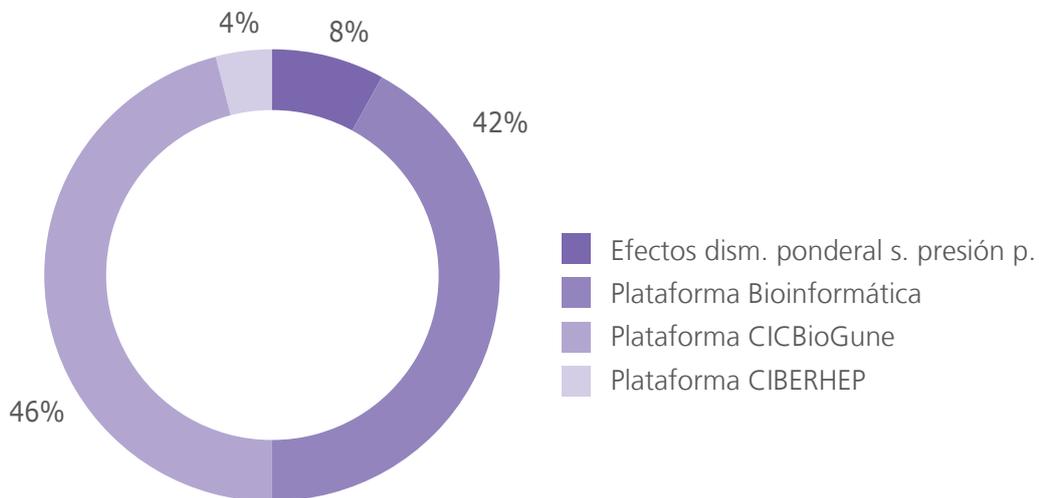
La finalidad de esta base de datos es recoger el seguimiento de los pacientes en tratamiento con las opciones terapéuticas de primera línea, Entecavir o Tenofovir (en monoterapia o combinación con otros antivirales), como mínimo durante el tiempo que hayan recibido tratamiento con estos fármacos.

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

Recursos empleados en el programa de Plataformas

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.

| Plataforma | Importe |
|--|-----------|
| Efectos disminución ponderal s. presión portal | 11.174 € |
| Plataforma bioinformática | 57.150 € |
| Plataforma CICBioGune | 61.983 € |
| Plataforma CIBERHEP | 4.902 € |
| TOTAL | 135.209 € |

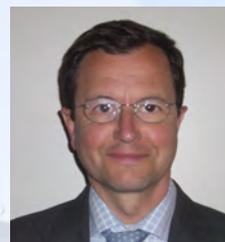


5. GRUPOS DE INVESTIGACIÓN



G0024

Programa: P1. Hipertensión portal y mecanismos de transición a cirrosis



Investigador Principal: Albillos Martínez, Agustín

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

Las líneas de investigación propias del grupo son las siguientes:

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

Publicaciones científicas más relevantes

- ALBILLOS A., LARIO M., ALVAREZ-MON M.. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology*. 2014;-.
- ALBILLOS A., TEJEDOR M.. Secondary prophylaxis for esophageal variceal bleeding. *Clinics in Liver Disease*. 2014;18(2):359-370.
- JALAN R., FERNANDEZ J., WIEST R., SCHNABL B., MOREAU R., ANGELI P. et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of Hepatology*. 2014;60(6):1310-1324.
- ROMERO-GOMEZ M., BERENQUER M., MOLINA E., CALLEJA J.-L.. Reply to: Renal impairment and anemia during triple therapy. *Journal of Hepatology*. 2014;60(5):1100-1101.

A destacar

Los hitos más importantes logrados en 2014 han sido:

- Sistematizar el concepto y consecuencias de la inflamación sistémica en la cirrosis.
- Desarrollo del área de investigación clínica del servicio de Gastroenterología del Hospital Ramón y Cajal.
- Aprobación de proyectos: Instituto de Salud Carlos III y socios de proyecto europeo en investigación preclínica (Horizon 2020 - Research and Innovation Framework Programme).
- Documento de consenso de infección bacteriana en cirrosis, auspiciado por EASL.

Institución: Universidad de Alcalá

Contacto: Facultad de Medicina. Campus Universitario · Ctra. Madrid-Barcelona, km. 33,600
28871 Alcalá de Henares · E-mail: agustin.albillos@uah.es

G0072

Programa: P4. Inmunología y trasplante de hígado



Investigadora Principal: Álvarez López, M^a Rocío

Integrantes

ADSCRITOS: Campillo Marquina, José A | Fernández Hernández, Juan Ángel | García Alonso, Ana M^a | Minguela Puras, Alfredo | Miras López, Manuel | Moya Quiles, M^a Rosa | Muro Amador, Manuel.

Principales líneas de investigación

- Línea 1. Inmunología e Inmunotolerancia en trasplantes: Nuevas vías de inducción, mantenimiento y ruptura de tolerancia periférica. Responsables: M^a Rocío Álvarez y Alfredo Minguela
- Línea 2: Inmunología celular y molecular: Células reguladoras y supresoras en trasplante y respuesta frente a vacunas. Responsable: Alfredo Minguela
- Línea 3. Interacciones receptor ligando de receptores de la inmunidad innata y específica: Papel en inmunopatología, trasplante y cáncer. Responsable: M^a Rocío Álvarez
- Línea 4. Inmunogenética y control de la respuesta inmunitaria en procesos de hiperreactividad inmunitaria: Enfermedades Alérgicas y Autoinmunitarias: Responsable: Manuel Muro
- Línea 5. Inmunotolerancia e inmunorregulación de la respuesta inmunitaria frente a tumores sólidos y del sistema hematopoyético. Responsable: Jose Antonio Campillo y Jorge Martínez Escribano
- Línea 6. Inmunodeficiencias primarias y secundarias. Registro regional y deficit inmunogenéticos o funcionales. Responsable: Ana María García Alonso
- Línea 7. Enfermedades inflamatorias y neoplásicas del aparato digestivo. Responsable: Manuel Miras

Publicaciones científicas más relevantes

- MILLAN O., RAFAEL-VALDIVIA L., SAN SEGUNDO D., BOIX F., CASTRO-PANETE M.J., LOPEZ-HOYOS M. et al. Should IFN- γ , IL-17 and IL-2 be considered predictive biomarkers of acute rejection in liver and kidney transplant? Results of a multicentric study. *Clinical Immunology*. 2014;154(2):141-154.
- TAPIA-ABELLAN A., RUIZ-ALCARAZ A.J., ANTON G., MIRAS-LOPEZ M., FRANCES R., SUCH J. et al. Regulatory role of PI3K-protein kinase B on the release of interleukin-1 β in peritoneal macrophages from the ascites of cirrhotic patients. *Clinical and Experimental Immunology*. 2014;178(3):525-536.
- MURO M., LOPEZ-HERNANDEZ R., MROWIEC A.. Immunogenetic biomarkers in inflammatory bowel diseases: Role of the IBD3 region. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(41):15037-15048.
- LOPEZ-HERNANDEZ R., VALDES M., CAMPILLO J.A., MARTINEZ-GARCIA P., SALAMA H., SALGADO G. et al. Genetic polymorphisms of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) promoter gene and response to TNF- α inhibitors in Spanish patients with inflammatory bowel disease. *International Journal of Immunogenetics*. 2014;41(1):63-68.
- BOIX F., LLORENTE S., MROWIEC A., EGUIA J., LOPEZ-HERNANDEZ R., BERNARDO M.V. et al. Donor specific antibodies median fluorescence intensity levels are the best indicator for monitoring desensitization treatment in kidney transplant. *Urology Journal*. 2014;11(3):1695-1698.

Institución: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)

Contacto: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca · Ctra. Madrid-Cartagena, S/N.
30120 El Palmar · E-mail: mdrocio.alvarez@carm.es

G2008

Programa: P3. Hepatotoxicidad, colestasis y trastornos metabólicos



Investigador Principal: Andrade, Raúl

Integrantes

CONTRATADOS: Moreno Herrera, Inmaculada | Stephens, Camilla.

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- ROBLES-DIAZ M., ISABEL LUCENA M., KAPLOWITZ N., STEPHENS C., MEDINA-CALIZ I., GONZALEZ-JIMENEZ A. et al. Use of hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):-.
- DEVARBHAVI H., ANDRADE R.J.. Drug-induced liver injury due to antimicrobials, central nervous system agents, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Seminars in Liver Disease*. 2014;34(2):145-161.
- ULZURRUN E., STEPHENS C., RUIZ-CABELLO F., ROBLES-DIAZ M., SAENZ-LOPEZ P., HALLAL H. et al. Selected ABCB1, ABCB4 and ABCC2 polymorphisms do not enhance the risk of drug-induced hepatotoxicity in a Spanish cohort. *PLoS ONE*. 2014;9(4):-.
- STEPHENS C., ANDRADE R.J., LUCENA M.I.. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2014;14(4):286-292.
- AVIGAN M.I., BJORNSSON E.S., PASANEN M., COOPER C., ANDRADE R.J., WATKINS P.B. et al. Liver Safety Assessment: Required Data Elements and Best Practices for Data Collection and Standardization in Clinical Trials. *Drug Safety*. 2014;37(1):19-31.

A destacar

En 2014, nos han concedido un Grant de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) para la creación de una red Europea de toxicidad hepática (contamos con el apoyo de 11 países) que actualmente estamos poniendo en marcha (Pro-Euro DILI Registry). En este nuevo proyecto, además de información clínica y epidemiológica y muestras para estudios genéticos, se van a recoger muestras en el momento agudo del episodio de DILI para realizar estudios de biomarcadores de susceptibilidad, diagnósticos y pronósticos. Además, nos han concedido un proyecto para crear una Red de Hepatopatías a nivel autonómico (AC-0073-2013). Esta Red conecta diversas Unidades de Gestión de elevada calidad científico-técnica, promoviendo la investigación traslacional. Esta red es coordinada por el Dr. Andrade y en ella participan el Dr. Romero-Gómez del H. de Valme de Sevilla (grupo CIBEREHD, programa 2), H. Costa del Sol, H. Regional de Málaga, H. Torrecárdenas y H. Virgen de las Nieves.

Actualmente, contamos con más de 1000 casos muy bien caracterizados de hepatotoxicidad incluidos en el Registro, y disponemos de 350 muestras de ADN, suero y plasma y 200 controles pareados por edad, sexo y exposición a fármacos.

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

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

E-mail: andrade@uma.es · Websites: www.spanishdili.uma.es / www.slatindili.uma.es

G0021

Programa: P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal



Investigador Principal: Azpiroz Vidaur, Fernando

Integrantes

CONTRATADOS: Méndez Soriano, Sara | Santaliestra Vivaracho, Gloria.

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- BARBA E, BURRI E, ACCARINO A, CISTERNAS D, QUIROGA S, MONCLUS E et al. Abdominothoracic Mechanisms of Functional Abdominal Distension and Correction by Biofeedback. *Gastroenterology*. 2014;.
- BURRI E., BARBA E., HUAMAN J.W., CISTERNAS D., ACCARINO A., SOLDEVILLA A. et al. Mechanisms of postprandial abdominal bloating and distension in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(3):395-400.
- MANICHANH C., ECK A., VARELA E., ROCA J., CLEMENTE J.C., GONZALEZ A. et al. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: Effect of diet. *Gut*. 2014;63(3):401-408.
- VICARIO M, GONZÁLEZ-CASTRO AM, MARTÍNEZ C, LOBO B, PIGRAU M, GUILARTE M et al. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. *Gut*. 2014;.
- AZPIROZ F., HERNANDEZ C., GUYONNET D., ACCARINO A., SANTOS J., MALAGELADA J.-R. et al. Effect of a low-flatulentogenic diet in patients with flatulence and functional digestive symptoms. *Neurogastroenterology and Motility*. 2014;26(6):779-785.

A destacar

COLABORACION Y RESULTADOS OBTENIDOS

- Departamento de Matemáticas de la Universidad de Barcelona: se ha puesto a punto un sistema para la evaluación de la motilidad intestinal utilizando la cápsula endoscópica, en vías de comercialización (Given Imaging).
- Grupo del doctor Clavé (Marcel Jiménez) la línea sobre motilidad digestiva que ha dado lugar a una publicación conjunta (Gallego, 2014).
- Se ha iniciado un programa para el estudio sistemático de los efectos de la dieta sobre a) la microbiota intestinal (colaboración con el grupo CIBEREHD del Dr Guarner) (Manichanh 2014), b) sobre el contenido intestinal (colaboración con el grupo de robótica de la Universidad politécnica de Cataluña) sobre la percepción cognitiva / emotiva (colaboraciones con la industria y financiación del programa Cenit) (Malagelada, 2014), hedonic y sobre el patrón metabólico en colaboración con el grupo de CIBERDEM y Center for Omics Sciences (COS) Universitat Rovira i Virgili, Reus, Barcelona.
- Se han publicado datos sobre las técnicas de biofeedback el tratamiento de la distensión abdominal y de la rumiación, con gran repercusión mediática.

ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

La Sociedad Española de Pre- y Probióticos (IP miembro de la junta directiva), y se ha publicado una guía sobre prebióticos. La reunión conjunta UEG/microbiota and health (IP chair) y la AGA se celebrará en Barcelona en años alternos (IP organizador). Se ha establecido que la reunión UEGW 2015 (IP UEG councillor) se celebrará en Barcelona. Se ha llevado a cabo la revisión de los criterios de Roma sobre enfermedades funcionales digestivas (IP board of directors). El IP ha recibido el Premi a l'Excel·lència Professional "Recerca Biomèdica". Col·legi Oficial de Metges de Barcelona (COMB) en Barcelona, 2-Diciembre 2014.

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).

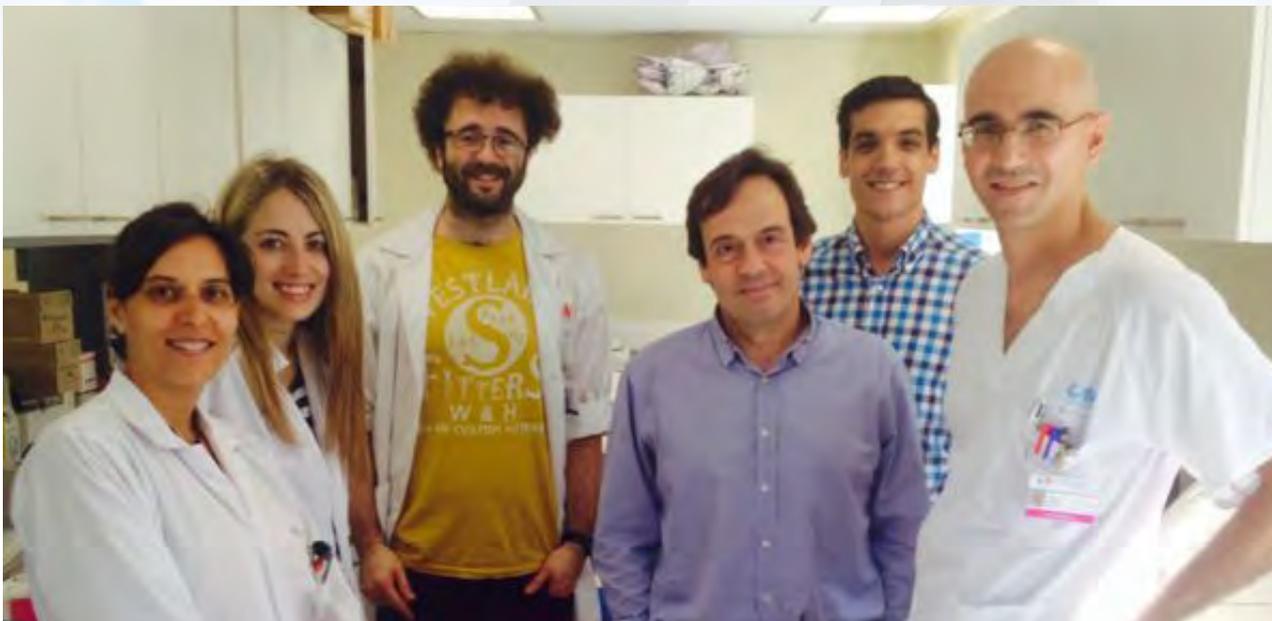
Institución: Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut De Recerca (VHIR)

Contacto: Hospital Universitari Vall d'Hebrón · Passeig Vall d'Hebron, 119-129 · 08035 Barcelona

Tel.: (+34) 93 489 44 02 · E-mail: azpiroz.fernando@gmail.com

G0082

Programa: P1. Hipertensión portal y mecanismos de transición a cirrosis



Investigador Principal: Bañares Cañizares, Rafael

Integrantes

CONTRATADOS: Puerto Cantero, Marta.

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

Principales líneas de investigación

Las líneas de investigación desarrolladas en el año 2014 por el grupo son:

- 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

- PEREZ-LATORRE L., SANCHEZ-CONDE M., RINCON D., MIRALLES P., ALDAMIZ-ECHEVARRIA T., CARRERO A. et al. Prediction of liver complications in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis with and without HIV coinfection: Comparison of hepatic venous pressure gradient and transient elastography. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(5):713-718.
- YOTTI R., BERMEJO J., BENITO Y., SANZ-RUIZ R., RIPOLL C., MARTINEZ-LEGAZPI P. et al. Validation of noninvasive indices of global systolic function in patients with normal and abnormal loading conditions a simultaneous echocardiography pressure-volume catheterization study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(1):164-172.
- ALTAMIRANO J., MIQUEL R., KATOONIZADEH A., ABRALDES J.G., DUARTE-ROJO A., LOUVET A. et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014;146(5):-.
- BANARES R., CATALINA M.-V., VAQUERO J.. Molecular Adsorbent Recirculating System and Bioartificial Devices for Liver Failure. *Clinics in Liver Disease*. 2014;:-.
- RINCON D., VAQUERO J., HERNANDO A., GALINDO E., RIPOLL C., PUERTO M. et al. Oral probiotic VSL#3 attenuates the circulatory disturbances of patients with cirrhosis and ascites. *Liver International*. 2014;34(10):1504-1512.

A destacar

A lo largo del año 2014 el grupo ha mantenido de forma activa los proyectos clínicos y experimentales en curso, con el desarrollo de resultados relevantes en el ámbito del programa de investigación.

A destacar especialmente la contribución de la incorporación de técnicas no invasivas en la monitorización de la historia natural de la cirrosis en pacientes coinfectados, así como la validación de técnicas ecocardiográficas no invasivas para la evaluación precisa de la función sistólica en la cirrosis más allá de las herramientas convencionales.

Igualmente el grupo ha contribuido a la generación del primer score para la gradación de la gravedad histológica de la hepatitis aguda alcohólica.

Finalmente destacar que el grupo ha generado resultados experimentales (en fase de publicación) que vincula la línea de enfermedad inflamatoria con la línea de cirrosis a través de mecanismos asociados a la alteración de la permeabilidad de la barrera intestinal.

Institución: Servicio Madrileño de Salud

Contacto: Hospital Gregorio Marañón · C/ Ibiza 43. 28009 Madrid

Teléfono: (+34) 609 042 961 · E-mail: rbanares@telefonica.net

G0065

Programa: P4. Inmunología y trasplante de hígado



Investigadora Principal: Berenguer Haym, Marina

Integrantes

CONTRATADOS: Carvalho Gomes, Ángela Sofía

ADSCRITOS: Aguilera Tello, Victoria | Benlloch Pérez, Salvador | Carmona Iglesias, Elena | Ortiz Canto, Cecilia | Palau Canos, Antonio | Pérez Rojas, Judith | Prieto Castillo, Martín | Rubín Suárez, Ángel.

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

- BOHNE F., LONDONO M.-C., BENITEZ C., MIQUEL R., MARTINEZ-LLODELLA M., RUSSO C. et al. HCV-induced immune responses influence the development of operational tolerance after liver transplantation in humans. *Science Translational Medicine*. 2014;6(242):-.
- ROBLES-DIAZ M., ISABEL LUCENA M., KAPLOWITZ N., STEPHENS C., MEDINA-CALIZ I., GONZALEZ-JIMENEZ A. et al. Use of hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):-.
- FORNS X, CHARLTON M, DENNING J, McHUTCHISON JG, SYMONDS WT, BRAINARD D et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2014;.
- SARKAR M, WATT KD, TERRAULT N, BERENGUER M. Outcomes in liver transplantation: Does sex matter?. *Journal of hepatology*. 2014;.
- CASTELLS L., RIMOLA A., MANZARDO C., VALDIVIESO A., MONTERO J.L., BARCENA R. et al. Pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: A prospective cohort study. *Journal of Hepatology*. 2014;62(1):92-100.

A destacar

PROYECTOS

Control de la Diabetes en paciente trasplantado hepático – Marina Berenguer • Puesta en marcha de una unidad de soporte, coordinación y fomento de la actividad de investigación clínica en hepatología del Hospital La Fe – Martín Prieto • Impacto de la respuesta inmune celular específica contra CMV tras el TH en la agresividad de la hepatitis C recurrente – Victoria Aguilera • Cuantificación de la inflamación, grasa, hierro y fibrosis mediante biomarcadores de imagen de RM en pacientes trasplantados hepáticos con infección recurrente por VHC – Luis Martí Bonmati (Colaborador: A. Rubín) • Plataforma para la recogida de datos de pacientes con Hepatitis Crónica B (ficheroCIBERHEP) – Maria Buti Ferrer • Plataforma para la recogida de datos de pacientes con Hepatitis Crónica C (Hepatic).

ESTUDIOS/ENSAYOS CLÍNICOS

Tenofovir en profilaxis de pacientes hematológicos anti-HBc positivo y HBsAg negativo en tratamiento con Rituximab. • Seguridad y actividad anti-citomegalovirus de Maribavir frente a Valganciclovir para el tratamiento de infecciones por CMV en receptores de trasplantes sin enfermedad orgánica por CMV. • Evaluar el impacto en la función renal de un régimen inmunosupresor basado en la minimización de Tacrolimus en asociación con Everolimus en pacientes receptores de TH de novo.

EFICACIA Y SEGURIDAD

Telaprevir, Interferon-alfa-2A-pegilado y Ribavirina en pacientes infectados con el genotipo 1 de la Hepatitis C estables tras TH. • Administración simultánea de ABT-450/Ritonavir/ABT-267 en adultos con infección crónica por VHC. • ABT-450/Ritonavir/ABT-267 y ABT-333 administrados junto con Ribavirina en adultos con infección crónica por VHC del genotipo 1 y con cirrosis. • Inmunoglobulina humana contra la Hepatitis B Zutectra en pacientes que se han sometido a un TH. • Asunaprevir y Daclatasvir (DUAL) en pacientes con HepatitisC crónica con el genotipo 1B, con respuesta nula o parcial a Peginterferón-alfa y Ribavirina, con intolerancia o no elegibles para P/R y pacientes naive a tratamiento – Fase3 • Simeprevir/Daclatasvir/Ribavirina en pacientes con infección crónica recurrente por el genotipo 1b del VHC después de un trasplante de hígado ortotópico.

Institución: Fundación para la Investigación del Hospital la Fe.

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

G0026

Programa: P1. Hipertensión portal y mecanismos de transición a cirrosis



Investigador Principal: Bosch Genover, Jaime

Integrantes

CONTRATADOS: Berzigotti, Annalisa | Esteva Espinosa, Clara | Gallego Pinos, Javier | García Caldero, Hector | García Pras, Ester | López Sanjurjo, Cristina Isabel | Mejias Hernández, Marc | Sáez Carceller, Rosa María | Vidal García, Nuria | Vila Bellmunt, Sergi | Vilaseca Barceló, Marina.

ADSCRITOS: Deulofeu Pignet, Ramon | Escorsell Mañosa, Ángeles | Fernández Lobato, Mercedes | García Pagan, Juan Carlos | Gracia Sancho, Jordi | Hernández Gea, Virginia

Principales líneas de investigación

- Factores que regulan la microcirculación hepática en condiciones normales y en la cirrosis, los estudios de perfusión del hígado células endoteliales sinusoidales aisladas.
- 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 en la prevención de las complicaciones de la cirrosis.
- Angiogénesis e hipertensión portal: importancia en la regulación del desarrollo de circulación colateral, circulación hiperdinámica y fibrogénesis hepática.
- Nuevos métodos de evaluación no invasiva en la cirrosis.
- Ensayos clínicos randomizados de nuevos tratamientos para la hipertensión portal.
- Enfermedades vasculares hepáticas.
- Prevención de la descompensación de la cirrosis.
- Papel del endotelio sinusoidal hepático en la lesión por isquemia-reperusión.

Publicaciones científicas más relevantes

- TSOCHATZIS E.A., BOSCH J., BURROUGHS A.K.. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2014;383(9930):1749-1761.
- SIRAMOLPIWAT S., SEJO S., MIQUEL R., BERZIGOTTI A., GARCIA-CRIADO A., DARNELL A. et al. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. *Hepatology*. 2014;59(6):2276-2285.
- REVERTER E., TANDON P., AUGUSTIN S., TURON F., CASU S., BASTIAMPILLAI R. et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2014;146(2):-.
- COCH L., MEJIAS M., BERZIGOTTI A., GARCIA-PRAS E., GALLEGO J., BOSCH J. et al. Disruption of negative feedback loop between vasohibin-1 and vascular endothelial growth factor decreases portal pressure, angiogenesis, and fibrosis in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2014;60(2):633-647.
- LA MURA V., PASARIN M., RODRIGUEZ-VILARRUPLA A., GARCIA-PAGAN J.C., BOSCH J., ABRALDES J.G.. Liver sinusoidal endothelial dysfunction after LPS administration: A role for inducible-nitric oxide synthase. *Journal of Hepatology*. 2014.

A destacar

RESULTADOS PUBLICACIONES

El grupo ha publicado un total de 40 publicaciones (19 Originales, 11 Reviews, 7 Editoriales, 2 Letters y 1 Clinical Trial), 14 de las cuales son colaborativas con otros grupos del CIBEREHD.

PROYECTOS

Además de los 10 proyectos activos durante el 2014 (1 Autonómico, 3 SAF, 4 FIS, 1 Europeo y 1 Subprograma INNFACTO) nos concedieron los siguientes nuevos proyectos:

- BOSCH J. Reconocimiento GRUP DE RECERCA CONSOLIDAT-AGAUR (2014SGR209): "HEMODINAMICA HEPATICA I HIPERTENSIO PORTAL". (2014-2016). Proyecto Autonómico. • JC GARCIA-PAGAN ICI14/00133. Estudio prospectivo multicéntrico, aleatorizado del efecto de Rivaroxaban sobre la supervivencia y el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis. • JORDI GRACIA-SANCHO FIS PI14/00029. El sinusoides hepático en la vejez: caracterización de los mecanismos celulares fisiopatológicos para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. • VIRGINIA HERNANDEZ-GEA FIS PI14/00182: Papel de la autofagia en la modulación de la disfunción endotelial y la fibrosis: caracterización de una nueva diana terapéutica para el desarrollo de nuevos tratamientos antifibróticos. • ANGELS ESCORSELL FIS PI14/00392: Eficacia de la derivación portosistémica intrahepática (TIPS) en el tratamiento de la hemorragia aguda por varices gástricas: estudio aleatorizado y controlado vs tratamiento convencional.

TESIS DIRIGIDAS

- DOCTORANDO: GIUSI MARRONE. Universidad Barcelona (20/06/2014). Título: "Cellular and molecular mechanisms of novel therapies to ameliorate liver sinusoidal dysfunction in cirrhotic portal hypertension". Co-directores: Jaime Bosch y Jordi Gracia Sancho.
- DOCTORANDO: LAURA COCH. Universidad Barcelona (27/06/2014). Título: Implicació de factors antiangiogènics en la hipertensió portal i la cirrosi hepática. Co-directores: Jaume Bosch y Mercedes Fernández.

PATENTES

- Contrato de Licencia de la Patente: *A computer implemented method for assessing vascular networks from medical images and uses thereof*, con la empresa YMAGING.
- Nueva Patente concedida: *Bioreactor for cell co-culture*.

Institución: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

Contacto: Hospital Clinico y Provincial de Barcelona · C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona

E-mail: jbosch@clinic.ub.es

G0005

Programa: P5. Oncología hepática y gastrointestinal



Investigador Principal: Bruix Tudó, Jordi

Integrantes

CONTRATADOS: Boix Ferrero, Loreto | Martínez Quetglas, Iris | Peix Gallofre, Judit | Pérez Pons, Nuria | Reig Monzon, M^a Elisa | Rengel Gelada, Ingrid.

ADSCRITOS: Ayuso Colella, María Carmen | Bianchi Cardona, Luis | Bru Saumell, Concepción | Forner González, Alejandro | Fuster Obregón, Josep | Llovet Bayer, Josep Maria | Real Martí, María Isabel | Sole Arques, Manuel | Vilana Puig, Ramón.

Principales líneas de investigación

El BCLC group se dedica a la investigación clínica y traslacional en cáncer de hígado, especialmente en dos grandes campos: investigación clínica y perfiles moleculares. Como grupo de referencia, mantiene una intensa actividad clínica, con estudios tanto en epidemiología como 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 ha facilitado diversas investigaciones con el fin de ampliar el conocimiento de los mecanismos oncogénicos, generar una clasificación molecular para el cáncer de hígado e identificar nuevas dianas terapéuticas.

A nivel clínico el grupo estableció la importancia de la infección por virus de la hepatitis C como factor de riesgo para el cáncer de hígado, definió los criterios de imagen para el diagnóstico no invasivo del cáncer de hígado, definió el papel de la medición de la presión portal en la selección de candidatos a cirugía, estableció los beneficios del tratamiento percutáneo para el estadio temprano del cáncer de hígado y, sobre todo, demostró el beneficio de la quimioembolización y sorafenib en estudios clínicos randomizados fase 3.

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

La actividad en investigación traslacional ha dado lugar a la creación de una clasificación molecular del cáncer de hígado, y ha revelado algunas de las vías de señalización más importantes involucradas en la progresión tumoral. Asimismo, diversos estudios han identificado firmas genómicas asociadas a diferentes pronósticos, debidos a progresión tumoral o a la progresión de la enfermedad hepática. En conclusión, la combinación de investigación clínica y traslacional está preparando el camino para una medicina estratificada.

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

Publicaciones científicas más relevantes

- BRUIX J., GORES G.J., MAZZAFERRO V.. Hepatocellular carcinoma: Clinical frontiers and perspectives. Gut. 2014;63(5):844-855.
- SAPISOCHIN G., RODRIGUEZ DE LOPE C., GASTACA M., ORTIZ DE URBINA J., SUÁREZ M.A., SANTOYO J. et al. "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: Should liver transplantation be reconsidered in these patients?. American Journal of Transplantation. 2014;14(3):660-667.
- REIG M., TORRES F., RODRIGUEZ-LOPE C., FORNER A., LLARCH N., RIMOLA J. et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. Journal of Hepatology. 2014;61(2):318-324.
- MUDBHARY R., HOSHIDA Y., CHERNYAVSKAYA Y., JACOB V., VILLANUEVA A., FIEL M. et al. UHRF1 Overexpression Drives DNA Hypomethylation and Hepatocellular Carcinoma. Cancer Cell. 2014;25(2):196-209.
- CORNELLA H, ALSINET C, SAYOLS S, ZHANG Z, HAO K, CABELLOS L et al. Unique Genomic Profile of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2014;.

A destacar

PROYECTOS

El grupo de Oncología Hepática ha mantenido el liderazgo internacional a través de las publicaciones en revistas de primer nivel. Al mismo tiempo se han iniciado proyectos liderados desde el mismo grupo para expandir el conocimiento de la génesis y tratamiento de distintos tipos de cáncer hepático como son el colangiocarcinoma, el hepatoblastoma y el hemangioendotelioma. Se lideran estudios internacionales en fase 3 para tratamiento adyuvante posttratamiento mediante resección quirúrgica/ablación, así como estudios en fase 3 en estadios avanzados para evaluar la eficacia de regorafenib y tivantinib en segunda línea postsorafenib.

Estudios del grupo han permitido refinar los criterios de diagnóstico de cáncer hepático y se ha liderado un documento de consenso con la American Society of Radiology para desarrollar el sistema LIRADS a nivel internacional.

Se han efectuado estudios para evaluar la posible indicación de trasplante hepático en pacientes con colangiocarcinoma y se ha iniciado un estudio en este sentido que abarca centros en Europa y Estados Unidos.

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.

A nivel traslacional se ha ampliado el conocimiento en oncogénesis hepática con el objetivo final de disponer de clasificaciones moleculares de carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma para refinar la evaluación pronóstica y poder indicar un tratamiento personalizado de acuerdo a perfil biológico.

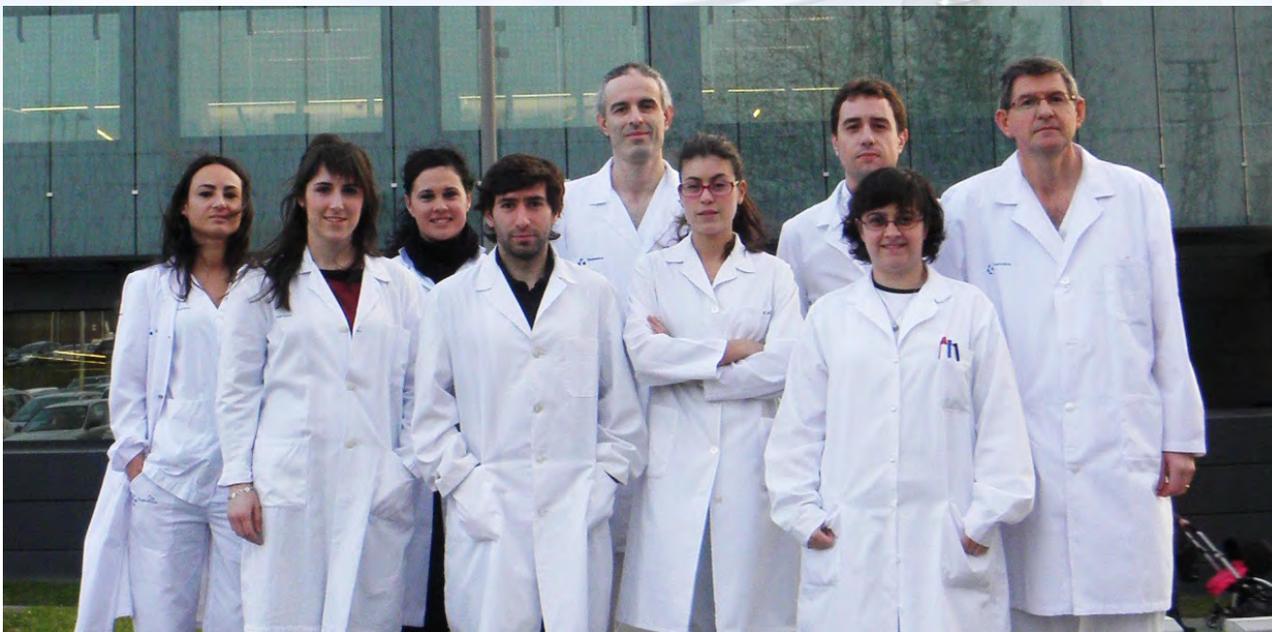
Institución: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

Contacto: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona · C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona

Tel.: (+34) 93 227 98 03 · E-mail: jbruix@clinic.ub.es · Website: www.bclcat

G1081

Programa: P5. Oncología hepática y gastrointestinal



Investigador Principal: Bujanda Fdez. de Pierola, Luis

Integrantes

CONTRATADOS: Goitia Viaña, Ana Isabel | Muñoz Garrido, Patricia.

ADSCRITOS: Banales Asurmendi, Jesús María | Herreros Villanueva, Marta | Hijona Muruamendaraz, Elizabeth | Perugorria Montiel, María Jesús.

Principales líneas de investigación

El cáncer es la primera causa de muerte en hombres y la segunda en mujeres. El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más frecuente en incidencia y el segundo en mortalidad. Uno de los objetivos de nuestro grupo es determinar que prueba es la mejor para el diagnóstico precoz de esta enfermedad y aspectos que mejoren su aceptación y calidad dentro de los programas de cribado. En otros proyectos se incluye determinar los factores genéticos que favorecen su aparición, la respuesta al tratamiento y los efectos adversos del tratamiento (estudios EPICOLON I, EPICOLON II, EPIPOLIP, EPINEO, COLONPREV, SMARTHEALTH, EPICOLON III). La metaplasia intestinal es una lesión precursora del cáncer gástrico. Se conoce poco cuáles 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

- JIMÉNEZ-AGÜERO R, EMPARANZA JI, BEGUIRISTAIN A, BUJANDA L, ALUSTIZA JM, GARCÍA E et al. Novel equation to determine the hepatic triglyceride concentration in humans by MRI: diagnosis and monitoring of NAFLD in obese patients before and after bariatric surgery. *BMC medicine*. 2014;12:137.
- SÁNCHEZ Y, SEGURA V, MARÍN-BÉJAR O, ATHIE A, MARCHESI FP, GONZÁLEZ J et al. Genome-wide analysis of the human p53 transcriptional network unveils a lncRNA tumour suppressor signature. *Nature communications*. 2014;5:5812.
- URRIBARRI A.D., MUNOZ-GARRIDO P., PERUGORRIA M.J., ERICE O., MERINO-AZPITARTE M., ARBELAIZ A. et al. Inhibition of metalloprotease hyperactivity in cystic cholangiocytes halts the development of polycystic liver diseases. *Gut*. 2014;:-.
- CASTRO-LOPEZ V., ELIZALDE J., PACEK M., HJONA E., BUJANDA L.. A simple and portable device for the quantification of TNF- α in human plasma by means of on-chip magnetic bead-based proximity ligation assay. *Biosensors and Bioelectronics*. 2014;54:499-505.
- PERUGORRIA M.J., MASYUK T.V., MARIN J.J., MARZIONI M., BUJANDA L., LARUSSO N.F. et al. Polycystic liver diseases: advanced insights into the molecular mechanisms. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2014;:-.

A destacar

El grupo ha obtenido un contrato Miguel Servet I (IP Dr. Jesus Bañales: 304.000 €) con un proyecto de investigación asociado sobre el “papel de las microvesículas extracelulares en la patogenia de la colangitis esclerosante primaria y del colanagiocarcinoma”; parte de este proyecto ha obtenido también la financiación de la Diputación de Guipúzcoa (IP Dr. Luis Bujanda: 68,000 €). Por otro lado, la Dr. Maria J. Perugorria ha obtenido un proyecto FIS (PI14/00399: 109.626 €) como IP para estudiar el papel del receptor de membrana TREM-2 en la etiopatogenia de la fibrosis hepática y del hepatocarcinoma; en relación a este proyecto, los Drs. Perugorria y Bujanda han obtenido una beca predoctoral de la Universidad del País Vasco (UPV) de 4 años para que un estudiante realice su tesis doctoral sobre este tema. Otro punto importante del grupo en 2014 es el inicio de un Ensayo Clínico Multicéntrico Internacional Fase II (CURSOR: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02021110>) para evaluar el papel del ácido ursodeoxicólico para el tratamiento de las enfermedades hepáticas poliquísticas. Durante el año 2014 se ha consolidado proyectos entre grupos del CIBER ligados al cáncer de colon como los proyectos COLONPREV, EPICOLON III o EPIPOLIP. Además se han iniciado otros proyectos colaborativos para establecer guías de actuación en el seguimiento de pacientes con pólipos como el proyecto SEGUICOL o el proyecto EPOS. Este último proyecto es un estudio prospectivo aleatorizado a nivel Europeo en el que pretende determinar la mejor estrategia en los pacientes con pólipos de colon. También se ha impulsado la investigación en el cáncer gástrico buscando variantes genéticas que ayuden a determinar factores de riesgo que predispongan a su desarrollo. Estas variantes junto a las lesiones preneoplásicas como la metaplasia intestinal puede ayudarnos a establecer pautas de seguimiento en individuos con riesgo elevado.

Institución: Asociación Instituto Biodonostia

Contacto: Hospital Donostia · Paseo Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián, Guipúzcoa

Teléfono: (+34) 659 781 746 E-mail: luis.bujanda@osakidetza.net

Website: <https://intranet.cientifis.com/CiberEHD/intranet/>

G0034

Programa: P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal



Investigador Principal: Cabré Gelada, Eduard

Integrantes

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

ADSCRITOS: Domenech Morral, Eugeni | Lorenzo-Zuñiga García, Vicente María | Mañosa Ciria, Miriam | Pedrosa Tapias, Elisabet | Serra Pueyo, Jordi | Zabane Abdo, Yamile.

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- ALONSO A, DOMÈNECH E, JULIÀ A, PANÉS J, GARCÍA-SÁNCHEZ V, MATEU PN et al. Identification of Risk Loci for Crohn's Disease Phenotypes Using a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology*. 2014;.
- JULIÀ A, DOMÈNECH E, CHAPARRO M, GARCÍA-SÁNCHEZ V, GOMOLLÓN F, PANÉS J et al. A genome-wide association study identifies a novel locus at 6q22.1 associated with ulcerative colitis. *Human molecular genetics*. 2014;23(25):6927-34.
- NAVES J.E., LLAO J., RUIZ-CERULLA A., ROMERO C., MANOSA M., LOBATON T. et al. Long-term comparative efficacy of cyclosporine- or infliximab-based strategies for the management of steroid-refractory ulcerative colitis attacks. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(8):1375-1381.
- CABRE E., MANOSA M., GARCIA-SANCHEZ V., GUTIERREZ A., RICART E., ESTEVE M. et al. Phenotypic concordance in familial inflammatory bowel disease (IBD). Results of a nationwide IBD Spanish database. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(7):654-661.
- LLAO J., NAVES J.E., RUIZ-CERULLA A., MARIN L., MANOSA M., RODRIGUEZ-ALONSO L. et al. Intravenous corticosteroids in moderately active ulcerative colitis refractory to oral corticosteroids. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;:-.

A destacar

Durante 2014 se han liderado tres proyectos financiados por el FIS, relacionados con las dos principales líneas de investigación del grupo (estudio de la corticoresistencia en la EII y de la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn). Para estos proyectos se ha conseguido financiación adicional con becas de la Societat Catalana de Digestologia y de GETTECU-Otsuka. Estos estudios han generado 6 comunicaciones orales en congresos internacionales, 15 en congresos nacionales y un premio al mejor póster en las últimas Jornadas CIBER-EHD.

Por otro lado, se han publicado un total de 18 artículos científicos, de los que 3 son de primer cuartil (2 de 1er decil) y 12 de segundo cuartil. Diez de estos artículos han sido colaborativos con otros grupos CIBER.

Respecto a la transferencia de resultados, se están ultimando acuerdos de colaboración con la empresa Vitae Natural Nutrition (Barcelona) con la que se ha obtenido financiación del CDTI por valor de 450.000€ para el desarrollo de un nuevo tratamiento para la colitis ulcerosa. También se ha realizado un estudio promovido por AB-Biotics (Barcelona) sobre terapia probiótica en el síndrome de intestino irritable.

En el ámbito de la traslación se ha participado en 16 ensayos clínicos y en la elaboración de dos guías clínicas.

La actividad formativa más relevante ha sido la organización del XXI Curso Internacional Miquel Àngel Gassull sobre EII, a lo que hay que añadir 3 estudiantes en formación predoctoral y la participación en el programa de la Fundació BCN Formació Professional de la Generalitat de Catalunya.

Finalmente, el Dr. Domènech fue elegido presidente de GETECCU y, en el ámbito internacional, el Dr. Serra ha formado parte del comité nacional la UEG y de la European Society of Neurogastroenterology and Motility.

Institución: Fundació Instituto de Investigacion Germans Trias i Pujol

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

E-mail: ecabreg@gmail.com Website: <http://inflamatoriahugtp.blogspot.com.es>

G0036

Programa: P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal



Investigador Principal: Calvet Calvo, Xavier

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- McNicholl A.G., Marin A.C., Molina-Infante J., Castro M., Barrio J., Ducons J. et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication in routine clinical practice. Gut. 2014;63(2):244-249.
- Vergara M., Bennett C., Calvet X., Gisbert J.P.. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;10:-.
- Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X et al. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2014;.
- Algaba A., Linares P.M., Fernandez-Contreras M.E., Figuerola A., Calvet X., Guerra I. et al. The effects of infliximab or adalimumab on vascular endothelial growth factor and angiopoietin 1 angiogenic factor levels in inflammatory bowel disease: Serial observations in 37 patients. Inflammatory Bowel Diseases. 2014;20(4):695-702.
- Puig I., Calvet X., Baylina M., Isava A., Sort P., Llaó J. et al. How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2014;9(3):-.

A destacar

PROYECTOS

Los proyectos desarrollados y presentados a convocatorias de becas oficiales se clasifican en tres líneas de trabajo:

- Helicobacter clínico: Aplicación de nuevas tecnologías de alta sensibilidad para el diagnóstico de Helicobacter pylori en pacientes con niveles bajos de infección.
- Helicobacter básico y translacional: Identificación de biomarcadores metabolómicos para un diagnóstico no invasivo de enfermedades digestivas relacionadas con la infección por Helicobacter pylori.
Evaluación de RNAs como biomarcadores no invasivos de lesiones gástricas precancerosas no codificantes en pacientes infectados con H. pylori. Identificación de biomarcadores que determinen el potencial carcinogénico de las cepas de H. pylori.
- Enfermedad de Crohn: Elaboración y validación de un índice objetivo de discapacidad en la Enfermedad de Crohn. Inflamación subclínica y fatiga en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

GUÍAS CLÍNICAS

Respecto de las guías clínicas el grupo ha coordinado o participado en la elaboración de una revisión Cochrane: "Inyección de epinefrina versus inyección de epinefrina y un segundo método endoscópico en úlceras sangrantes de alto riesgo y varias guías clínicas sobre el uso de AINE, y manejo de la hemorragia digestiva alta y baja, así como de la colitis ulcerosa: Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG).

- Manejo de la hemorragia digestiva baja aguda: documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia.
- Guía práctica para el manejo de la hemorragia digestiva alta no varicosa.
- Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE.

Institución: Corporación Sanitaria Parc Taulí

Contacto: Corporación Sanitaria Parc Taulí · Parc Taulí, S/N. 08208 Sabadell, Barcelona

E-mail: xavier.calvet@ciberehd.org · Website: <https://intranet.cientifis.com>

G0081

Programa: P3. Hepatotoxicidad, colestasis y trastornos metabólicos



Investigador Principal: Castell Ripoll, José Vicente

Integrantes

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

Principales líneas de investigación

- **Hepatotoxicidad y metabolismo de medicamentos:** esta línea tiene como objetivo diseñar y validar nuevas estrategias que permitan un desarrollo farmacéutico más eficaz y seguro mediante el estudio, en modelos celulares hepáticos predictivos, de los mecanismos moleculares de hepatotoxicidad (colestasis, esteatosis, idiosincrasia metabólica, bioactivación...) y de nuevos biomarcadores (metabonómica, microRNAs, toxicogenómica...). Otro objetivo es su traslación a la clínica (diagnóstico, seguimiento, prevención, pronóstico, tratamiento e influencia de fármacos en la progresión de hepatopatías de elevada prevalencia como la EHGNA...).
- **Terapias hepáticas avanzadas:** el grupo pretende explorar y afianzar la terapia celular hepática con hepatocitos adultos así como con progenitores hepáticos para el tratamiento de patologías hepáticas. Otro objetivo es el de explorar la utilidad clínica de otras estirpes celulares como células reprogramadas (iPSC: conversión directa e indirecta de fibroblastos a iHep) o células pluripotentes embrionarias (hESC). Por último estamos planteando el uso de iPSC con tecnología de edición genómica (medicina personalizada) como tratamiento realista de ciertas enfermedades metabólicas congénitas.
- **Etiología del hígado graso no alcohólico:** mecanismos transcripcionales implicados: la hipótesis principal de este proyecto postula que en la patogénesis del hígado graso no alcohólico (EHGNA) están implicadas múltiples vías de regulación transcripcional. El objetivo general es, por lo tanto, el de descubrir nuevos mecanismos transcripcionales implicados en el desarrollo y progresión de la EHGNA, y en particular, el de investigar los efectos toxicogenómicos que causan los medicamentos esteatósicos y sus mecanismos. También se pretende descubrir biomarcadores específicos (ej. microRNAs, metabolitos, etc) que permitan discriminar entre la esteatosis metabólica y la inducida por medicamentos.

- **Estrategias avanzadas en cirugía y trasplante hepático. Metabonomía hepática y quimiometría:** Mejora de la preservación del hígado de donante cadavérico y búsqueda de biomarcadores basados en metabolómica como indicadores de la calidad del hígado donante antes de su implante. Desarrollo de test para evaluar la capacidad funcional hepática de pacientes que van a ser sometidos a resección hepática mayor. Estudio de la regeneración y funcionalidad hepática tras técnicas de embolización portal y resección quirúrgica. Mejora de la planificación de la resección quirúrgica y del tratamiento percutáneo de tumores hepáticos con apoyo de softwares informáticos.

Publicaciones científicas más relevantes

- CORTES M., PAREJA E., GARCIA-CANAVERAS J.C., DONATO M.T., MONTERO S., MIR J. et al. Metabolomics discloses donor liver biomarkers associated with early allograft dysfunction. *Journal of Hepatology*. 2014;61(3):564-574.
- BENET M., MOYA M., DONATO M.T., LAHOZ A., HERVAS D., GUZMAN C. et al. A simple transcriptomic signature able to predict drug-induced hepatic steatosis. *Archives of Toxicology*. 2014;88(4):967-982.
- Marfil V., Blazquez M., Serrano F., Castell J.V., Bort R.. Growth-promoting and tumourigenic activity of c-Myc is suppressed by Hhex. *Oncogene*. 2014;:-.
- TOLOSA L., CARMONA A., CASTELL J.V., GOMEZ-LECHON M.J., DONATO M.T.. High-content screening of drug-induced mitochondrial impairment in hepatic cells: effects of statins. *Archives of Toxicology*. 2014;:-.
- PAREJA E., CORTES M., HERVAS D., MIR J., VALDIVIESO A., CASTELL J.V. et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transplantation*. 2014;21(1):38-46.

A destacar

Entre los proyectos de investigación vigentes durante el 2014 cabe destacar tres internacionales: uno subvencionado por The Roche Organ Transplantation Research Foundation: "Fast Metabolomic Assessment of Donor Liver Quality Prior to Transplant" (ROTRF); y dos proyectos de la Unión Europea: Uno que finalizó en el 2014 "INNOVALIV: Innovative Strategies to Generate Human Hepatocytes for Treatment of Metabolic Liver Diseases: Tools for Personalized Cell Therapy" y otro que estará vigente hasta 2018 "HECATOS. Hepatic and Cardiac Toxicity Systems Modelling". Para este último proyecto hemos 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.

En cuanto a los proyectos competitivos de convocatorias nacionales cabe destacar cuatro: "Aproximaciones metabonómicas para el estudio de la hepatotoxicidad idiosincrásica con base metabólica y la identificación del agente causal" (PI13/00986, ISCIII-FIS); "Esteatosis hepática por medicamentos: nuevos mecanismos y biomarcadores aplicables al desarrollo farmacéutico y a una terapia más racional en pacientes con síndrome metabólico" (PI13/01470, ISCIII-FIS); "Búsqueda de patrones metabonómicos para la rápida evaluación de la calidad del hígado donante, previo al implante, y la subsecuente monitorización de su evolución post trasplante" (PI11/02942, ISCIII-FIS); e "Inducción de la actividad myc por la homeoproteína hhex: aspectos básicos y aplicaciones a fenómenos oncológicos y de reprogramación" (SAF2011-29718).

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

Institución: Fundación para la Investigación del Hospital la Fe

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

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

G0016

Programa: P5. Oncología hepática y gastrointestinal



Investigador Principal: Castells Garangou, Antoni

Integrantes

CONTRATADOS: Durán Sanchón, Saray | Esteban Jurado, Clara | Gironella Cos, Meritxell | Muñoz Sancho, Jenifer | Samper Lirola, Esther | Vila Navarro, Elena

ADSCRITOS: Balaguer Prunes, Francesc | Camps Polo, Jordi | Castellvi Bel, Sergi | Cuatrecasas, Miriam | Elizalde Fernández, José Ignacio | Fernández Esparrach, Gloria | Fernández-Cruz Pérez, Laureano | Ginés Gibert, Àngels | Lacy Fortuny, Antonio María | Maurel Santasusana, Joan | Nadal Sanmartín, Cristina | Navarro Colas, Salvador | Pellise Urquiza, María | Postigo Angón, Antonio Andres | Sendino, Oriol | Vaquero Raya, Eva

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

- WHISELL G., MONTAGNI E., MARTINELLI P., HERNANDO-MOMBLONA X., SEVILLANO M., JUNG P. et al. The transcription factor GATA6 enables self-renewal of colon adenoma stem cells by repressing BMP gene expression. *Nature Cell Biology*. 2014;16(7):695-707.
- AUGE J.M., PELLISE M., ESCUDERO J.M., HERNANDEZ C., ANDREU M., GRAU J. et al. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology*. 2014;147(3):-.
- BALAGUER F., PELLISE M. Colorectal cancer: Serrated polyposis - Should we screen first-degree relatives?. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2014;11(6):333-334.
- FERNANDEZ-HEVIA M., DELGADO S., CASTELLS A., TASENDE M., MOMBLAN D., DIAZ DEL GOBBO G. et al. Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: Short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. *Annals of Surgery*. 2014;-.
- CASTELLS A., QUINTERO E., ALVAREZ C., BUJANDA L., CUBIELLA J., SALAS D. et al. Rate of Detection of Advanced Neoplasms in Proximal Colon by Simulated Sigmoidoscopy vs Fecal Immunochemical Tests. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(10):1708-1716.

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 2014 se enmarcan en el contexto de los proyectos cooperativos que coordinamos en el ámbito del cribado del cáncer colorrectal (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 resultados obtenidos en proyectos anidados, entre los que destacan la comparación de la sigmoidoscopia con el test de sangre oculta en heces como estrategias de cribado (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1708-1716), y la utilidad de este último test en la priorización de la colonoscopia (*Gastroenterology* 2014; 147:628-636).

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 (*PLoS ONE* 2014; 9:e91033; *PLoS ONE* 2014; 9:e104285; *Nat Cell Biol* 2014; 16:695-707), 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) y de la Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon (www.alianzaprevencioncolon.es).

Institución: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

Contacto: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona · C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona

Teléfono: (+34) 93 227 57 39 · E-mail: dvargas@clinic.ub.es

G1087

Programa: P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal



Investigador Principal: Clavé Civit, Pere

Integrantes

CONTRATADOS: Arenas Bailón, Claudia | Gallego Pérez, Diana | Rofes Salsench, Laia | Rychter, Jakub.

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

Principales líneas de investigación

- Motilidad orofaríngea y gastroesofágica. Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento de la disfagia orofaríngea y esofágica. Farmacología de la respuesta motora orofaríngea. Disfagia orofaríngea y envejecimiento. Disfagia neurógena. Plasticidad cortical.
- Péptidos gastrointestinales y motilidad gastrointestinal, control del apetito en el anciano y en obesos mórbidos.
- Mecanismos mientéricos de control de la motilidad esofágica.
- Motilidad intestinal, colónica y ano-rectal. Farmacología gastrointestinal.
- Neurotransmisores en el colon, intestino delgado y esfínter anal interno. Purinas. NO. 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., MUKHERJEE R., SWANSON J., CLAVE P.. The effects of a xanthan gum-based thickener on the swallowing function of patients with dysphagia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014;39(10):1169-1179.
- CABRE M., SERRA-PRAT M., FORCE L., ALMIRALL J., PALOMERA E., CLAVE P. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for readmission for pneumonia in the very elderly persons: Observational prospective study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014;69 A(3):330-337.
- JIMENEZ M., CLAVE P., ACCARINO A., GALLEGRO D.. Purinergic neuromuscular transmission in the gastrointestinal tract; functional basis for future clinical and pharmacological studies. *British Journal of Pharmacology*. 2014;:-.
- TERAN-VENTURA E., AGUILERA M., VERGARA P., MARTINEZ V.. Specific changes of gut commensal microbiota and TLRs during indomethacin-induced acute intestinal inflammation in rats. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(9):1043-1054.
- VANHEEL H., VICARIO M., VANUYTSEL T., VAN OUDENHOVE L., MARTINEZ C., KEITA A.V. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262-271.

A destacar

A nivel clínico lo más relevante ha sido la incorporación de técnicas de neurofisiología a nivel del SNC (potenciales evocados faríngeos, Transcranial Magnetic Stimulation) al estudio de la fisiopatología y tratamiento neurorehabilitador de los pacientes con disfagia post-ictus con la filosofía de pasar de un tratamiento compensador a un tratamiento activo que permita la recuperación de la función deglutoria. Además se ha completado una trilogía de estudios que demuestran el enorme impacto sanitario de las complicaciones de la disfagia orofaríngea. A nivel traslacional, investigadores del grupo han caracterizado las alteraciones de la permeabilidad mucosa asociadas a la dispepsia funcional en humanos. A nivel básico nuestros estudios han seguido profundizando en los mecanismos de comunicación neuromuscular en el sistema nervioso entérico humano y el papel específico de diferentes neurotransmisores liberados por las motoneuronas inhibitorias. Finalmente nuestros estudios en animales de experimentación han explorado las relaciones entre la microbiota entérica y la inflamación intestinal.

Institución: Fundación Privada Salud del Consorcio Sanitario del Maresme

Contacto: Fund. Priv. Salud del Consorcio Sanitario del Maresme · Ctra de Cirera, S/N. 08304 Mataró
Teléfono: (+34) 93 741 77 00 ext 1046 · E-mail: pere.clave@ciberehd.org

Websites: www.csdm.cat / www.uab.es

G0071

Programa: P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal



Investigador Principal: Esplugues Mota, Juan Vicente

Integrantes

CONTRATADOS: Normanly, Brian James

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- ORTIZ-MASIA D., COSIN-ROGER J., CALATAYUD S., HERNANDEZ C., ALOS R., HINOJOSA J. et al. Hypoxic macrophages impair autophagy in epithelial cells through Wnt1: Relevance in IBD. *Mucosal Immunology*. 2014;7(4):929-938.
- APOSTOLOVA N, FUNES HA, BLAS-GARCIA A, ALEGRE F, POLO M, ESPLUGUES JV. Involvement of Nitric Oxide in the Mitochondrial Action of Efavirenz: A Differential Effect on Neurons and Glial Cells. *The Journal of infectious diseases*. 2014;.
- BLAS-GARCÍA A, POLO M, ALEGRE F, FUNES HA, MARTÍNEZ E, APOSTOLOVA N et al. Lack of mitochondrial toxicity of darunavir, raltegravir and rilpivirine in neurons and hepatocytes: a comparison with efavirenz. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(11):2995-3000.
- POLO M, ALEGRE F, FUNES HA, BLAS-GARCIA A, VICTOR VM, ESPLUGUES JV et al. Mitochondrial (dys)function - a factor underlying the variability of efavirenz-induced hepatotoxicity?. *British journal of pharmacology*. 2014;.
- HERNANDEZ C., BARRACHINA M.D., COSIN-ROGER J., ORTIZ-MASIA D., ALVAREZ A., TERRADEZ L. et al. Progastrin represses the alternative activation of human macrophages and modulates their influence on colon cancer epithelial cells. *PLoS ONE*. 2014;9(6):-

A destacar

En 2014 nuestro grupo fue concedido un proyecto de investigación de la convocatoria de Acción Estratégica en Salud 2014, del Instituto de Salud Carlos III, y ha recibido otros 4 años de financiación autonómica para la Fase II del Programa PROMETEO de ayudas para el desarrollo de actuaciones de I+D por grupos de investigación de la Generalitat Valenciana. Además de continuar con nuestras líneas habituales, iniciamos dos importantes estudios en colaboración con la industria farmacéutica internacional sobre la toxicidad de los fármacos antirretrovirales.

Institución: Universidad de Valencia

Contacto: Dpto. de Farmacología. Fac. de Medicina de Valencia · Avda. Blasco Ibañez, 15-17.

46010 Valencia · Teléfono: (+34) 96 386 46 24 · E-mail: info@pharmacologyvalencia.com

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

G0028

Programa: P2. Hepatitis víricas



Investigador Principal: Esteban Mur, Juan Ignacio

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

- **Investigación Traslacional:**

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

- **Investigación Básica:**

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

- **Investigación Clínica:**

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

Publicaciones científicas más relevantes

- CASTELLS L., RIMOLA A., MANZARDO C., VALDIVIESO A., MONTERO J.L., BARCENA R. et al. Pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: A prospective cohort study. *Journal of Hepatology*. 2014;62(1):92-100.
- GREGORI J., SALICRU M., DOMINGO E., SANCHEZ A., ESTEBAN J.I., RODRIGUEZ-FRÍAS F. et al. Inference with viral quasispecies diversity indices: Clonal and NGS approaches. *Bioinformatics*. 2014;30(8):1104-1111.
- CUBERO M., GREGORI J., ESTEBAN J.I., GARCIA-CEHIC D., BES M., PERALES C. et al. Identification of host and viral factors involved in a dissimilar resolution of a hepatitis C virus infection. *Liver International*. 2014;34(6):896-906.
- SHELDON J., BEACH N.M., MORENO E., GALLEGU I., PINEIRO D., MARTINEZ-SALAS E. et al. Increased replicative fitness can lead to decreased drug sensitivity of hepatitis C virus. *Journal of Virology*. 2014;88(20):12098-12111.
- CAMPOS-VARELA I., ESTEBAN J.I., BES M., CARALT M., ALLENDE H., RODRIGUEZ-FRÍAS F. et al. Early predictors of antiviral treatment response in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C genotype 1. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014;21(10):e118-e128.

A destacar

Durante 2014, nuestro grupo ha consolidado su liderazgo en la aplicación de la secuenciación masiva al estudio de todos los virus de la hepatitis A, B, C, D y E. Muestra de ello son los trabajos que han sido publicados durante 2014 (en virus B, C y E) y trabajos que están en fase de escritura en virus A y D. Este liderazgo nos ha permitido establecer nuevas colaboraciones con grupos CIBER y no CIBER.

El desarrollo de la metodología de subtipado de alta resolución ha permitido obtener una patente publicada en Enero 2015 y de una publicación en Enero 2015 que ha tenido un gran impacto mediático. Esta metodología está siendo transferida al laboratorio de Diagnóstico Molecular del Hospital Universitario Vall d'Hebron, a otros Hospitales donde desarrollan su actividad miembros del Programa 2 del CIBEREHD, así como a otros Centros Hospitalarios y centros de diagnóstico molecular españoles con la intención de internacionalizar su uso a otros países. En España se ha ofrecido como un sistema de compra pública innovadora.

La secuenciación masiva se está aplicando al estudio en el trasplantes de hígado, sobretodo en el caso de pacientes infectados por VHC. Asimismo, se está realizando estudios de infección aguda del VHC en homosexuales VIH+, además de estudios de transmisión nosocomial reportado en diferentes centros sanitarios.

Actualmente, la metodología de secuenciación masiva está siendo adaptada a estudiar la presencia de mutaciones de resistencia en virus de pacientes que han fallado al tratamiento con los nuevos inhibidores de acción directa, para ello se está solicitando proyecto tanto a nivel nacional como en colaboración con empresa pública. Estos trabajos van a permitir diseñar protocolos de tratamiento personalizados más eficientes para el rescate de este grupo de pacientes.

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

Contacto: Fund. Hospital Universitari Vall d'Hebrón - Institut de Recerca · P. Vall D'hebron, 119-129. 08035 Barcelona · E-mail: jignacio.esteban@ciberehd.org · Website: www.ciberisciii.es

G0025

Programa: P2. Hepatitis víricas

Investigador Principal: Esteban Mur, Rafael

Integrantes

CONTRATADOS: Blasi Fornaguera, María | Homs Riba, Maria | Tabernero Caellas, David.

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



Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- AFDHAL N., ZEUZEM S., KWO P., CHOJKIER M., GITLIN N., PUOTI M. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(20):1889-1898.
- MANNS M., MARCELLIN P., POORDAD F., DE ARAUJO E.S.A., BUTI M., HORSMANS Y. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;384(9941):414-426.
- RIVEIRO-BARCIELA M., BUTI M., HOMS M., CAMPOS-VARELA I., CANTARELL C., CRESPO M. et al. Cirrhosis, liver transplantation and HIV infection are risk factors associated with hepatitis E virus infection. *PLoS ONE*. 2014;9(7):-.
- HOMS M., GIERSCH K., BLASI M., LUTGEHETMANN M., BUTI M., ESTEBAN R. et al. Relevance of a full-length genomic RNA standard and a thermal-shock step for optimal hepatitis delta virus quantification. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(9):3334-3338.
- HOMS M., CABALLERO A., GREGORI J., TABERNEIRO D., QUER J., NIETO L. et al. Clinical application of estimating hepatitis b virus quasispecies complexity by massive sequencing: Correlation between natural evolution and on-treatment evolution. *PLoS ONE*. 2014;9(11):-.

A destacar

Durante el año 2014 hemos seguido trabajado en líneas de investigación relacionadas con el estudio de la variabilidad y evolución de la quasispecies del virus de la hepatitis B (VHB) mediante secuenciación masiva por ultra-deep pyrosequencing (UDPS), en el marco de los proyectos de investigación en salud PI11/01973 y PI12/01893 del Instituto de salud Carlos III. Además también hemos iniciado el estudio de la variabilidad de la quasispecies del virus de la hepatitis delta (VHD) mediante estas tecnologías. La continuidad de estas líneas de investigación está garantizada en los próximos años por un nuevo proyecto de investigación en salud del Instituto de Salud Carlos III (PI14/01416) y una beca del Fellowship program de Gilead Sciences (GLD14-00296), gracias a los cuales podremos analizar la interacción del VHB y VHD con su receptor común para la entrada en el hepatocito y estudiar prospectivamente la complejidad de sus quasispecies virales. Entre las líneas de investigación colaborativas destaca la plataforma para la recogida de datos de pacientes con hepatitis B crónica (CIBERHEP), en la que en 2014 se ha llegado a los 1149 pacientes en tratamiento antiviral con datos registrados analizables. También se ha colaborado con el grupo de la dra. Maura Dandri (Alemania) en la optimización de la cuantificación del ARN-VHD en suero, validándose un estándar de ARN-VHD, y se ha participado en un estudio de control de calidad internacional para evaluar los métodos utilizados para su cuantificación, coordinado por el grupo del Dr. Frederic Le Gal (Francia). Además también se ha participado en la validación internacional de un sistema de puntuación para la predicción del desarrollo de complicaciones hepáticas en pacientes con hepatitis crónica delta (BEA-Score), coordinado por el Dr. Heiner Wedemeyer (Alemania). Finalmente, en relación con el virus de la hepatitis E (VHE), también se han realizado estudios filogenéticos y variabilidad mediante UDPS y estudios epidemiológicos.

Institución: Fundación Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut De Recerca (VHIR)

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

G0035

Programa: P3. Hepatotoxicidad, colestasis y trastornos metabólicos



Investigador Principal: Fernández-Checa Torres, José Carlos

Integrantes

CONTRATADOS: Baulies Doménech, Anna | Núñez Pozuelo, Susana | Zurita Garcia, Esther.

ADSCRITOS: Caballería Rovira, Juan | Colell Riera, Ana | García Ruiz, María del Carmen | Lluís Dúquez, José María | Mari García, Montserrat | Morales Muñoz, Albert

Principales líneas de investigación

- Contribución de las catepsinas en la fibrosis e inflamación del hígado.
- Contribución del colesterol lisosomal en enfermedades raras.
- Contribución de los esfingolípidos y autofagia en el metabolismo lipídico y la esteatohepatitis no alcohólica.
- Desarrollo de métodos de diagnóstico no invasivos para diagnóstico y pronóstico de enfermedades hepáticas inducidas por el alcohol.
- Relación funcional entre los metabolitos de metionina, la esfingomielinasa ácida y la fosfatidilcolina en la esteatohepatitis.
- Mecanismos de daño hepatocelular en modelos de isquemia/reperfusión y su regulación basada en estrategias antioxidantes y antiinflamatorias.
- Mecanismos responsables del transporte de colesterol en la mitocondria.
- Regulación de la homeostasis del colesterol en pacientes y modelos experimentales de esteatohepatitis no alcohólica e isquemia/reperfusión.
- Interacción parenquima estroma en cáncer y daño hepático inducido por isquemia/reperfusión: terapias lipídicas.
- Papel del colesterol y la mitocondria en el Alzheimer.
- Papel del colesterol en el carcinoma hepatocelular en la respuesta a la quimioterapia.
- Esfingolípidos y regulación del estrés oxidativo mitocondrial en la muerte celular.

Publicaciones científicas más relevantes

- GARCIA-RUIZ C., MATO J.M., VANCE D., KAPLOWITZ N., FERNANDEZ-CHECA J.C.. Acid sphingomyelinase-ceramide system in steatohepatitis: A novel target regulating multiple pathways. *Journal of Hepatology*. 2014;62(1):219-233.
- FUCHO R., MARTINEZ L., BAULIES A., TORRES S., TARRATS N., FERNANDEZ A. et al. ASMase regulates autophagy and lysosomal membrane permeabilization and its inhibition prevents early stage non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*. 2014;-.
- ALTAMIRANO J., MIQUEL R., KATOONIZADEH A., ABRALDES J.G., DUARTE-ROJO A., LOUVET A. et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014;146(5):-.
- WIN S., THAN T.A., FERNANDEZ-CHECA J.C., KAPLOWITZ N.. JNK interaction with Sab mediates ER stress induced inhibition of mitochondrial respiration and cell death. *Cell Death and Disease*. 2014;5(1):-.
- RIBAS V., GARCIA-RUIZ C., FERNANDEZ-CHECA J.C.. Glutathione and mitochondria. *Frontiers in Pharmacology*. 2014;5 JUL:-.

A destacar

A lo largo del 2014 nuestro grupo ha publicado 10 artículos en revistas internacionales indexadas, de las cuales el 75% se encuentran en el primer cuartil y más de un 50% en el primer decil. Como resultados relevantes destacar el nuevo papel de la enzima esfingomielinasa ácida en la evolución de la esteatosis y esteatohepatitis así como la identificación de características histológicas asociadas con la severidad de la esteatohepatitis alcohólica y el desarrollo de un nuevo sistema de clasificación de pacientes que pueda ser usado en valoraciones clínicas.

Durante este año, los recursos económicos provinieron de agencias nacionales e internacionales, siendo seis los proyectos estatales y tres los que tuvieron financiación privada. Además, el grupo tuvo un proyecto europeo (META CALL) en colaboración con otros grupos de investigación presentes en Alemania, y Francia. Así mismo, se consolidó la financiación percibida desde 1995 del NIH de EEUU, así como la estrecha colaboración con investigadores clínicos de la Universidad del Sur de California, entre otros.

Cabe resaltar que el grupo también aplicó y consiguió un proyecto nacional de colaboración (RETOS-COLLABORATION), proyecto que se inició en el 2014, así como lograr la financiación de la última convocatoria de la Fundació La Marató para el proyecto que el grupo presentó.

Finalmente destacar una nueva colaboración establecida con otros miembros del CIBEREHD, en concreto de la Universidad de León, y que se basa en estudiar el papel que juegan los esfingolípidos en las enfermedades del hígado así como la continuidad de nuestra colaboración con el grupo del Dr. Mato así como con otros miembros del CIBERDEM y CIBERER.

Se han establecido colaboraciones a nivel de instituciones nacionales (Hospital Vall d'Hebro, IQAC-CSIC, Universidad Autónoma de Barcelona, Universidad de Barcelona, Universidad Complutense, Universidad del País Vasco UPV/EHU-CSIC) e internacionales (Chile, Alemania, Portugal, Francia, Italia, Inglaterra y USA).

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Instituto de Investigaciones Biomédicas · C/ Rossello 161, 6ª PLANTA. 08036 Barcelona
Teléfono: (+34) 93 363 83 00 · E-mail: checa229@yahoo.com · Website: www.iibb.csic.es

G0004

Programa: P2. Hepatitis víricas



Investigador Principal: Forns Bernhardt, Xavier

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

- 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
- Evaluación de nuevos tratamientos contra la infección por el virus de la hepatitis C e impacto del tratamiento antiviral en la historia natural de la hepatitis crónica C.
- Estudio de factores huésped en relación a la historia natural y la respuesta a tratamiento en pacientes con hepatitis crónica C.
- Evaluación precoz de marcadores histológicos de progresión de la fibrosis en pacientes con recurrencia de la hepatitis C después del trasplante hepático y validación de métodos diagnósticos no invasivos de la fibrosis hepática.

Publicaciones científicas más relevantes

- POORDAD F., HEZODE C., TRINH R., KOWDLEY K.V., ZEUZEM S., AGARWAL K. et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):1973-1982.
- KWO P.Y., MANTRY P.S., COAKLEY E., TE H.S., VARGAS H.E., BROWN R. et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(25):2375-2382.
- FORNS X., LAWITZ E., ZEUZEM S., GANE E., BRONOWICKI J.P., ANDREONE P. et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: A phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014;146(7):-.
- MINGORANCE L., FRIESLAND M., COTO-LLERENA M., PEREZ-DEL-PULGAR S., BOIX L., LOPEZ-OLIVA J.M. et al. Selective inhibition of hepatitis c virus infection by hydroxyzine and benzotropine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(6):3451-3460.
- FERNANDEZ-CARRILLO C., COTO-LLERENA M., GONZALEZ P., CRESPO G., MENSA L., CARO-PEREZ N. et al. IFNL4 polymorphism predicts response to hepatitis C treatment after liver transplantation. *Journal of Clinical Virology*. 2014;:-.

A destacar

- Participación y liderazgo de ensayos clínicos internacionales para la evaluación de la eficacia y seguridad de los nuevos antivirales de acción directa frente contra el virus de la hepatitis C en poblaciones especiales de pacientes: cirróticos descompensados, cirróticos en lista de espera para trasplante hepático y receptores de un trasplante hepático.
- Participación de miembros del grupo en la elaboración de las guías clínicas de la EASL y AEEH para el manejo de la hepatitis crónica C, así como en los informes de posicionamiento terapéutico de la AEMPS para los nuevos antivirales.
- La finalización de los estudios de detección del virus de la hepatitis C en biopsias hepáticas nos ha permitido implementar en la práctica clínica un método fidedigno para determinar la presencia de los antígenos virales en tejido hepático.
- Actualmente estamos participando en el proyecto europeo titulado "Terapia con anticuerpos monoclonales humanos para prevenir la recurrencia de la hepatitis C después del trasplante hepático: ensayo clínico con posibles candidatos". (Ref. 305500, HepaMAb) Los principales objetivos de este proyecto son: 1) el desarrollo preclínico de dos anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la entrada del VHC en hepatocitos y 2) la realización de un ensayo clínico de prueba de concepto para la prevención de la infección del injerto después del trasplante hepático. Este consorcio está formado por 7 socios europeos procedentes de distintos ámbitos: industria, academia, institutos de investigación y hospitales.
- El Dr. Xavier Fornas ha dirigido el Curso de Postgrado de la AEEH-CIBEREHD "Manejo de pacientes con enfermedades hepáticas poco frecuentes" en el seno del XXXIX Congreso Anual AEEH, que se celebró en febrero de 2014 en Madrid.

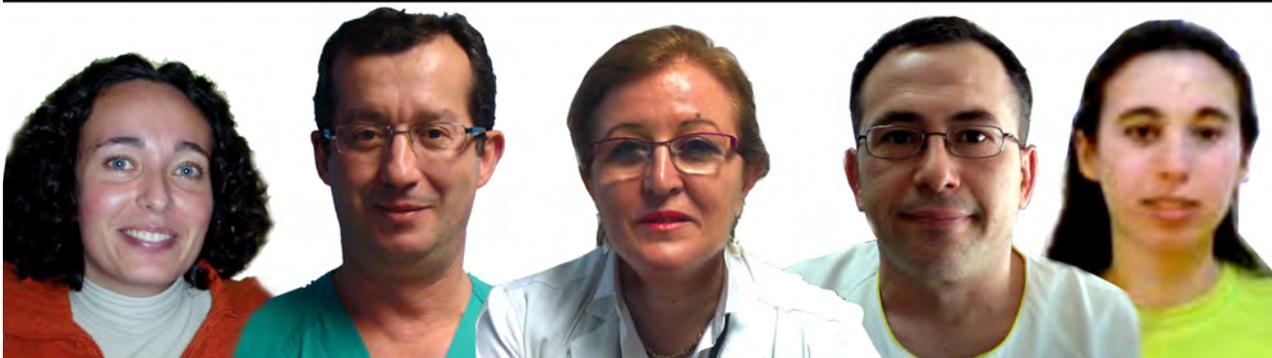
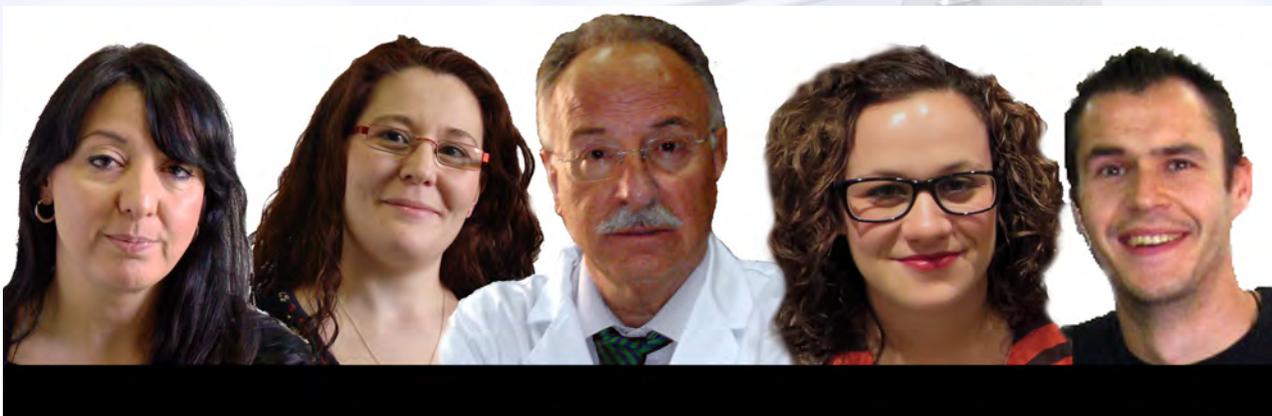
Institución: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

Contacto: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona · C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona

E-mail: xforneas@clinic.ub.es

G0048

Programa: P2. Hepatitis víricas



Investigadora Principal: García Buey, Luisa Consuelo

Integrantes

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

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

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

- PISONERO-VAQUERO S., GARCIA-MEDIAVILLA M.V., JORQUERA F., MAJANO P.L., BENET M., JOVER R. et al. Modulation of PI3K-LXR α -dependent lipogenesis mediated by oxidative/nitrosative stress contributes to inhibition of HCV replication by quercetin. *Laboratory Investigation*. 2014;94(3):262-274.
- CABALEIRO T., OCHOA D., LOPEZ-RODRIGUEZ R., ROMAN M., NOVALBOS J., AYUSO C. et al. Effect of polymorphisms on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of risperidone in healthy volunteers. *Human Psychopharmacology*. 2014;:-.
- REGLERO-REAL N., ALVAREZ-VARELA A., CERNUDA-MOROLLON E., FEITO J., MARCOS-RAMIRO B., FERNANDEZ-MARTIN L. et al. Apicobasal polarity controls lymphocyte adhesion to hepatic epithelial cells. *Cell Reports*. 2014;8(6):1879-1893.
- MARTIN-VILCHEZ S., RODRIGUEZ-MUNOZ Y., LOPEZ-RODRIGUEZ R., HERNANDEZ-BARTOLOME A., BORQUE-INURRITA M.J., MOLINA-JIMENEZ F. et al. Inhibition of Tyrosine Kinase Receptor Tie2 Reverts HCV-Induced Hepatic Stellate Cell Activation. *PLoS ONE*. 2014;9(10):-.
- SANMAMED M.F., CARRANZA-RUA O., ALFARO C., ONATE C., MARTIN-ALGARRA S., PEREZ G. et al. Serum interleukin-8 reflects tumor burden and treatment response across malignancies of multiple tissue origins. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(22):5697-5707.

A destacar

Nuestro grupo de investigación se centra especialmente en la identificación de biomarcadores no invasivos de progresión de enfermedades crónicas del hígado (ECH) a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). También estamos interesados en investigar cómo el virus de la hepatitis C (VHC) interactúa con las células diana y el papel de los factores celulares implicados en las diferentes etapas del ciclo vital del virus. Observamos que los niveles periféricos de angiopoyetinas correlacionaban significativamente con la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C (HCC) y caracterizamos el significado de ciertas variantes genéticas en relación a la progresión de la fibrosis (patentes ES2422874 y ES2423154). Además, describimos que la expansión de los monocitos proangiogénicos e inmunosupresores TIE2-positivos (TEMs) en la sangre periférica de pacientes con HCC podría interferir la respuesta inmune y promover el daño hepático. La expresión de Tie2 en la superficie de este subtipo de monocitos puede servir de "etiqueta" para la monitorización no invasiva de la progresión de las ECH. Asimismo, la comprensión de la regulación de los TEMs puede dar lugar a importantes avances terapéuticos. En base a estas evidencias, nos hemos centrado en abordar el papel conjunto de los anteriores factores angiogénicos (humorales, celulares y genéticos) como biopsia líquida para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las ECH a HCC. Recientemente determinamos que la salida del VHC es un proceso dependiente de clatrina y estamos estudiando: 1) factores celulares implicados en la entrada del VHC en cultivos altamente polarizados; 2) el papel de las apolipoproteínas en la diseminación del VHC; 3) cambios en el proteoma de los hepatocitos infectados; 4) terapias basadas en dendrímeros. Estos estudios pueden proporcionar nuevas perspectivas para la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la patogénesis de las ECH y ayudar a identificar nuevas dianas moleculares que mejoren su manejo clínico

Institución: Servicio Madrileño de Salud

Contacto: Hospital Universitario La Princesa · C/ Diego de León 62. 28006 Madrid

E-mail: luisaconsuelo.garcia@salud.madrid.org ; lgarciabuey@outlook.es

G0023

Programa: P5. Oncología hepática y gastrointestinal



Investigador Principal: García Marín, José Juan

Integrantes

CONTRATADOS: Briz Sánchez, Oscar

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

Principales líneas de investigación

- 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

- GONZALEZ-SANCHEZ E., MARIN J.J.G., PEREZ M.J.. The expression of genes involved in hepatocellular carcinoma chemoresistance is affected by mitochondrial genome depletion. *Molecular Pharmaceutics*. 2014;11(6):1856-1868.
- LOZANO E., SANCHEZ-VICENTE L., MONTE M.J., HERRAEZ E., BRIZ O., BANALES J.M. et al. Cocarcinogenic effects of intrahepatic bile acid accumulation in cholangiocarcinoma development. *Molecular Cancer Research*. 2014;12(1):91-100.
- GARCIA-RODRIGUEZ J.L., BARBIER-TORRES L., FERNANDEZ-ALVAREZ S., GUTIERREZ-DE JUAN V., MONTE M.J., HALILBASIC E. et al. SIRT1 controls liver regeneration by regulating bile acid metabolism through farnesoid X receptor and mammalian target of rapamycin signaling. *Hepatology*. 2014;59(5):1972-1983.
- URRIBARRI A.D., MUNOZ-GARRIDO P., PERUGORRIA M.J., ERICE O., MERINO-AZPITARTE M., ARBELAIZ A. et al. Inhibition of metalloprotease hyperactivity in cystic cholangiocytes halts the development of polycystic liver diseases. *Gut*. 2014;:-.
- ANDRESS E.J., NICOLAOU M., ROMERO M.R., NAIK S., DIXON P.H., WILLIAMSON C. et al. Molecular mechanistic explanation for the spectrum of cholestatic disease caused by the S320F variant of ABCB4. *Hepatology*. 2014;59(5):1921-1931.

A destacar

Durante el año 2014 el Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM) ha desarrollado líneas de investigación que mantiene activas en colaboración con otros grupos del CIBEREHD, en especial con los de los doctores Bujanda y Bañales en Biodonostia (San Sebastián), Prieto y Ávila en el CIMA (Pamplona) y Mato y Martínez-Chantal en el CICBiogune (Bilbao). Así mismo, se han establecido colaboraciones con grupos de Würzburg (Alemania), Ancona (Italia) y Groningen (Holanda) que han permitido la participación del HEVEFARM en dos solicitudes de financiación de proyectos de investigación a agencias internacionales. Los esfuerzos de investigación se han centrado en caracterizar el papel de los sistemas de transporte de fármacos en la falta de respuesta del carcinoma hepatocelular y del colangiocarcinoma a la terapia farmacológica, así como en el desarrollo de estrategias biotecnológicas para superar dicha quimiorresistencia, lo que fue el tema de la Tesis Doctoral defendida por Laura Sanchez Vicente en Junio de 2014. En septiembre de 2014 también presentó su Tesis Doctoral Cecilia Estiú, coordinadora en Argentina del programa de prevención y seguimiento de la colestasis gestacional. Con su participación y la colaboración del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Pediatría de la Universidad de Salamanca se elaboró una "Guía Clínica de la Colestasis Intrahepática Gestacional" (<http://campus.usal.es/~ogyp>). Así mismo, se invirtió un esfuerzo importante en el estudio de otro tema de investigación en hepatología relacionado con el control de la expresión de los sistemas de transporte. Concretamente en la vía de señalización mediada por el receptor nuclear FXR y su participación tanto en procesos de quimioprotección de las células hepáticas sanas como en la refractariedad de los tumores hepáticos a la quimioterapia. En el ámbito educativo el HEVEFARM ha coordinado un Programa de Doctorado y un Máster Universitario sobre Fisiopatología y Farmacología Celular y Molecular.

Institución: Universidad de Salamanca

Contacto: Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno Ed S-09.

Dep. de Fisiología y Farmacología. Teléfono: (+34) 923 294 674 · E-mail: jjgmarin@usal.es

website: <http://www.hevefarm.com/es/hevefarm>

G0009

Programa: P3. Hepatotoxicidad, colestasis y trastornos metabólicos



Investigador Principal: García Monzón, Carmelo

Integrantes

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

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

- SHEEDFAR F., SUNG M.M.Y., APARICIO-VERGARA M., KLOOSTERHUIS N.J., MIQUILENA-COLINA M.E., VARGAS-CASTRILLON J. et al. Increased hepatic CD36 expression with age is associated with enhanced susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Aging*. 2014;6(4):281-295.
- GONZALEZ-RODRIGUEZ A., MAYORAL R., AGRA N., VALDECANTOS M.P., PARDO V., MIQUILENA-COLINA M.E. et al. Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD. *Cell Death and Disease*. 2014;5(4):-.
- MARTÍNEZ-UNA M., VARELA-REY M., MESTRE D., FERNANDEZ-ARES L., FRESNEDO O., FERNANDEZ-RAMOS D. et al. S-Adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2014;:-.
- GARCÍA-MONZÓN C., LO IACONO O., CRESPO J., ROMERO-GÓMEZ M., GARCÍA-SAMANIEGO J., FERNÁNDEZ-BERMEJO M. et al. Increased soluble CD36 is linked to advanced steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(1):65-73.

A destacar

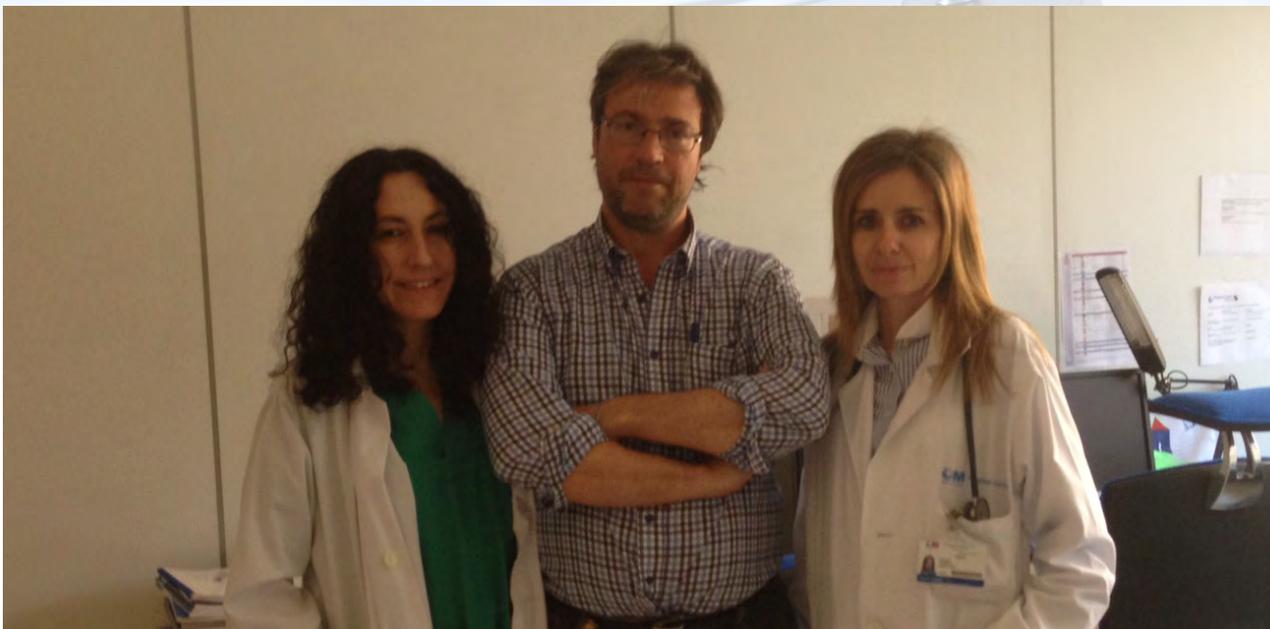
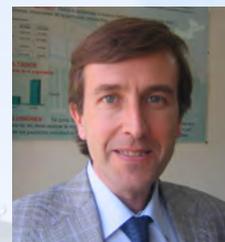
La actividad de mi grupo durante el año 2014 se ha centrado fundamentalmente en 2 líneas de investigación principales. 1) Delinear los mecanismos moleculares implicados en la patogenia de la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHGNA) y particularmente en su forma clínica más relevante, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). En este sentido, hemos demostrado, tanto en modelos murinos como en pacientes con EHGNA, que la edad influye en la severidad de la esteatosis hepática en parte debido a una inducción de la expresión de la ácido graso translocasa CD36 en la membrana plasmática de los hepatocitos (1). En otro estudio, comprobamos que el proceso autofágico está alterado en los hepatocitos de ratones con EHNA y en el hígado de los pacientes con EHGNA/EHNA (2), contribuyendo al desarrollo de la acumulación de grasa en el hígado. Por otro lado, encontramos que, en modelos murinos de EHGNA, las concentraciones hepáticas elevadas de S-adenosilmetionina alteraban el ensamblaje de las lipoproteínas VLDL en el hígado produciendo un mayor aclaramiento de estas VLDL en los tejidos extrahepáticos (3). 2) Identificar biomarcadores para el diagnóstico no invasivo de los pacientes con EHGNA. En esta línea hemos demostrado que la fracción soluble de la ácido graso translocasa CD36 (CD36s) está elevada en el suero de los pacientes con EHGNA y que sus concentraciones séricas se correlacionaban positivamente con el grado histológico de la esteatosis hepática. Esta asociación no se observaba en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (4). Por todo ello, creemos que el valor de la determinación de CD36s en el diagnóstico no invasivo de los pacientes con EHGNA debe ser validado en posteriores estudios clínicos multicéntricos. Estamos trabajando en la identificación de otros biomarcadores relacionados con la disfunción mitocondrial que caracteriza a los pacientes con EHGNA.

Institución: Servicio Madrileño de Salud

Contacto: Servicio Madrileño de Salud · E-mail: cgmonzón@salud.madrid.org

G0083

Programa: P2. Hepatitis víricas



Investigador Principal: García-Samaniego Rey, Javier

Integrantes

CONTRATADOS: Madejón Seiz, Antonio.

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- RAZAVI H., WAKED I., SARRAZIN C., MYERS R.P., IDILMAN R., CALINAS F. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *Journal of viral hepatitis*. 2014;21:34-59.
- WEDEMEYER H., DUBERG A.S., BUTI M., ROSENBERG W.M., FRANKOVA S., ESMAT G. et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *Journal of viral hepatitis*. 2014;21:60-89.
- GARCIA-MONZON C., LO IACONO O., CRESPO J., ROMERO-GOMEZ M., GARCIA-SAMANIEGO J., FERNANDEZ-BERMEJO M. et al. Increased soluble CD36 is linked to advanced steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(1):65-73.
- BRUGGMANN P., BERG T., OVREHUS A.L., MORENO C., BRANDAO MELLO C.E., ROUDOT-THORAVALE F. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of viral hepatitis*. 2014;21:5-33.
- AMPUERO J., DEL CAMPO J.A., ROJAS L., GARCIA-LOZANO J.R., SOLA R., ANDRADE R. et al. PNPLA3 rs738409 causes steatosis according to viral & IL28B genotypes in hepatitis C. *Annals of Hepatology*. 2014;13(4):356-363..

A destacar

FINANCIACIÓN PÚBLICA/PRIVADA

- Proyectos públicos competitivos en activo:
Identificación en plasma y CMSPs de variantes de resistencia al tratamiento con telaprevir o boceprevir frente al VHC mediante cold-PCR. Uso en monitorización de respuesta a tratamiento. (FIS PI12/02146).
- Proyectos privados competitivos en activo:
Análisis genético y epigenético del VHB en pacientes portadores inactivos. Implicaciones en la decisión terapéutica. Gilead S.A. Programa Fellowship. I Convocatoria del Programa de Ayudas a Proyectos de Investigación en VIH y VHC. (GLD13/00046).
- Colaboración con empresas/fundaciones:
Diseño y evaluación de un sistema de qPCR para identificación en punto de diagnóstico de HCV, HIV y HTLV. Financiado por Epistem, Inc., y Bill & Melinda Gates Foundation.
- Participación en actividades de traslación:
Los integrantes del grupo investigador han participado en 12 ensayos clínicos internacionales
- Participación en actividades de formación:
El grupo ha acogido durante el año 2014 a dos estudiantes predoctorales en formación.

Institución: Servicio Madrileño de Salud

Contacto: HOSPITAL LA PAZ · Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid

Teléfono: (+34) 91 453 25 10 · E-mail: javiersamaniego@telefonica.net

G0007

Programa: P1. Hipertensión portal y mecanismos de transición a cirrosis



Investigador Principal: Genesca Ferrer, Joan

Integrantes

CONTRATADOS: Chavarría Vilarasau, Laia | García Lezana, Teresa.

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- CORDOBA J., VENTURA-COTS M., SIMON-TALERO M., AMOROS A., PAVESI M., VILSTRUP H. et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *Journal of Hepatology*. 2014;60(2):275-281.
- REVERTER E., TANDON P., AUGUSTIN S., TURON F., CASU S., BASTIAMPILLAI R. et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2014;146(2):-.
- AUGUSTIN S., MILLAN L., GONZALEZ A., MARTELL M., GELABERT A., SEGARRA A. et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: A prospective study. *Journal of Hepatology*. 2014;60(3):561-569.
- CORDOBA J., VENTURA-COTS M.. Drug-induced removal of nitrogen derivatives in urine: A new concept whose time has come. *Hepatology*. 2014;59(3):764-766.
- EZKURDIA N., RAURELL I., RODRIGUEZ S., GONZALEZ A., ESTEBAN R., GENESCA J. et al. Inhibition of neuronal apoptosis and axonal regression ameliorates sympathetic atrophy and hemodynamic alterations in portal hypertensive rats. *PLoS ONE*. 2014;9(1):-.

A destacar

Durante 2014 hemos continuado con un elevado número de proyectos de investigación colaborativos con otros grupos CIBER y con grupos internacionales, que han dado lugar a publicaciones de elevado impacto. Cabe destacar la concesión por parte del ISCIII de un ensayo clínico multicéntrico nacional en la convocatoria de investigación clínica independiente.

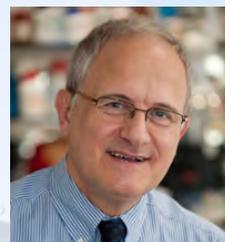
Institución: Fundación Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut De Recerca (VHIR)

Contacto: Hospital Valle Hebrón · Passeig Vall D'hebron, 119-129 08035 Barcelona

Teléfono: (+34) 93 274 61 40 · E-mail: jgenesca@vhebron.net

G0020

Programa: P1. Hipertensión portal y mecanismos de transición a cirrosis



Investigador Principal: Ginés Gibert, Pere

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

- Función fisiopatológica de la célula endotelial en las enfermedades hepáticas.
- Caracterización de mediadores lipídicos de inflamación derivados de las células de Kupffer.
- 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

- LEE M.Y., LUCIANO A.K., ACKAH E., RODRIGUEZ-VITAD J., BANCROFT T.A., EICHMANN A. et al. Endothelial Akt1 mediates angiogenesis by phosphorylating multiple angiogenic substrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(35):12865-12870.
- RODRIGUEZ E., ELIA C., SOLA E., BARRETO R., GRAUPERA I., ANDREALLI A. et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *Journal of Hepatology*. 2014;60(5):955-961.
- RIUS B., TITOS E., MORAN-SALVADOR E., LOPEZ-VICARIO C., GARCIA-ALONSO V., GONZALEZ-PERIZ A. et al. Resolvin D1 primes the resolution process initiated by calorie restriction in obesity-induced steatohepatitis. *FASEB Journal*. 2014;28(2):836-848.
- LOPEZ-VICARIO C., GONZALEZ-PERIZ A., RIUS B., MORAN-SALVADOR E., GARCIA-ALONSO V., LOZANO J.J. et al. Molecular interplay between $\Delta 5/\Delta 6$ desaturases and long-chain fatty acids in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2014;63(2):344-355.
- BARRETO R., ELIA C., SOLA E., MOREIRA R., ARIZA X., RODRIGUEZ E. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):35-42.

A destacar

Los estudios sobre 'Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) realizados en el marco del EASL-CLIF CONSORTIUM han generado 2 scores nuevos que establecen el pronóstico de los pacientes con ACLF.

Otra línea de investigación se ha basado en el estudio del AKI (Acute Kidney Injury) en pacientes con cirrosis hepática. Un estudio ha demostrando la eficacia de la terlipresina y albúmina en el SHR tipo 1 asociado con infecciones bacterianas, una indicación que previamente no establecida. Pere Ginès como miembro del International Ascites Club (IAC), firma un documento de consenso respecto al diagnóstico y tratamiento del AKI en la cirrosis hepática.

Resultados obtenidos en 2014 indican el potencial terapéutico del restablecimiento del equilibrio entre los ácidos grasos omega-6 y -3 en la esteatosis hepática no derivada del consumo del alcohol.

La administración de mediadores lipídicos derivados de los ácidos grasos omega-3 potencia los efectos beneficiosos de la restricción calórica sobre el hígado esteatósico en la obesidad.

Un estudio de fosfoproteómica en endotelio vascular nos ha permitido caracterizar el fosfoproteoma de las isoformas Akt1 y Akt2. En concreto, dianas que participan en el mantenimiento y desarrollo vascular son fosforiladas preferentemente por la isoforma Akt1. Hemos identificado nuevas dianas de Akt que podrían tener potencialidad terapéutica.

La ausencia de un péptido de 5.9 kDa de la cadena α del fibrinógeno es un biomarcador sérico precoz de progresión de fibrosis en pacientes. Además, evaluamos el potencial terapéutico de agentes novedosos que combinan la biospecificidad e inocuidad de las nanopartículas con las propiedades antioxidantes del óxido de cerio y la eficacia de agonistas selectivos del receptor V1 de la vasopresina.

Institución: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

Contacto: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona · Villarroel, 170. 08036 Barcelona

Tel.: (+34) 93 227 17 13

G0086

Programa: P2. Hepatitis víricas

**Investigador Principal:** Gómez Castilla, Jordi**Integrantes****CONTRATADOS:** Ariza Mateos, M Ascensión | Perales Viejo, C. Belén**ADSCRITOS:** Briones Llorente, Carlos | Domingo Solans, Esteban | García Sacristán, Ana |**Principales líneas de investigación**

La líneas de investigación del grupo del Dr. Jordi Gómez, se han centrado en: (1) caracterización de la estructura del mRNA del Interferon Alfa 5, de expresión específica en el hígado humano, y su parecido mimético a la estructura molecular del RNA del virus de la hepatitis C (HCV); (2) la estructura del la región 5' del RNA del HCV en presencia o ausencia del miR-122, (3) en colaboración con los grupos del Dr. Esteban Domingo (CBM –SO), y Juan Ignacio Esteban (Vall d'Hebron) el efecto de la variabilidad en el reconocimiento in vitro de los motivos estructurales del RNA de HCV por factores de reconocimiento estereoespecíficos, y, en cultivo del efecto mutagénico de la ribavirina en la tasa de mutación de la región 5' del RNA de HCV y su efecto en viabilidad viral, y; 4) en colaboración con el grupo de Carlos Briones, como se describe más abajo. En el grupo del Dr. Carlos Briones en el Centro de Astrobiología (CSIC-INTA), durante 2013 se ha continuado investigado sobre diversos aspectos relacionados con las relaciones estructura/función en el RNA genómico del virus de la hepatitis C. Así, se ha logrado profundizar en la caracterización estructural de la interacción entre los extremos 5' y 3' del genoma de HCV, publicado en versión on-line en septiembre de 2013, y en papel en enero de 2014 [1]. En paralelo, durante 2013 se ha completado un estudio en colaboración con el Dr. Jordi Gómez (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 Virología (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/congresovirologiasev2013/>]. 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.

[1] C. Romero-López, A. Barroso-delJesus, 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.

Publicaciones científicas más relevantes

- ROMERO-LOPEZ C., BARROSO-DELJESUS A., GARCIA-SACRISTAN A., BRIONES C., BERZAL-HERRANZ A.. End-to-end crosstalk within the hepatitis C virus genome mediates the conformational switch of the 3'X-tail region. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(1):567-582.
- MORENO E., OJOSNEGROS S., GARCIA-ARRIAZA J., ESCARMIS C., DOMINGO E., PERALES C.. Exploration of sequence space as the basis of viral RNA genome segmentation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(18):6678-6683.
- PERALES C., BEACH N.M., SHELDON J., DOMINGO E.. Molecular basis of interferon resistance in hepatitis C virus. *Current Opinion in Virology*. 2014;8:38-44.
- SHELDON J., BEACH N.M., MORENO E., GALLEGO I., PINEIRO D., MARTINEZ-SALAS E. et al. Increased replicative fitness can lead to decreased drug sensitivity of hepatitis C virus. *Journal of Virology*. 2014;88(20):12098-12111.
- CUBERO M., GREGORI J., ESTEBAN J.I., GARCIA-CEHIC D., BES M., PERALES C. et al. Identification of host and viral factors involved in a dissimilar resolution of a hepatitis C virus infection. *Liver International*. 2014;34(6):896-906.

A destacar

Las propiedades replicativas y de estructura del RNA en la infección por el virus de la hepatitis C y la resistencia al tratamiento con interferón.

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra · Parque Tecnol. de Ciencias de la Salud.
Avda. Del Conocimiento, S/N. 18100 Granada · Teléfono: (+34) 958 181 647

G0013

Programa: P3. Hepatotoxicidad, colestasis y trastornos metabólicos



Investigador Principal: González Gallego, Javier

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- ORDONEZ R., CARBAJO-PESCADOR S., PRIETO-DOMINGUEZ N., GARCIA-PALOMO A., GONZALEZ-GALLEGO J., MAURIZ J.L.. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 and nuclear factor kappa B contribute to melatonin prevention of motility and invasiveness in HepG2 liver cancer cells. *Journal of Pineal Research*. 2014;56(1):20-30.
- SAN-MIGUEL B., CRESPO I., VALLEJO D., ALVAREZ M., PRIETO J., GONZALEZ-GALLEGO J. et al. Melatonin modulates the autophagic response in acute liver failure induced by the rabbit hemorrhagic disease virus. *Journal of Pineal Research*. 2014;56(3):313-321.

- VALLEJO D., CRESPO I., SAN-MIGUEL B., ALVAREZ M., PRIETO J., TUNON M.J. et al. Autophagic response in the Rabbit Hemorrhagic Disease, an animal model of virally-induced fulminant hepatic failure. *Veterinary Research*. 2014;45(1):-.
- PISONERO-VAQUERO S., GARCIA-MEDIAVILLA M.V., JORQUERA F., MAJANO P.L., BENET M., JOVER R. et al. Modulation of PI3K-LXR α -dependent lipogenesis mediated by oxidative/nitrosative stress contributes to inhibition of HCV replication by quercetin. *Laboratory Investigation*. 2014;94(3):262-274.
- MAURIZ E., CARBAJO-PESCADOR S., ORDONEZ R., GARCIA-FERNANDEZ M.C., MAURIZ J.L., LECHUGA L.M. et al. On-line surface plasmon resonance biosensing of vascular endothelial growth factor signaling in intact-human hepatoma cell lines. *Analyst*. 2014;139(6):1426-1435.

A destacar

- Publicaciones 1er decil: 4 • Publicaciones 1er cuartil: 6 • IF total: 30,456
- Nº de proyectos/contratos: 8
- Financiación pública: €64.913 • Financiación privada: €30.304
- Ensayos clínicos multicéntricos: 5
- Colaboraciones CIBEREHD: José V Castell (Valencia); Ricardo Moreno (Madrid); Jesús M^a Prieto (Navarra).
- Colaboraciones otros CIBER: Laura M Lechuga (CIBERbbn, Barcelona).

PROYECTOS RELEVANTES

“Estudio del efecto del tratamiento con quercetina y del trasplante de microbiota intestinal en modelos experimentales de hígado graso no alcohólico”. Ministerio de Economía y Competitividad. 2014-2016. • “Efecto de flavonoides sobre el desarrollo de esteatosis, esteatohepatitis y hepatocarcinoma en modelos in vivo e in vitro de NAFLD”. Programa de apoyo a proyectos de investigación, Consejería de Educación JCyL. 2014-2016. • “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 I+D+i 2013-2015. • “Eficacia de la glutamina en la prevención de enteritis rádica aguda y su efecto sobre el estrés oxidativo”. Gerencia Regional de Salud JCyL. 2011-2014. • “Efecto de moléculas antioxidantes sobre la progresión de NAFLD a hepatocarcinoma”. Fundación Investigación Sanitaria. 2013-2014. • “Nuevas opciones terapéuticas en la fibrosis hepática: estudios in vivo e in vitro”. Fundación Investigación Sanitaria. 2014. • “Estudios de nuevas estrategias para el tratamiento del hepatocarcinoma: Papel de la autofagia”. Sandoz. 2014. • “Estudio de nuevas estrategias para el tratamiento de la fibrogénesis en patologías hepáticas: Papel de la autofagia”. Combino Pharm. 2014.

TESIS

- “Efecto de la melatonina sobre la autofagia, el estrés del retículo endoplasmático y la apoptosis en el fallo hepático agudo inducido por el virus de la enfermedad hemorrágico del conejo”. Daniela Vallejo. Directores: M^a Jesús Tuñón/Marcelino Álvarez. Sobresaliente “Cum Laude” (Mención Internacional).
- “Estudio de los mecanismos patogénicos de la hepatitis C y su relación con el desarrollo de esteatosis. Efecto de un tratamiento antioxidante con flavonoides”. Sandra Pisonero. Directores: Sonia Sánchez-Campos/M^a Victoria García-Mediavilla. Sobresaliente “Cum Laude”.

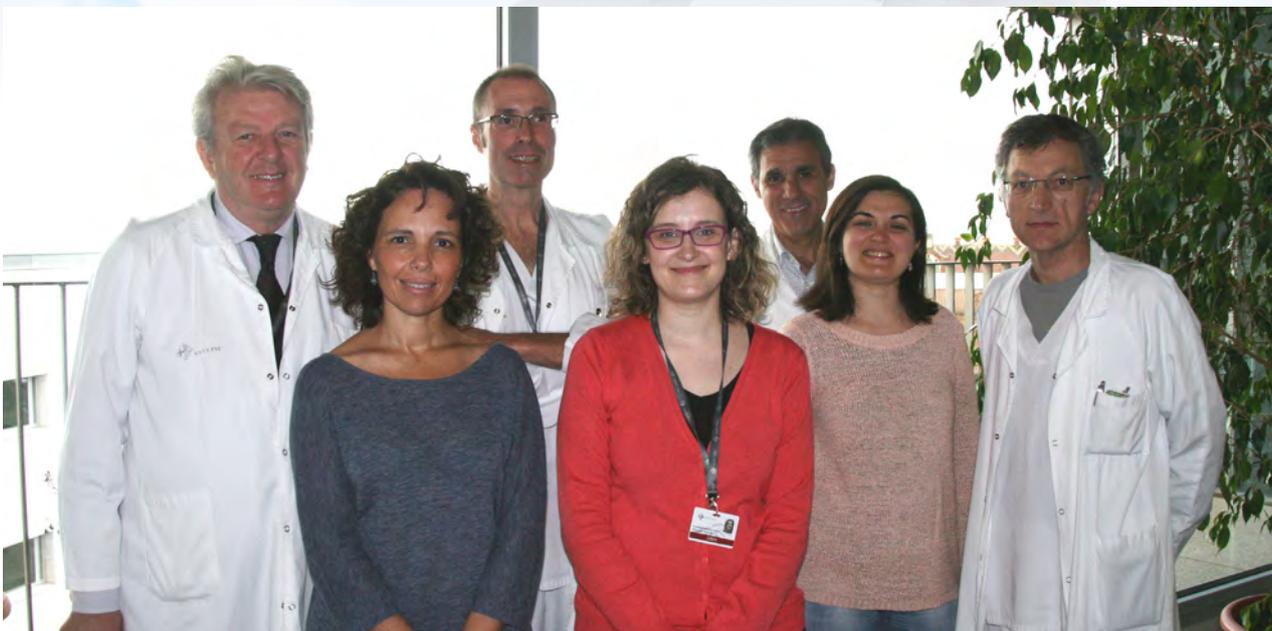
Institución: Universidad de León

Contacto: Teléfono: (+34) 987 291 258 · E-mail: jgonga@unileon.es

Website: institutobiomedicina.unileon.es

G0030

Programa: P1. Hipertensión portal y mecanismos de transición a cirrosis



Investigador Principal: Guarner Aguilar, Carlos

Integrantes

CONTRATADOS: Pavel, Oana | Sánchez Ardid, Elisabet.

ADSCRITOS: Román Abal, Eva M^a | Soriano Pastor, Germán | Torras Colell, Javier | Villanueva Sánchez, Candido

Principales líneas de investigación

Investigación experimental:

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

Investigación clínica:

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

Publicaciones científicas más relevantes

- CUENCA S., SANCHEZ E., SANTIAGO A., EL KHADER I., PANDA S., VIDAL S. et al. Microbiome composition by pyrosequencing in mesenteric lymph nodes of rats with CCl4-induced cirrhosis. *Journal of Innate Immunity*. 2014;6(3):263-271.
- RODRIGUEZ E., ELIA C., SOLA E., BARRETO R., GRAUPERA I., ANDREALLI A. et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *Journal of Hepatology*. 2014;60(5):955-961.
- PUENTE A., HERNANDEZ-GEA V., GRAUPERA I., ROQUE M., COLOMO A., POCA M. et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: An updated systematic review. *Liver International*. 2014;34(6):823-833.
- ROMAN E., TORRADES MA.T., NADAL MA.J., CARDENAS G., NIETO J.C., VIDAL S. et al. Randomized pilot study: Effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014;59(8):1966-1975.
- CONCEPCION-MARTIN M., GOMEZ-OLIVA C., JUANES A., DIEZ X., PRIETO-ALHAMBRA D., TORRAS X. et al. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: A randomized, double-blind trial. *Endoscopy*. 2014;:-.

A destacar

El Grupo del CIBEREHD IP Dr. Carlos Guarner ha tenido gran actividad científica en líneas clínicas y básicas. Destacar la colaboración con grupos del CIBEREHD (Dres. Arroyo, Bosch, Córdoba, Genescá, Albillos, Such, Andrade, F. Guarner), del CIBERNED (Dr. Kulisevsky) y CIBERER (Dr. Diaz-Manera).

Entre los resultados publicados destacamos en la línea clínica de encefalopatía hepática la demostración de que un programa de ejercicio físico en pacientes con cirrosis sin ascitis es seguro, aumenta su capacidad funcional y mejora la calidad de vida.

En la línea clínica de hipertensión portal hemos finalizado el análisis del estudio PRAKO, que muestra que un tratamiento guiado por monitorización hemodinámica mejora la eficacia del actual tratamiento de primera línea (con β -bloqueantes y ligadura endoscópica) para la prevención de recidiva hemorrágica varicosa.

Se ha prolongado el estudio PREDESCI, que evalúa la prevención de la descompensación en la cirrosis mediante el tratamiento de la hipertensión portal, con nuevo FIS. Se ha concluido el manuscrito correspondiente al estudio sobre desarrollo de circulación hiperdinámica y respuesta a β -bloqueantes en las distintas fases de la cirrosis compensada con hipertensión portal subclínica y clínicamente significativa.

En el ámbito experimental, hemos publicado que el probiótico VSL#3 mejora la barrera intestinal, disminuye la traslocación bacteriana y modula el estado proinflamatorio en ratas con cirrosis. Este estudio ha permitido iniciar un ensayo clínico doble ciego randomizado para evaluar el efecto de VSL#3 sobre la respuesta inflamatoria y el estado cognitivo en pacientes cirróticos.

Estudio experimental sobre traslocación bacteriana determinada por técnica de pirosecuenciación pudimos comprobar que las rates cirróticas y normales presentan carga bacteriana similar en los ganglios mesentéricos pero con menor diversidad en las cirróticas.

Se han organizado dos Cursos de formación continuada, dirigidos por el IP: XCVII Curso de la Escuela de Patología Digestiva y XXXI Curso de sedación profunda para endoscopistas.

Hemos participado en 14 proyectos y ensayos clínicos durante el 2014.

La Dra. A. Puente presentó su Tesis Doctoral siendo co-director el Dr. C. Villanueva de nuestro grupo.

Institución: Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo

Contacto: Inst. de Inv. del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo · S Antoni M^a Claret 167.

08025 Barcelona · E-mail: cguarner@santpau.cat

G0062

Programa: P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal



Investigador Principal: Guarner Aguilar, Francisco

Integrantes

CONTRATADOS: Varela Castro, Encarnación.

ADSCRITOS: Antolin Mate, María | Borruel Sáinz, Natalia | Casellas Jorda, Francisco | Manichanh, Chaysavanh | Molero Richard, Francesc Xavier | Vilaseca Momplet, Jaime

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MANICHANH C., ECK A., VARELA E., ROCA J., CLEMENTE J.C., GONZALEZ A. et al. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: Effect of diet. *Gut*. 2014;63(3):401-408.
- HILL C., GUARNER F., REID G., GIBSON G.R., MERENSTEIN D.J., POT B. et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2014;11(8):506-514.
- LI J., WANG J., JIA H., CAI X., ZHONG H., FENG Q. et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature Biotechnology*. 2014;32(8):834-841.
- NIELSEN H.B., ALMEIDA M., JUNCKER A.S., RASMUSSEN S., LI J., SUNAGAWA S. et al. Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nature Biotechnology*. 2014;32(8):822-828.
- CENDROWSKI J., SANCHEZ-AREVALO LOBO V.J., SENDLER M., SALAS A., KUHN J.-P., MOLERO X. et al. Mnk1 is a novel acinar cell-specific kinase required for exocrine pancreatic secretion and response to pancreatitis in mice. *Gut*. 2014;-.

A destacar

En 2014 hemos completado el catálogo de 10 millones de genes no humanos que conviven con el ser humano, formando parte la mirada de seres vivos que colonizan el tracto gastrointestinal. El catálogo incluye genes de bacterias, arqueas, levaduras, virus y protistas, y se ha logrado mediante secuenciación metagenómica de muestras de 1300 individuos de España, Dinamarca, Francia, Italia, China y Estado Unidos. Es uno de los logros derivados de nuestra participación en el International Human Microbiome Consortium, y será sin duda en una herramienta muy valiosa para comprender plenamente las funciones metabólicas y tróficas de la microbiota intestinal humana.

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

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

E-mail: fguarner@vhebron.net · Website: www.vhir.org

G0066

Programa: P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal



Investigador Principal: Lanas Arbeola, Ángel

Integrantes

CONTRATADOS: Arechavaleta Tabuenca, Samanta P. | Jiménez Molinos, Pilar.

ADSCRITOS: Arroyo Villarino, María Teresa | Baptista, Pedro Miguel | Benito Ruesca, Rafael | Casado Arroyo, Rubén | Ferrández Arenas, Ángel | García González, María Asunción | Gomollón García, Fernando | Ortego Fernández de Retana, Francisco Javier | Piazuelo Ortega, Elena | Roncales Casado, Pilar | Sáinz Samitier, Ricardo | Sopeña Biarge, Federico | Sostres Homedes, Carlos | Strunk Groot, Mark

Principales líneas de investigación

- ENFERMEDADES DEL TRACTO DIGESTIVO ASOCIADAS AL ÁCIDO, INHIBICIÓN DE COX O INFECCIÓN POR H. PYLORI: Identificación de factores ambientales y genéticos de riesgo de lesiones y complicaciones de la mucosa gastro-intestinal, orientadas al desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento. / Mecanismos biológicos y moleculares de progresión neoplásica en esófago de Barrett: identificación de biomarcadores de riesgo neoplásico y nuevas dianas terapéuticas para su 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 Á, CARRERA-LASFUENTES P, ARGUEDAS Y, GARCÍA S, BUJANDA L, CALVET X et al. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;.
- LANAS A., SOSTRES C.. PPI therapy: The small bowel, low-dose aspirin and PPIs-Should we be concerned?. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2014;11(8):458-460.
- PATRIGNANI P., TACCONELLI S., PIAZUELO E., DI FRANCESCO L., DOVIZIO M., SOSTRES C. et al. Reappraisal of the clinical pharmacology of low-dose aspirin by comparing novel direct and traditional indirect biomarkers of drug action. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(8):1320-1330.
- CASTELLS A., QUINTERO E., ALVAREZ C., BUJANDA L., CUBIELLA J., SALAS D. et al. Rate of Detection of Advanced Neoplasms in Proximal Colon by Simulated Sigmoidoscopy vs Fecal Immunochemical Tests. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(10):1708-1716.
- ALONSO A, DOMÈNECH E, JULIÀ A, PANÉS J, GARCÍA-SÁNCHEZ V, MATEU PN et al. Identification of Risk Loci for Crohn's Disease Phenotypes Using a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology*. 2014;.

A destacar

PROYECTOS

- Ángel 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. • Fernando Gomollón. Proyecto Europeo. Inflammatory Bowel Disease CHARACTERization by a multi-modal integrated biomarker study. Project acronym: IBD-CHARACTER, Grant agreement no: 305676. • Ángel Lanás. Proyecto Europeo. CANCER12-014-PREDICT. Personalized prevention of colorectal neoplasia by use of genetic variability for the prediction of efficacy and toxicity of treatment with COX-2 inhibitors and aspirin. Coordinador del proyecto Dr. Aber NADIR. • Ángel Lanás. Ácido acetil salicílico y plaquetas en el cáncer de colon. PI14/01218 • Elena Piazuolo. Inhibición del transporte de protones en la quimioprevención y tratamiento del adenocarcinoma de esófago. PI14/01931. • Ángel Lanás. Ácido acetil salicílico en la prevención del cáncer colorrectal. Papel de las plaquetas en su mecanismo de acción. Bayer Internacional. 2014 • Elena Piazuolo. Cambios epigenéticos en la progresión de esófago de Barrett a adenocarcinoma esofágico: aplicación para la identificación de pacientes de alto riesgo. PI11/02089.

EECC

- Fernando Gomollón. Estudio abierto, multicéntrico, que evalúa la eficacia y seguridad de dos algoritmos de tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave. (CALM) Fase III • Fernando Gomollón. Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad de dos pautas de inducción con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn moderada o muy activa y evidencia de ulceración de la mucosa. Fase III. • Fernando Gomollón. Un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico sobre una pauta posológica más alta de adalimumab en comparación con una pauta estándar para el tratamiento de inducción y mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa moderada o muy activa. Fase III. • Fernando Gomollón. Registro no intervencionista a largo plazo para evaluar la seguridad y la efectividad de HUMIRA (adalimumab) en pacientes colitis ulcerosa (CU) de actividad moderada a grave.

PREMIOS

- II Premio "II Certamen a la Innovación" HCU Lozano Blesa, proyecto innovador: "Adecuación de listas de espera mediante gestión de agendas". M^a Teresa Arroyo Villarino

Institución: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

Contacto: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa · Avda. San Juan Bosco 15. 50009 Zaragoza.

Tel.: (+34) 976 765 786 · E-mail: alanas@unizar.es · <http://www.ciberisciii.es/grupo?id=16107>

G1069

Programa: P3. Hepatotoxicidad, colestasis y trastornos metabólicos



Investigadora Principal: Martín Sanz, Paloma

Integrantes

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

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.

Publicaciones científicas más relevantes

- TRAVES P.G., PARDO V., PIMENTEL-SANTILLANA M., GONZALEZ-RODRIGUEZ A., MOJENA M., RICO D. et al. Pivotal role of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) in the macrophage response to pro-inflammatory and anti-inflammatory challenge. *Cell Death and Disease*. 2014;5(3):-.
- GONZALEZ-RODRIGUEZ A., MAYORAL R., AGRA N., VALDECANTOS M.P., PARDO V., MIQUILENA-COLINA M.E. et al. Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD. *Cell Death and Disease*. 2014;5(4):-.
- MORENO-CACERES J., CAJA L., MAINEZ J., MAYORAL R., MARTIN-SANZ P., MORENO-VICENTE R. et al. Caveolin-1 is required for TGF- β -induced transactivation of the EGF receptor pathway in hepatocytes through the activation of the metalloprotease TACE/ADAM17. *Cell Death and Disease*. 2014;5(7):-.
- PIMENTEL-SANTILLANA M., TRAVES P.G., PEREZ-SEN R., DELICADO E.G., MARTIN-SANZ P., MIRAS-PORTUGAL M.T. et al. Sustained release of prostaglandin e₂ in fibroblasts expressing ectopically cyclooxygenase 2 impairs p2y-dependent ca²⁺-mobilization. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014:-.

A destacar

Durante 2014 nos hemos centrado en el estudio del flujo autofágico y el estrés del retículo en el desarrollo de la EHGNA en colaboración con Carmelo García-Monzón del CIBEREHD y Ángela Valverde del Ciberdem. Nuestro estudio demostró que el flujo autofágico se encuentra disminuido en el hígado tanto de pacientes como de modelos murinos de EHGNA y también en hepatocitos tratados con palmitato, sugiriendo que la interrupción de la autofagia puede ser debida al estrés del retículo que conduce a apoptosis. Nuestros resultados sugieren que las terapias encaminadas a restaurar el flujo autofágico pueden prevenir o atenuar la EHGNA.

Un trabajo colaborativo con Isabel Fabregat del IDIBELL ha estudiado el papel de la Cav-1 en las señales anti-apoptóticas inducidas por TGF- β en hepatocitos. La Cav-1 es necesaria para la activación dependiente de TGF- β de la metalloproteasa TACE/ADAM17 que a su vez es responsable de la activación de la vía de EGFR y de la inhibición de los efectos pro-apoptóticos de TGF- β . De esta manera la Cav-1 contribuye a los efectos pro-tumorigénicos del TGF- β en las células de cáncer hepático.

Nuestro grupo también se centra en el estudio del papel de los macrófagos en la fisiopatología de los principales órganos. Con Ángela Valverde hemos estudiado el papel de la tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) en la respuesta del macrófago a estímulos pro y anti-inflamatorios indicando que el uso de inhibidores de la PTP1B, aunque presentan beneficios potenciales para el tratamiento de la diabetes, acentúan la respuesta pro-inflamatoria comprometiendo la viabilidad de los macrófagos y el balance pro-resolutivo.

Finalmente, nuestros resultados han demostrado que la liberación mantenida de prostaglandina E₂ en fibroblastos, disminuye la movilización de Ca²⁺ dependiente de los receptores purinérgicos P₂Y contribuyendo a la regulación de la respuesta inflamatoria.

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols · C/ Arturo Duperier 4. 28029 Madrid
Teléfono: (+34) 91 497 27 46 · E-mail: smartins@iib.uam.es

G0077

Programa: P4. Inmunología y trasplante de hígado



Investigador Principal: De la Mata García, Manuel

Integrantes

CONTRATADOS: Ferrín Sánchez, Gustavo.

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- RODRIGUEZ-PERALVAREZ M., MANOUSOU P., LERUT J., DE LA MATA M., BURROUGHS A.K.. How much immunosuppression is needed after liver transplantation?. *Clinical Transplantation*. 2014;28(1):6-7.
- RODRIGUEZ-PERALVAREZ M., DE LA MATA M., BURROUGHS A.K.. Liver transplantation: Immunosuppression and oncology. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2014;19(3):253-260.
- FERRIN G., RANCHAL I., LLAMOZA C., RODRIGUEZ-PERALVAREZ M.L., ROMERO-RUIZ A., AGUILAR-MELERO P. et al. Identification of candidate biomarkers for hepatocellular carcinoma in plasma of HCV-infected cirrhotic patients by 2-D DIGE. *Liver International*. 2014;34(3):438-446.
- HERENCIA C., ALMADEN Y., FERRIN G., MARTINEZ-ROMERO R., DE LA MATA M., CIRIA R. et al. Cardiotrophin-1 decreases liver apoptosis through calpastatin induction. *Journal of Surgical Research*. 2014;:-

A destacar

Una de las principales líneas de investigación en la que trabaja nuestro grupo es la influencia que tiene el régimen inmunosupresor en la recidiva del hepatocarcinoma tras el trasplante hepático. Entre los resultados más importantes, se ha demostrado como los niveles elevados de inhibidores de calcineurina durante el primer mes pos-trasplante están asociados a un mayor riesgo de recidiva tumoral. Dichos resultados han sido publicados en varios artículos de elevado índice de impacto. De entre ellos, destaca el artículo publicado en *Journal of Hepatology* "Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma", el cual ha sido galardonado en 2014 por el IMIBIC como publicación científica más relevante y con el XII premio nacional de investigación del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Córdoba. Además, nuestro grupo ha conseguido financiación del ISCIII para seguir trabajando en esta misma línea, llevando a cabo el proyecto titulado "Importancia de la activación del sistema inmune para eliminar células tumorales circulantes y prevenir la recidiva del hepatocarcinoma tras el trasplante hepático".

Como resultado del proyecto FIS titulado "Aproximación proteómica para la identificación y validación de nuevos marcadores moleculares de diagnóstico y progresión del carcinoma hepatocelular", se han logrado identificar 4 marcadores plasmáticos de diagnóstico del hepatocarcinoma en pacientes cirróticos por VHC. Dichos resultados han sido publicados en la revista de primer cuartil *Liver International* y han dado lugar a la solicitud de patente de un método de diagnóstico en sangre del hepatocarcinoma en pacientes con VHC.

Finalmente, cabe destacar la participación de nuestro grupo en la redacción de la guía clínica titulada "Libro Blanco de la Hepatología en España".

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

Contacto: Hospital Universitario Reina Sofía · Edificio Consultas Externas 2ª Planta Medicina interna.
14004 Córdoba · E-mail: mdelamatagarcia@gmail.com

G0017

Programa: P3. Hepatotoxicidad, colestasis y trastornos metabólicos



Investigador Principal: Mato De la Paz, José M^a

Integrantes

CONTRATADOS: Fernández Ramos, David | González Lahera, Aintzane | Royo López, Felix Miguel | Varela Rey, Marta.

ADSCRITOS: Abrescia, Nicola Gerardo | Aransay Bañares, Ana María | Beraza Aguilar, Naiara | Elortza Bastterrika, Felix | Falcón Pérez, Juan Manuel | Martínez Chantar, María Luz

Principales líneas de investigación

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

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

- VARELA-REY M., IRUARRIZAGA-LEJARRETA M., LOZANO J.J., ARANSAY A.M., FERNANDEZ A.F., LAVIN J.L. et al. S-adenosylmethionine levels regulate the schwann cell DNA methylome. *Neuron*. 2014;81(5):1024-1039.
- GARCIA-RODRIGUEZ J.L., BARBIER-TORRES L., FERNANDEZ-ALVAREZ S., GUTIERREZ-DE JUAN V., MONTE M.J., HALILBASIC E. et al. SIRT1 controls liver regeneration by regulating bile acid metabolism through farnesoid X receptor and mammalian target of rapamycin signaling. *Hepatology*. 2014;59(5):1972-1983.
- SALAZAR M., LORENTE M., GARCIA-TABOADA E., PEREZ GOMEZ E., DAVILA D., ZUNIGA-GARCIA P. et al. Loss of Tribbles pseudokinase-3 promotes Akt-driven tumorigenesis via FOXO inactivation. *Cell Death and Differentiation*. 2014;:-.
- GRADILLA AC, GONZÁLEZ E, SEJO I, ANDRÉS G, BISCHOFF M, GONZÁLEZ-MENDEZ L et al. Exosomes as Hedgehog carriers in cytoneme-mediated transport and secretion. *Nature communications*. 2014;5:5649.
- AZKARGORTA M., WOJTAS M.N., ABRESCIA N.G.A., ELORTZA F.. Lysine methylation mapping of crenarchaeal DNA-directed RNA polymerases by collision-induced and electron-transfer dissociation mass spectrometry. *Journal of Proteome Research*. 2014;13(5):2637-2648.

A destacar

- Nuestro grupo es el coordinador de uno de los tres Proyectos Integrados de Excelencia del Instituto de Salud Carlos III financiados este año que engloba cuatro CIBER (CIBERSAM, CIBERDEM, CIBEROBN y CIBEREHD) con 12 grupos en total y que lleva por título "Understanding obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes and fatty liver disease: a multidisciplinary approach. (JM Mato y ML Martínez-Chantar)
- El proyecto titulado "A study of the biogenesis and tissue distribution of exosomes to develop new therapeutic agents" del Dr. Juan Manuel Falcón obtiene financiación de la Fundación Ramón Areces.
- Los Dres. Félix Elortza y Juan Manuel Falcón participan en el proyecto MICROXOM (Desarrollo de una nueva tecnología a escala para la separación y recogida de diferentes poblaciones de exosomas) financiado por el Gobierno Vasco.
- La plataforma de análisis de genoma, liderada por la Dra. Ana María Aransay, analiza más de 2300 muestras en 63 servicios para 31 usuarios que solicitan estudios de expresión génica por arrays y por secuenciación de metilomas y de exomas y genotipado de genoma completo por arrays.
- El proyecto titulado "Prohibitin 1 in liver injury and cancer" del Dr. José M Mato y la Dra. M Luz Martínez-Chantar obtiene financiación de los NIH, USA.

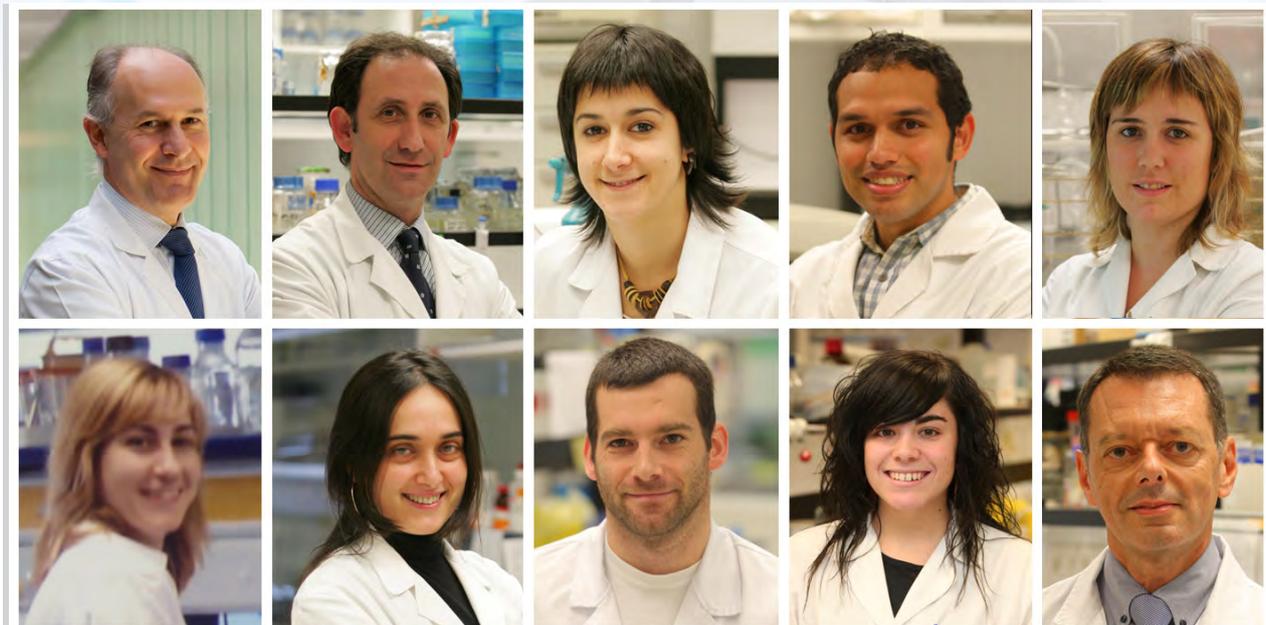
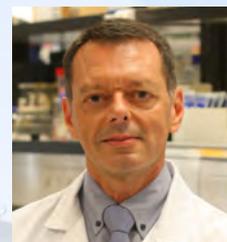
Institución: CIC BIOGUNE

Contacto: CIC BIOGUNE. Parque Tecnológico de Bizkaia Edificio 800 · Teléfono: (+34) 94 657 25 17

E-mail: jmmato@bicbiogune.es · Website: www.bicbiogune.es

G0067

Programa: P3. Hepatotoxicidad, colestasis y trastornos metabólicos



Investigador Principal: Medina Cabrera, Juan Francisco

Integrantes

CONTRATADOS: Arcelus Echavarri, Sara | Portu Garcia, Ainhoa

ADSCRITOS: Concepción González, Axel Rolando | García González, Javier Nicolas | López Martínez, María | Rodríguez Ortigosa, Carlos Manuel | Sáez de Blas, Elena | Sarvide Plano, Sarai

Principales líneas de investigación

- Genética Molecular de colestasis intrahepáticas; papel del intercambiador de aniones AE2 en la etiopatogenia de la cirrosis biliar primaria; efecto del ácido ursodesoxicólico en la enfermedad y su relación con AE2.
- Analisis 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 la nitrosilación de proteínas en la regulación de 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

- RODRIGUEZ-ORTIGOSA C.M., CELAY J., OLIVAS I., JUANARENA N., ARCELUS S., URIARTE I. et al. A GAPDH-mediated trans-nitrosylation pathway is required for feedback inhibition of bile salt synthesis in rat liver. *Gastroenterology*. 2014;147(5):1084-1093.
- CONCEPCION A.R., SALAS J.T., SARVIDE S., SAEZ E., FERRER A., LOPEZ M. et al. Anion exchanger 2 is critical for CD8+ T cells to maintain pHi homeostasis and modulate immune responses. *European Journal of Immunology*. 2014;44(5):1341-1351.
- GODOY V., BANALES J.M., MEDINA J.F., PASTOR-ANGLADA M.. Functional crosstalk between the adenosine transporter CNT3 and purinergic receptors in the biliary epithelia. *Journal of Hepatology*. 2014;61(6):1337-1343.
- CONCEPCION A.R., LOPEZ M., ARDURA-FABREGAT A., MEDINA J.F.. Role of AE2 for pHi regulation in biliary epithelial cells. *Frontiers in Physiology*. 2014;4 JAN:-.

A destacar

Los datos obtenidos en relación al papel de la nitrosilación de proteínas en la regulación de la síntesis de ácidos biliares pueden abrir un nuevo campo de investigación en esta área inexplorada hasta ahora. Por ello es de suponer que el impacto de la publicación en *Gastroenterology* de Rodríguez-Ortigosa et al. irá incrementándose con el tiempo.

Algo equivalente cabe decir sobre las otras dos publicaciones en *Eur J.Immunol* y *J. Hepatol* (Concepcion et al. y Godoy et al., respectivamente). La primera descubre el mecanismo por el que la deficiencia de AE2 predispone a la inmunorreactividad linfocitaria (aspecto relevante para la CBP). La segunda describe el purinoma y su función en las células del epitelio biliar.

Institución: Fundación para la Investigación Médica Aplicada

Contacto: Fund. para la Investigación Médica Aplicada · Avda. Pío XII, 55. 31008 Pamplona

E-mail: jfmedina@unav.es · Website: <https://www.cima.es/areas/terapia-genica-y-hepatologia>

G0011

Programa: P4. Inmunología y trasplante de hígado



Investigador Principal: Navasa Anadon, Miquel Àngel

Integrantes

CONTRATADOS: Martínez Picola, Marta | Massip Salcedo, Marta | Millán López, Olga | Muñoz Luque, Javier

ADSCRITOS: Brunet Serra, Mercedes | Fondevila Campo, Constantino | García-Valdecasas Salgado, Juan Carlos | Peralta Uroz, Carmen | Rosello Catafau, Joan | Sánchez Fueyo, Alberto

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- BOHNE F., LONDONO M.-C., BENITEZ C., MIQUEL R., MARTINEZ-LLODELLA M., RUSSO C. et al. HCV-induced immune responses influence the development of operational tolerance after liver transplantation in humans. *Science Translational Medicine*. 2014;6(242):-.
- ELIAS-MIRO M., MENDES-BRAZ M., CEREIJO R., VILLARROYA F., JIMENEZ-CASTRO M.B., GRACIA-SANCHO J. et al. Resistin and visfatin in steatotic and non-steatotic livers in the setting of partial hepatectomy under ischemia-reperfusion. *Journal of Hepatology*. 2014;60(1):87-95.
- MARINO Z., MENSA L., CRESPO G., MIQUEL R., BRUGUERA M., PEREZ-DEL-PULGAR S. et al. Early periportal sinusoidal fibrosis is an accurate marker of accelerated HCV recurrence after liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2014;61(2):270-277.
- JIMENEZ-CASTRO M.B., MERONO N., MENDES-BRAZ M., GRACIA-SANCHO J., MARTINEZ-CARRERES L., Cornide-Petronio M.E. et al. The effect of brain death in rat steatotic and non-steatotic liver transplantation with previous ischemic preconditioning. *Journal of Hepatology*. 2014;62(1):83-91.
- HESSHEIMER A.J., ESCOBAR B., MUNOZ J., FLORES E., GRACIA-SANCHO J., TAURA P. et al. Somatostatin therapy protects porcine livers in small-for-size liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(8):1806-1816.

A destacar

- Identificación de la Sirtuin 1 como factor modulador del síndrome de isquemia reperusión asociado con el trasplante ortotópico de hígado en la rata, demostrando que su activación favorece la preservación del injerto. La Sirtuin 1 abre, por tanto, una nueva vía para la preservación de órganos en el trasplante hepático.
- Establecimiento de disfunciones en la vía colinérgica como responsables de la respuesta inflamatoria inducida por la muerte cerebral en injertos hepáticos esteatósicos y no esteatósicos sometidos a trasplante y su regulación farmacológica y quirúrgica. La reproducción de condiciones experimentales lo más parecidas a la realidad es una condición sine qua non para una correcta evaluación y extrapolación de resultados. La mayoría de los modelos de trasplante hepático obvian el proceso de muerte cerebral, con lo que todo el proceso denominado "tormenta cerebral" que habitualmente condiciona la utilización de hígados en los donantes, no se tiene en cuenta en modelos experimentales. Además, se ha definido el impacto de la vía colinérgica en la respuesta inflamatoria secundaria a la muerte cerebral.
- Valoración de la eficacia de un biorreactor para mimetizar las interacciones paracrinas entre los diferentes tipos celulares en trasplante hepático, lo que ha dado lugar a la creación de una patente: Bioreactor for cell co-culture.
- Caracterización de la fibrosis sinusoidal en la recurrencia de la hepatitis C en el trasplante hepático y el establecimiento de su valor pronóstico. Se ha propuesto un método para su cuantificación y graduación que aporta un importante valor pronóstico y que permite distinguir aquellos pacientes tributarios a tratamiento antiviral precoz. Como consecuencia de este estudio se inicia un nuevo proyecto dirigido a evaluar la regresión de la fibrosis hepática en los pacientes trasplantados por VHC después del tratamiento antiviral: Fiss PI14/01055

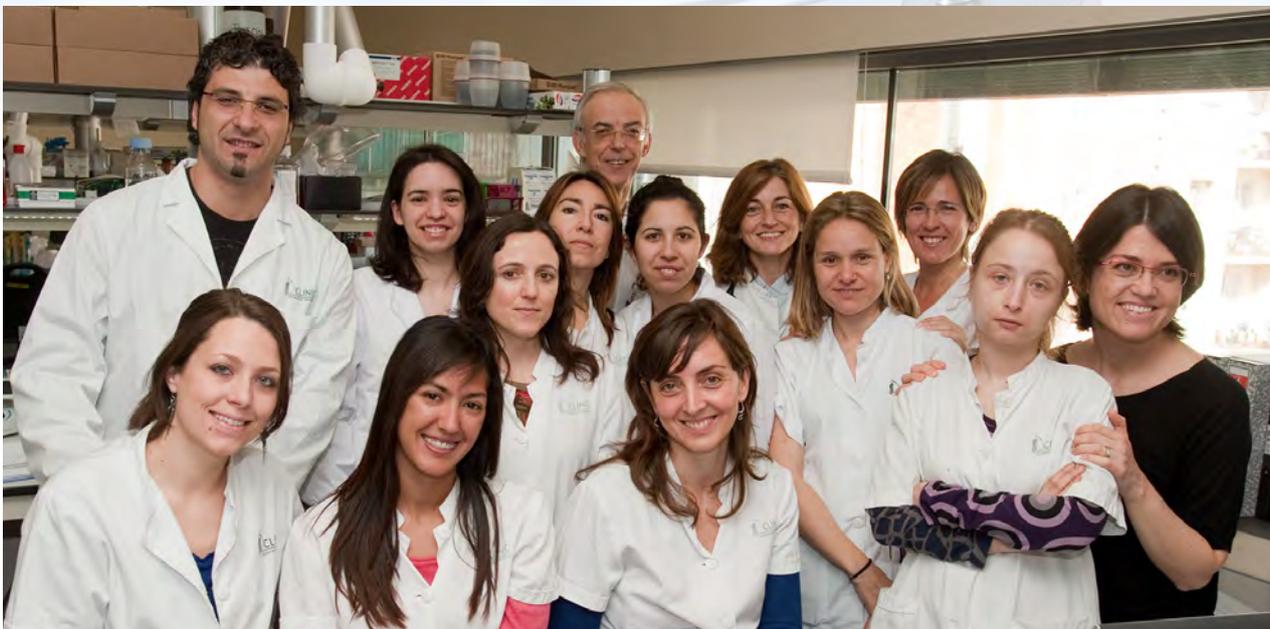
Institución: Hospital Clínico y Provincial De Barcelona

Contacto: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Villarroel, 170. 08036 Barcelona

E-mail: mnavasa@clinic.ub.es

G0018

Programa: P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal



Investigador Principal: Panés Díaz, Julià

Integrantes

CONTRATADOS: Benítez Ribas, Daniel | Esteller Viñal, Miriam | Masamunt Estrella, M Carme | Planell Picola, Nuria | Rámirez Morros, Anna M

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

Principales líneas de investigación

El grupo de investigación en enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Clínic de Barcelona concentra sus actividades de investigación en aspectos de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La investigación en aspectos de fisiopatología de la enfermedad está orientada al descubrimiento de aspectos que pueden tener un valor terapéutico directo. Así, los proyectos están dirigidos a la caracterización de los patrones de respuesta inmune en la enfermedad precoz y tardía que pueden ser útiles para personalizar los tratamientos 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

- ORDAS I., RIMOLA J., RODRIGUEZ S., PAREDES J.M., MARTINEZ-PEREZ M.J., BLANC E. et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(2):-.
- LEAL R.F., PLANELL N., KAJEKAR R., LOZANO J.J., ORDAS I., DOTI I. et al. Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF α therapy. *Gut*. 2014;:-.
- JAUREGUI-AMEZAGA A., LOPEZ-CERON M., ACEITUNO M., JIMENO M., DE MIGUEL C.R., PINO-DONNAY S. et al. Accuracy of advanced endoscopy and fecal calprotectin for prediction of relapse in ulcerative colitis: A prospective study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(7):1187-1193.
- DANESE S., PANES J.. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2014;147(5):981-989.
- PONTES C., VIVES R, TORRES F, PANÉS J. Safety and activity of dersalazine sodium in patients with mild-to-moderate active colitis: double-blind randomized proof of concept study. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(11):2004-12.

A destacar

En el área de diagnóstico de la enfermedad de Crohn basada en técnicas de imagen, en particular resonancia magnética, hemos demostrado que el Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA) es un índice preciso para la evaluación de la actividad y gravedad de la enfermedad de Crohn, con cambios significativos y clínicamente relevantes en respuesta a intervenciones terapéuticas, que tienen una alta correlación con los cambios endoscópicos, y sienta la base para la utilización de esta técnica en los estudios clínicos terapéuticos.

La caracterización de los mecanismos moleculares responsables de la respuesta inflamatoria en pacientes con enfermedad de Crohn refractarios al tratamiento anti-TNF, nos ha permitido identificar los mediadores de la inflamación en esta condición clínica de difícil manejo, y potenciales dianas terapéuticas, relacionadas fundamentalmente con las vías de señalización IL-1 y IL-17. Esta información es de un considerable valor en el proceso de selección de nuevos fármacos candidatos a ser ensayados en la enfermedad inflamatoria intestinal, así como en la selección de subpoblaciones de pacientes que se pueden beneficiar particularmente de estos tratamientos.

El grupo mantiene un activo programa de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, siendo el centro europeo que más procedimientos ha realizado (26) y que ha aportado cambios en el protocolo de trasplante que incrementan notablemente la seguridad del procedimiento. El grupo ha obtenido una importante ayuda a la investigación de Leona and Harry Helmsley Trust para caracterizar los elementos celulares, moleculares y del microbioma que contribuyen a la remisión sostenida tras el trasplante, con el fin de diseñar formas de terapia celular más selectivas y seguras.

Institución: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

Contacto: Hospital Clinico y Provincial de Barcelona · C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona

E-mail: jpanes@clinic.ub.es · Website: <http://www.idibaps.org/recerca/406/malaltia-inflamatoria-intestinal>

G0015

Programa: P3. Hepatotoxicidad, colestasis y trastornos metabólicos



Investigador Principal: Parés Darnaculleta, Albert

Integrantes

CONTRATADOS: Ruiz Gaspa, Silvia

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- LENS S., LEOZ M., NAZAL L., BRUGUERA M., PARES A.. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver International*. 2014;34(2):197-203.
- PARES A.. Old and novel therapies for primary biliary cirrhosis. *Seminars in Liver Disease*. 2014;34(3):341-351.
- RUIZ-GASPA S., DUBREUIL M., GUANABENS N., COMBALIA A., PERIS P., MONEGAL A. et al. Ursodeoxycholic acid decreases bilirubin-induced osteoblast apoptosis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(12):1206-1214.
- FLOREANI A, SPINAZZÈ A, CABALLERIA L, REIG A, CAZZAGON N, Franceschet I et al. Extrahepatic Malignancies in Primary Biliary Cirrhosis: A Comparative Study at Two European Centers. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2014;.
- LAMMERS W.J., VAN BUUREN H.R., HIRSCHFIELD G.M., JANSSEN H.L.A., INVERNIZZI P., MASON A.L. et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: An international follow-up study. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1338-1349.e5.

A destacar

Durante el 2014 el grupo ha descrito los efectos beneficiosos del tratamiento combinado de bezafibrato y ácido ursodeoxicólico en los pacientes con cirrosis biliar primaria con respuesta bioquímica insuficiente a la monoterapia con ácido ursodeoxicólico. Este efecto se caracteriza por una disminución de los indicadores de colestasis y citolisis de forma constante en todos los pacientes, y aparentemente la respuesta es más favorable en los pacientes en fase iniciales de la enfermedad. Este estudio también observó un efecto favorable sobre el prurito de la colestasis que requiere investigación adicional. Si se confirmara este efecto beneficioso, la administración de fibratos podría representar una nueva modalidad terapéutica del prurito colestásico. Otro aspecto remarcable ha sido conocer la incidencia de neoplasia extrahepáticas en la cirrosis biliar primaria, muy similar a la que se observa en el área de Padua (Italia) en un estudio comparativo conjunto realizado con pacientes de estos dos países. El grupo también ha aportado información sobre nuevos indicadores pronósticos de la cirrosis biliar primaria.

En relación a la patogenia de la osteoporosis de las enfermedades colestásicas se ha demostrado la acción apoptótica sobre los osteoblastos en cultivo, producida por la bilirrubina y los ácidos biliares, efecto que se neutraliza con el ácido ursodeoxicólico. Asimismo se han realizado estudios estableciendo la potencial participación de la esclerostina, proteína sintetizada por los osteocitos, en el desarrollo de patología metabólica ósea en las enfermedades colestásicas.

El grupo de investigación ha coorganizado la conferencia monotemática sobre cirrosis biliar primaria de la European Association for the study of the liver que se celebró en Milan el mes de mayo de este año, con contribuciones relevantes del grupo de investigación sobre la patogenia de la enfermedad metabólica ósea y el tratamiento del prurito de la colestasis.

Institución: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

Contacto: Hospital Clínico y Provincial de Barcelona · C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona

E-mail: pares@ub.edu

G1092

Programa: P5. Oncología hepática y gastrointestinal



Investigador Principal: Parrilla Paricio, Pascual

Integrantes

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- BAROJA-MAZO A., MARTIN-SANCHEZ F., GOMEZ A.I., MARTINEZ C.M., AMORES-INIESTA J., COMPAN V. et al. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nature Immunology*. 2014;15(8):738-748.
- MARTINEZ-BOSCH N., IGLESIAS M., MUNNE-COLLADO J., MARTINEZ-CACERES C., MORENO M., GUERRA C. et al. Parp-1 genetic ablation in Ela-myc mice unveils novel roles for Parp-1 in pancreatic cancer. *Journal of Pathology*. 2014;234(2):214-227.
- PARRILLA P., ROBLES R., VARO E., JIMENEZ C., SANCHEZ-CABUS S., PAREJA E.. Liver transplantation for bile duct injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Surgery*. 2014;101(2):63-68.
- SAPISOCHIN G., DE LOPE C.R., GASTACA M., DE URBINA J.O., LOPEZ-ANDUJAR R., PALACIOS F. et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: A spanish matched cohort multicenter study. *Annals of Surgery*. 2014;259(5):944-952.
- SAPISOCHIN G., RODRIGUEZ DE LOPE C., GASTACA M., ORTIZ DE URBINA J., SUÁREZ M.A., SANTOYO J. et al. "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: Should liver transplantation be reconsidered in these patients?. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(3):660-667.

A destacar

Las líneas de investigación de nuestro grupo se centran en 5 áreas, estrechamente relacionadas: Esófago de Barrett y su progresión a adenocarcinoma de esófago, Inflamación y cáncer, Poli(ADP-ribosa) polimerasas y cáncer, Regeneración hepática y cáncer hepático, y Trasplante hepático. Durante 2014, hemos continuado el desarrollo del proyecto dirigido a estudiar la estabilidad del epitelio esofágico y recidiva del esófago de Barrett tras su ablación por radiofrecuencia, así como la identificación de las alteraciones genéticas inducidas por dicho tratamiento (proyecto financiado por el FIS). En relación a inflamación y cáncer, hemos conseguido financiación de ERC y del FIS para estudiar la regulación de la respuesta inflamatoria por ATP extracelular y la señalización a través del receptor de P2X7. Entre los resultados más destacados en esta línea, hemos demostrado que el inflamósoma NLRP3 se libera como una señal de daño, actuando como un complejo oligomérico extracelular, amplificando la respuesta inflamatoria. En relación al estudio del papel de las enzimas Poli(ADP-ribosa) Polimerasas en cáncer, hemos conseguido financiación de la Fundación Marató de TV3 para explorar interacciones letales entre PARP y la respuesta al daño en el DNA en el tratamiento del cáncer. Entre los resultados obtenidos, hemos demostrado un papel de PARP-1 en el cáncer de páncreas. Otras aportaciones del grupo se han centrado en cáncer hepático, financiadas por un proyecto FIS dirigido a estudiar la regeneración hepática y la progresión tumoral tras la oclusión portal en pacientes con resección hepática en dos tiempos. Por último, se continúa trabajando en tolerancia en el trasplante hepático financiado por un proyecto FIS dirigido a realizar un análisis prospectivo de los factores inmunológicos y de expresión génica implicados en la tolerancia operacional en pacientes con trasplante hepático.

Institución: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)

Contacto: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, S/N. 30120 El Palmar

E-mail: pascual.parrilla2@carm.es

G0063

Programa: P5. Oncología hepática y gastrointestinal



Investigador Principal: Pastor Anglada, Marçal

Integrantes

CONTRATADOS: Iglesias Garanto, Ingrid | Pérez Torras, Sandra

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

Principales líneas de investigación

- 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.
- Señalización purinérgica en enfermedades hepáticas y gastrointestinales. Se analiza el purinoma y la señalización purinérgica en la fisiología del hígado y del intestino y sus posibles alteraciones en patología inflamatoria y oncológica.
- Farmacología molecular y farmacogenética de los transportadores de fármacos. Se estudia la interacción fármaco-transportador, así como el impacto funcional de las variantes polimórficas descritas en humanos. El objetivo es comprender como el panel de expresión de transportadores y de sus variantes condicionan la respuesta terapéutica a fármacos.
- Generación de modelos preclínicos para el estudio de nuevos fármacos antitumorales.
 - Diseño de modelos celulares para estudios preclínicos de biodisponibilidad.
 - Basándonos en el creciente interés de la industria farmacéutica y de las agencias reguladoras para establecer ensayos preclínicos de interacción fármaco-fármaco, en MPET estamos desarrollando modelos de barreras epiteliales para anticipar interacciones farmacocinéticas.
 - Nuevos modelos animales para el estudio preclínico de nuevos fármacos.MPET dispone de una plataforma de modelos ortotópicos derivados de adenocarcinomas pancreático humanos para llevar a cabo estudios preclínicos de nuevas terapias.

Publicaciones científicas más relevantes

- ARIMANY-NARDI C., ERRASTI-MURUGARREN E., MINUESA G., MARTINEZ-PICADO J., GORBOULEV V., KOEPEL H. et al. Nucleoside transporters and human organic cation transporter 1 determine the cellular handling of DNA-methyltransferase inhibitors. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(16):3868-3880.
- PINILLA-MACUA I., FERNANDEZ-CALOTTI P., PEREZ-DEL-PULGAR S., PASTOR-ANGLADA M.. Ribavirin uptake into human hepatocyte HHL5 cells is enhanced by interferon- α via up-regulation of the human concentrative nucleoside transporter (hCNT2). *Molecular Pharmaceutics*. 2014;11(9):3223-3230.
- GODOY V., BANALES J.M., MEDINA J.F., PASTOR-ANGLADA M.. Functional crosstalk between the adenosine transporter CNT3 and purinergic receptors in the biliary epithelia. *Journal of Hepatology*. 2014;61(6):1337-1343.
- SOBREVALS L., MATO-BERCIANO A., URTASUN N., MAZO A., FILLAT C.. UPAR-controlled oncolytic adenoviruses eliminate cancer stem cells in human pancreatic tumors. *Stem Cell Research*. 2014;12(1):1-10.
- WOJTAŁ K.A., CEE A., LANG S., GOTZE O., FRUHAUF H., GEIER A. et al. Downregulation of duodenal SLC transporters and activation of proinflammatory signaling constitute the early response to high altitude in humans. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2014;307(7):G673-G688.

A destacar

Dos de las contribuciones científicas más relevantes del grupo MPET durante el año 2014, guardan relación con el estudio de la fisiología del colangiocito y el papel del transportador hCNT2 en la biodisponibilidad de la ribavirina en el hepatocito humano. Ambos proyectos se llevaron a cabo en colaboración con grupos del CIBER ehd. En el primero se estudió la regulación purinérgica de los recaptadores de adenosina en el colangiocito, completándose de este manera el mapa del purinoma biliar. Este modelo de regulación deberá ser estudiado en el futuro en el contexto de patologías biliares. También se ha identificado a la proteína hCNT2 como un transportador de ribavirina sujeto a regulación por IFN- α en hepatocitos. Este mecanismo de regulación anticipa una de las bases celulares por las que esta citoquina puede potenciar la acción de ciertos fármacos. Además, en el contexto de una colaboración entre CIBERs (CIBEREHD y CIBERER), hemos comprobado en nuestra plataforma de modelos ortotópicos de adenocarcinoma pancreático humano la eficacia terapéutica de nuevos virus oncolíticos sobre la inhibición del crecimiento tumoral y concretamente sobre la población de stem cells. Los modelos celulares generados para el estudio preclínico de la interacción fármaco-transportador, también nos han permitido realizar un proyecto con la empresa británica Mundipharma, que se canalizó a través del CIBEREHD.

Institución: Universidad de Barcelona

Contacto: Facultad de Biología. Universidad de Barcelona.

C/ Diagonal, 643. 08028 Barcelona · Teléfono: (+34) 93 402 15 43 · E-mail: mpastor@ub.edu

G1088

Programa: P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal



Investigador Principal: Pérez Gisbert, Javier

Integrantes

CONTRATADOS: Durán Vegue, Almudena | Marín Gómez, Alicia C. | McNicholl, Adrian Ger | Muñoz Linares, Pablo

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

Principales líneas de investigación

El grupo 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

- McNICHOLL A.G., MARIN A.C., MOLINA-INFANTE J., CASTRO M., BARRIO J., DUCONS J. et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication in routine clinical practice. *Gut*. 2014;63(2):244-249.
- VERGARA M., BENNETT C., CALVET X., GISBERT J.P.. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;10:-.
- GISBERT J.P., CHAPARRO M.. Systematic review with meta-analysis: Inflammatory bowel disease in the elderly. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014;39(5):459-477.
- LINARES P.M., CHAPARRO M., GISBERT J.P.. Angiopoietins in inflammation and their implication in the development of inflammatory bowel disease. A review. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(3):183-190.
- ALGABA A., LINARES P.M., FERNANDEZ-CONTRERAS M.E., FIGUEROLA A., CALVET X., GUERRA I. et al. The effects of infliximab or adalimumab on vascular endothelial growth factor and angiopoietin 1 angiogenic factor levels in inflammatory bowel disease: Serial observations in 37 patients. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(4):695-702.

A destacar

En 2014 el grupo se ha centrado en el fortalecimiento de su actividad en contextos europeos e internacionales:

- Coordina la Pan-European Registry on Helicobacter pylori infection management “(300 gastroenterólogos de 31 países europeos). Los resultados preliminares de este proyecto han sido galardonados con tres reconocimientos internacionales, entre ellos el National Scholar Award por la United European Gastroenterology.
- El grupo ha continuado trabajando en el proyecto educativo y de investigación a largo plazo titulado “ Optimal H. pylori management in Primary Care ‘con el objetivo de mejorar el conocimiento y la aplicación de la’ Maastricht IV European Consensus on Helicobacter pylori infection ‘en 9 países europeos. Este proyecto está financiado por una beca competitiva UEG.

El Grupo también ha coordinado las siguientes acciones educativas 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.
- Post-ECCO Congreso (resumen de los trabajos más relevantes presentados en el congreso anual de la European Crohn's and Colitis Organization). Avalado por AEG y GETECCU.

El grupo también ha firmado un acuerdo para una Cátedra de Patrocinio de la Universidad Autónoma de Madrid sobre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Por último, el grupo ha promovido y coordinado acuerdos para crear herramientas de colaboración estables para la investigación en el campo de la gastroenterología:

AEG-REDCap. Este grupo ha promovido y está coordinando la Plataforma electrónica de base de datos e investigación de la Asociación Española de Gastroenterología, que proporciona una herramienta versátil y gratis para la gestión de los estudios multicéntricos.

GETECCU-CIBER. Este grupo ha promovido y está coordinando la línea estratégica de investigación clínica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el CIBER. Una unidad creada en colaboración con el Grupo Español de Trabajo en EII (GETECCU) y la Red Española de Unidades de Investigación Clínica (SCReN)

Institución: Servicio Madrileño de Salud

Contacto: Hospital Universitario La Princesa. C/ Diego de León 62. 28006 Madrid

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

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

G0033

Programa: P1. Hipertensión portal y mecanismos de transición a cirrosis



Investigador Principal: Planas Vila, Ramon

Integrantes

CONTRATADOS: Bartoli Solé, Ramon | Simón Coma, Marina

ADSCRITOS: Armengol Niell, Carolina | Morillas Cunill, Rosa | Odena García, Gemma | Sala Llinas, Margarita | Sarrias Fornes, María Rosa

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- AMEZAGA N., SANJURJO L., JULVE J., ARAN G., PEREZ-CABEZAS B., BASTOS-AMADOR P. et al. Human scavenger protein AIM increases foam cell formation and CD36-mediated oxLDL uptake. *Journal of Leukocyte Biology*. 2014;95(3):509-520.
- FERENCI P., BERNSTEIN D., LAEZARI J., COHEN D., LUO Y., COOPER C. et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):1983-1992.
- SANMARTIN R., TOR J., SANVISENS A., LOPEZ J., JOU A., MUGA R. et al. Progression of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals on antiretroviral therapy with early stages of liver fibrosis at baseline. *HIV Medicine*. 2014;15(4):203-212.
- SALUDES V., GONZALEZ V., PLANAS R., MATAS L., AUSINA V., MARTRO E.. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(13):3431-3442.
- BARGALLO A., ABAD L., ODENA G., PLANAS R., BARTOLI R.. New method for isolation of rat lamina propria macrophages in colonic tissue. *Journal of Immunological Methods*. 2014;408:132-136.

A destacar

Durante 2014 el grupo ha consolidado varias líneas de investigación básica y traslacional como el estudio de la inmunidad innata en la cirrosis con varios estudios en desarrollo y publicaciones sobre el papel de la proteína spa en la cirrosis y el cáncer hepático consiguiendo además un contrato de transferencia con una compañía internacional.

También la línea de estudio del cáncer hepático y el hepatoblastoma se ha consolidado participando y liderando diversos estudios colaborativos nacionales e internacionales además de diversos proyectos competitivos, siendo además nuestro grupo coordinador en España del grupo internacional para el estudio de los tumores hepáticos infantiles (SIOPEL)

El grupo ha mantenido, también una intensa actividad en diversos estudios colaborativos tanto en hipertensión portal y encefalopatía como también en estudios clínicos sobre hepatitis C en pacientes mono y co-infectados, siendo 14 los ensayos activos durante 2014. Esto ha permitido que el grupo esté presente en estudios multicéntricos internacionales de gran relevancia como demuestra la publicación en este año en una revista de tan alto impacto como *New England Journal of Medicine*.

Durante este periodo el número de proyectos competitivos activos liderados por el grupo ha sido de 5, la mayoría proyectos de investigación en salud.

La actividad formativa ha sido importante, ya que durante este periodo se han organizado dos cursos de formación para médicos del área, se ha leído una tesis doctoral y se ha participado en un documento de posicionamiento sobre hígado graso no alcohólico. En total se han publicado 10 artículos con un factor de impacto próximo a 90.

Institución: Fundación Instituto de Investigacion Germans Trias i Pujol

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

E-mail: rplanas.germanstrias@gencat.cat

G0047

Programa: P2. Hepatitis víricas



Investigador Principal: Romero Gómez, Manuel

Integrantes

CONTRATADOS: Del Campo Castillo, José A. | Gallego Durán, Rocío

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

Principales líneas de investigación

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

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

Publicaciones científicas más relevantes

- DIAZ-HERRERO M.M., DEL CAMPO J.A., CARBONERO-AGUILAR P., VEGA-PEREZ J.M., IGLESIAS-GUERRA F., PERINA N I. et al. THDP17 decreases ammonia production through glutaminase inhibition. A new drug for hepatic encephalopathy therapy. PLoS ONE. 2014;9(10):-.
- ESLAM M., LEUNG R., ROMERO-GOMEZ M., MANGIA A., IRVING W.L., SHERIDAN D. et al. IFNL3 polymorphisms predict response to therapy in chronic hepatitis C genotype 2/3 infection. Journal of Hepatology. 2014;61(2):235-241.
- AFDHAL N., ZEUZEM S., KWO P., CHOJKIER M., GITLIN N., PUOTI M. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. New England Journal of Medicine. 2014;370(20):1889-1898.
- ROMERO-GOMEZ M., AMPUERO J.. Deciphering the spectrum of low-grade hepatic encephalopathy in clinical practice. Gastroenterology. 2014;146(4):887-890.
- JOVER-COBOS M., NOIRET L., LEE K., SHARMA V., HABTESION A., ROMERO-GOMEZ M. et al. Ornithine phenylacetate targets alterations in the expression and activity of glutamine synthase and glutaminase to reduce ammonia levels in bile duct ligated rats. Journal of Hepatology. 2014;60(3):545-553.

A destacar

- El estudio de Díaz Herrero y colaboradores sobre un nuevo inhibidor (THDP17) de la glutaminasa –enzima que desempeña un papel fundamental en la encefalopatía hepática- ha derivado también en la publicación de la patente que protege el uso de este compuesto con la mencionada finalidad.
- El trabajo de Mohammed Eslam y colaboradores es un estudio de colaboración internacional que demuestra el impacto de los polimorfismos de la interleuquina 28B (IL28B) en pacientes con HCV genotipos 2-3. Se muestran los resultados de una colaboración en una amplia red internacional, y en la que nuestro grupo ha tenido una relevante participación, con la inclusión de 1500 pacientes.
- El trabajo realizado por Afdhal y colaboradores es un estudio publicado en la revista New England Journal of Medicine es especialmente importante porque muestra la utilidad de una combinación ledipasvir-sofosbuvir en pacientes infectados con VHC con genotipo 1. Esta combinación de fármacos representa una de las más importantes batallas contra la epidemia de la hepatitis C. La participación en esta publicación deriva de la amplia implicación en el ensayo clínico-ONE.
- La editorial “Deciphering the spectrum of low-grade hepatic encephalopathy in clinical practice” es la consecuencia de la revisión de numerosos artículos para la prestigiosa revista “Gastroenterology”, así como las aportaciones de nuestro grupo.
- La Dra. Maria Jover-Cobos es una investigadora de nuestro grupo que recibió una beca Marie Curie. En Londres publica en J Hepatol los efectos de Ornithinephenylacetate en la actividad glutaminasa y en la actividad glutamina sintetasa en ratas con ligaduras del conducto biliar reduciendo los niveles de amonio y pone en valor la importancia de la colaboración entre grupos en este caso entre el grupo del Hospital Universitario de Valme y el hospital Royal Free de Londres dirigido por Rajiv Jalan.

Institución: Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla

Contacto: Hospital Virgen de Valme · Carretera de Cádiz Km.548,9. 41014 Sevilla

E-mail: mromerogomez@us.es

G0044

Programa: P2. Hepatitis víricas



Investigador Principal: Salmerón Escobar, Francisco Javier

Integrantes

CONTRATADOS: Quiles Pérez, Rosa.

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- LEON J., CASADO J., JIMENEZ RUIZ S.M., ZURITA M.S., GONZALEZ-PUGA C., REJON J.D. et al. Melatonin reduces endothelin-1 expression and secretion in colon cancer cells through the inactivation of FoxO-1 and NF- κ B. *Journal of Pineal Research*. 2014;56(4):415-426.
- MUNOZ-GAMEZ J.A., LOPEZ VIOTA J., BARRIENTOS A., CARAZO A., SANJUAN-NUNEZ L., QUILES-PEREZ R. et al. Synergistic cytotoxicity of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor ABT-888 and temozolomide in dual-drug targeted magnetic nanoparticles. *Liver International*. 2014;:-.
- QUILES-PEREZ R., MUNOZ-DE-RUEDA P., MARTIN-LAGOS MALDONADO A., MARTIN-ALVAREZ A., QUER J., SALMERON J.. Effects of ribavirin monotherapy on the viral population in patients with chronic hepatitis C genotype 1: Direct sequencing and pyrosequencing of the HCV regions. *Journal of Medical Virology*. 2014;86(11):1886-1897.
- QUILES-PEREZ R., PAVON-CASTILLERO E.J., MUNOZ-DE-RUEDA P., CARMONA I., SALMERON J.. The Value Of Genetics In The Era Of Hepatitis C Triple Therapy. *Gastroenterología y Hepatología*. 2014;37(7):427-437.
- BLANCO-REINA E., MEDINA-CLAROS A.F., VEGA-JIMENEZ M.A., OCANA-RIOLA R., MARQUEZ-ROMERO E.I., RUIZ-EXTREMERA A.. Drug utilization pattern in children and off-label use of medicines in a pediatric intensive care unit. *Medicina Intensiva*. 2014;:-.

A destacar

En el año 2014, nuestro grupo de investigación ha dedicado la mayor parte del tiempo a la realización de los numerosos proyectos activos concedidos en convocatorias anteriores, obteniendo resultados que podrán ser publicados en el año 2015. Además, se han defendido 5 tesis doctorales, todas ellas calificadas con sobresaliente "cum laude", reflejo de los resultados obtenidos en las diferentes líneas de investigación llevadas a cabo por nuestro grupo, cada una de ellas con su publicación correspondiente. Por otro lado, nos han concedido el proyecto titulado "Follow-up study of the vertical transmission (VT) of HCV and HBV: analysis of the risk factors involved", perteneciente a la II Convocatoria de Proyectos de Investigación en VIH y hepatitis (GILEAD), dentro del Fellowship Program que ha llevado a cabo la Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III. Se ha obtenido la patente nacional titulada "Polimorfismos para predecir o pronosticar la respuesta al tratamiento antiviral", con número de referencia P-06781, actualmente en transmites para ser internacional, y otras dos patentes nacionales en fase de concesión relacionadas con la transmisión vertical del virus de la hepatitis C. Por parte del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada, nos han concedido el premio de Investigación a la comunicación titulada "Study of the influence of HLA factor on the vertical transmission of hepatitis C virus". El Colegio Oficial de Médicos de Granada nos ha otorgado el premio "Arsacio Peña" al trabajo presentado bajo el lema "Algunos aspectos de la obesidad. La epidemia de la época actual", cuyo título es "La obesidad como proceso adaptativo. Estudio de la grasa y lesiones hepatobiliares en la obesidad mórbida".

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

Contacto: Hospital Clínico San Cecilio. Edificio Licinio de la Fuente · C/ Dr. Azpitarte, 4, 4a Planta.
18012 Granada · E-mail: fsalmero@ugr.es · Website: www.hepatogranada.com

G0042

Programa: P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal



Investigador Principal: Sánchez de Medina López Huertas, Fermín

Integrantes

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

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MASCARAQUE C., ARANDA C., OCON B., MONTE M.J., SUÁREZ M.D., ZARZUELO A. et al. Rutin has intestinal anti-inflammatory effects in the CD4+ CD62L+ T cell transfer model of colitis. *Pharmacological Research*. 2014;90:48-57.
- MASCARAQUE C., SUÁREZ M.D., ZARZUELO A., DE MEDINA F.S., MARTINEZ-AUGUSTIN O.. Active hexose correlated compound exerts therapeutic effects in lymphocyte driven colitis. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2014;58(12):2379-2382.
- TORAL M., GOMEZ-GUZMAN M., JIMENEZ R., ROMERO M., SANCHEZ M., UTRILLA M.P. et al. The probiotic *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 reduces the vascular pro-oxidant and pro-inflammatory status in obese mice. *Clinical Science*. 2014;127(1):33-45.
- LOZANO-PÉREZ AA, RODRIGUEZ-NOGALES A, ORTIZ-CULLERA V, ALGIERI F, GARRIDO-MESA J, ZORRILLA P et al. Silk fibroin nanoparticles constitute a vector for controlled release of resveratrol in an experimental model of inflammatory bowel disease in rats. *International journal of nanomedicine*. 2014;9:4507-20.
- ORTEGA-GONZALEZ M., OCON B., ROMERO-CALVO I., ANZOLA A., GUADIX E., ZARZUELO A. et al. Nondigestible oligosaccharides exert nonprebiotic effects on intestinal epithelial cells enhancing the immune response via activation of TLR4-NFκB. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2014;58(2):384-393.

A destacar

En primer lugar, queremos dedicar desde estas líneas nuestro recuerdo entrañable a nuestro querido compañero, amigo, e investigador principal del grupo, Antonio Zarzuelo. Confiamos en honrar su memoria continuando con el trabajo que él lideró durante años.

La actividad investigadora del grupo se ha traducido en 16 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, incluyendo 5 en el primer decil.

Hemos publicado nuevos estudios centrados en los efectos antiinflamatorios intestinales de productos naturales, incluyendo prebióticos y probióticos, extractos naturales, resveratrol y flavonoides, además de otros estudios no relacionados. Hemos identificado mecanismos independientes de la microbiota de oligosacáridos no digeribles, como los fructooligosacáridos o los galactooligosacáridos. Además, por primera vez se ha aplicado el modelo de colitis por transferencia linfocitaria a la investigación de las propiedades terapéuticas de productos naturales, como el flavonoide rutina o el glicomacropéptido bovino.

Nuestra actividad investigadora se ha financiado con diversos proyectos de investigación, de naturaleza tanto pública (MINECO, Junta de Andalucía) como privada.

Institución: Universidad de Granada

Contacto: Facultad de Farmacia · C/ Cuesta del Hospicio, s/n. 18071 Granada

Teléfono: (+34) 958 241 747 · E-mail: fsanchez@ugr.es

G0006

Programa: P5. Oncología hepática y gastrointestinal



Investigador Principal: Sangro Gómez-Acebo, Bruno Carlos

Integrantes

CONTRATADOS: Barbero López, Roberto | D'avola, Delia | Larequi Ardanaz, Eduardo | Santa María Monasterio, Eva | Uriarte Díaz Varela, Iker

ADSCRITOS: Ávila Zaragoza, Matías Antonio | Civeira Murillo, María Pilar | Fontanellas Romas, Antonio | Herrero Santos, José Ignacio | Iñarrairaegui Bastarrica, Mercedes | Quiroga Vila, Jorge

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

- FERNANDEZ-ROS N., INARRAIRAEGUI M., PARAMO J.A., BERASAIN C., ÁVILA M.A., CHOPITEA A. et al. Radioembolization of hepatocellular carcinoma activates liver regeneration, induces inflammation and endothelial stress and activates coagulation. *Liver International*. 2014;:-.
- ELIZALDE M., URTASUN R., AZKONA M., LATASA M.U., GONI S., GARCIA-IRIGOYEN O. et al. Splicing regulator SLU7 is essential for maintaining liver homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(7):2909-2920.
- RODRIGUEZ-ORTIGOSA C.M., CELAY J., OLIVAS I., JUANARENA N., ARCELUS S., URIARTE I. et al. A GAPDH-mediated trans-nitrosylation pathway is required for feedback inhibition of bile salt synthesis in rat liver. *Gastroenterology*. 2014;147(5):1084-1093.
- URIARTE I, LATASA MU, CAROTTI S, FERNANDEZ-BARRENA MG, GARCIA-IRIGOYEN O, ELIZALDE M et al. Ileal FGF15 contributes to fibrosis-associated hepatocellular carcinoma development. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. 2014;.
- SANGRO B, SALEM R. Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Seminars in liver disease*. 2014;34(4):435-43.

A destacar

El 2014 ha sido un año de importante actividad en nuestro grupo. Desde el punto de vista clínico, hemos completado el diseño del ensayo clínico que es el objetivo fundamental del proyecto europeo HEPAVAC de desarrollo de una vacuna multi-peptídica para pacientes con hepatocarcinoma, hemos completado varios ensayos clínicos de primer uso en enfermedad (terapia génica de la porfiria aguda intermitente o terapia celular de la cirrosis con progenitores endoteliales) cuyos resultados verán la luz en el presente año, hemos participado en la creación de un Registro Europeo de Radioembolización, y hemos trabajado en la puesta en marcha de proyectos colaborativos con otros grupos del CIBEREHD, por ejemplo en el tratamiento del colangiocarcinoma. Desde el punto de vista traslacional hemos finalizado la creación del modelo tridimensional y la optimización de las condiciones de contorno que son la base del proyecto de mejoras fluidomecánicas en la radioembolización del hígado y se ha trabajado con éxito en desarrollar el primer modelo animal de atrofia-hipertrofia inducida por radioembolización lobar. En el ámbito de la investigación fundamental hemos identificado un papel fundamental para el gen *Slu7*, un factor regulador del "splicing", en el mantenimiento del fenotipo diferenciado y quiescente de los hepatocitos. La expresión de *Slu7* está disminuida en la cirrosis y el hepatocarcinoma, y el mantenimiento de sus niveles es esencial para preservar la función hepática, incluida la respuesta a hormonas clave como la insulina. Por otra parte hemos descrito un nuevo mecanismo de regulación de la síntesis de sales biliares mediado por el óxido nítrico y la proteína GAPDH, actuando a nivel del promotor del gen *Cyp7a1*. Finalmente hemos demostrado que el factor de crecimiento FGF15/19 producido en los enterocitos ileales participa en la carcinogénesis hepática en un modelo de carcinogénesis experimental asociada a fibrosis.

Institución: Clínica Universitaria de Navarra

Contacto: Clínica Universitaria de Navarra · Pío XII, 55. 31008 Pamplona

Teléfono: (+34) 948 255 400 ext 4764

G0041

Programa: P1. Hipertensión portal y mecanismos de transición a cirrosis



Investigador Principal: Such Ronda, José

Integrantes

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

ADSCRITOS: Bellot García, Pablo | Francés Guarinos, Rubén | González Navajas, José Manuel | Palazón Azorín, José María | Pascual Bartolome, Sonia | Zapater Hernández, Pedro

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

- LOZANO-RUIZ B., BACHILLER V., GARCIA-MARTINEZ I., ZAPATER P., GOMEZ-HURTADO I., MORATALLA A. et al. Absent in melanoma 2 triggers a heightened inflammasome response in ascitic fluid macrophages of patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2014;62(1):64-71.
- MORATALLA A., GOMEZ-HURTADO I., SANTACRUZ A., MOYA A., PEIRO G., ZAPATER P. et al. Protective effect of *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT7765 against induced bacterial antigen translocation in experimental cirrhosis. *Liver International*. 2014;34(6):850-858.
- ORTIZ S., ZAPATER P., ESTRADA J.L., ENRIQUEZ P., REY M., ABAD A. et al. Bacterial DNA translocation holds increased insulin resistance and systemic inflammatory levels in morbid obese patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(7):2575-2583.
- BERTIN S, LOZANO-RUIZ B, BACHILLER V, GARCÍA-MARTÍNEZ I, HERDMAN S, ZAPATER P et al. Dual-specificity phosphatase 6 regulates CD4+ T-cell functions and restrains spontaneous colitis in IL-10-deficient mice. *Mucosal immunology*. 2014;.
- GUTIERREZ A., SCHARL M., SEMPERE L., HOLLER E., ZAPATER P., ALMENTA I. et al. Genetic susceptibility to increased bacterial translocation influences the response to biological therapy in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2014;63(2):272-280.

A destacar

El grupo ha contado durante el año 2014 con 4 proyectos y 1 ensayo clínico de la Acción Estratégica en Salud del ISCIII. Los resultados más relevantes del grupo hacen referencia a la identificación de mecanismos de inflamación y traslocación bacteriana en la cirrosis, que se extienden a la patogénesis de otras enfermedades inflamatorias crónicas. El grupo ha estudiado igualmente la interacción de la microbiota intestinal con el desarrollo de estos mecanismos así como nuevas alternativas terapéuticas a nivel preclínico para el control de las complicaciones derivadas de la traslocación bacteriana en las enfermedades hepáticas.

Institución: Fund. para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO)

Contacto: Hospital General Universitario de Alicante · Avda. Pintor Baeza, 12. Edificio Gris, 6ª Planta
03010 Alicante

GOOV1

Programa: P3. Hepatotoxicidad, colestasis y trastornos metabólicos



Investigador Principal: Caballeria Rovira, Llorenç

Integrantes

ADSCRITOS: Aizpurua Pérez, Miren Maite | Alcaraz Ferrer, Enriqueta | Aluma Trullas, Alba | Auba Llambrich, Josep | Auladell Llorens, M^a Antonia | Bernad Suárez, Jesús | Canut Cavero, Santiago | Casas Curto, José Dario | Miranda Badia, M^a Dolores | Nieto Márquez, Laura | Pera Blanco, Guillem | Rodríguez González, Lluís | Sánchez García, M^a Carmen | Tibau Catalan, Albert.

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

- CABALLERIA L., PERA G., BERNAD J., CANUT S., NAVARRO E., BRUGUERA M.. Strategies for the detection of hepatitis C viral infection in the general population. *Revista Clínica Española*. 2014;214(5):242-246.
- CABALLERIA L., SALO J., BERZIGOTTI A., PLANAS R., VILA C., HUERTAS C. et al. Non-alcoholic fatty liver: Position document of the Catalan Society of Gastroenterology. *Gastroenterología y Hepatología*. 2014;37(6):372-383.
- ARTEAGA I., BUEZO I., EXPOSITO C., PERA G., RODRIGUEZ L., ALUMA A. et al. Non-invasive markers of fibrosis in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterología y Hepatología*. 2014;37(9):503-510.
- LAMMERS W.J., VAN BUUREN H.R., HIRSCHFIELD G.M., JANSSEN H.L.A., INVERNIZZI P., MASON A.L. et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: An international follow-up study. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1338-1349.e5.

A destacar

Durante este año hemos continuado reclutando pacientes del proyecto del FIS sobre detección de enfermedad hepática crónica en población general mediante la practica de una elastografía hepática. Al final del año llevamos reclutados 2300 sujetos. Para poder completar el número de sujetos propuestos el FIS nos ha concedido un año de prórroga.

Hemos presentado un nuevo proyecto a la convocatoria FIS 2014 con el título de valor predictivo de la elastografía hepática respecto a la enfermedad hepática y cardiovascular sobre los sujetos incluidos en el proyecto mencionado anteriormente el cuál nos ha sido concedido. Esto nos permitirá hacer el seguimiento de la cohorte de estos sujetos y nos servirá para estudiar la presencia de enfermedad cardiovascular en la cohorte y su relación con la enfermedad hepática y muy especialmente en los pacientes con hígado graso no alcohólico. Para ello, a todos los sujetos, además de realizar el seguimiento mediante analítica, elastografía les practicamos una ecografía abdominal y una ecografía carotídea.

Hemos iniciado el estudio de la fibrosis hepática en pacientes con alteración moderada de la función hepática en población general mediante el estudio de marcadores serológicos tanto directos como indirectos, así como su correlación con la elastografía hepática.

Por indicación de la Sociedad Catalana de Digestologia hemos llevado a cabo junto con diferentes miembros del CIBEREHD un documento de posicionamiento del hígado graso no alcohólico. Ello ha constituido el primer documento publicado en nuestro país.

Institución: Instituto de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol)

Contacto: E-mail: lcaballeria.bnm.ics@gencat.cat

G00V2

Programa: P6. Inflamación y motilidad gastrointestinal



Investigadora Principal: Esteve Comas, Maria

Integrantes

ADSCRITOS: Andújar Murcia, Xavier | Carrasco García, Anna | Fernández Bañares, Fernando | Forne Bardera, Montserrat | Loras Alastruey, Carme | Mariné Guillem, Meritxell | Rosinach Ribera, Mercè | Salas Caudevila, Antonio | Santaolalla Saula, Rebeca | Viver Pi-Sunyer, Josep M^a

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.
El grupo lidera en España un registro de colitis microscópica 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. Destaca el liderazgo del grupo de proyectos dentro de 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

- FERNANDEZ-BANARES F., CARRASCO A., GARCIA-PUIG R., ROSINACH M., GONZALEZ C., ALSINA M. et al. Intestinal intraepithelial lymphocyte cytometric pattern is more accurate than subepithelial deposits of anti-tissue transglutaminase IgA for the diagnosis of celiac disease in lymphocytic enteritis. PLoS ONE. 2014;9(7):-.
- LORAS C., GISBERT J.P., SARO M.C., PIQUERAS M., SANCHEZ-MONTES C., BARRIO J. et al. Impact of surveillance of hepatitis b and hepatitis c in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies: Multicenter prospective observational study (REPENTINA 3). Journal of Crohn's and Colitis. 2014;:-.
- RAHIER J.F., MAGRO F., ABREU C., ARMUZZI A., BEN-HORIN S., CHOWERS Y. et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2014;8(6):443-468.
- CALVET X., PANES J., ALFARO N., HINOJOSA J., SICILIA B., GALLEGO M. et al. Delphi consensus statement: Quality indicators for inflammatory bowel disease comprehensive care units. Journal of Crohn's and Colitis. 2014;8(3):240-251.
- ANDREU M., MARQUEZ L., DOMENECH E., GISBERT J.P., GARCIA V., MARIN-JIMENEZ I. et al. Disease severity in familial cases of IBD. Journal of Crohn's and Colitis. 2014;8(3):234-239.

A destacar

Desarrollo de las líneas del grupo

- ENFERMEDAD CELIACA: Proyectos multicéntricos cuyo liderazgo corresponde al grupo: proyecto sobre historia natural (FIS PI13/00413), valoración de factores que determinan la persistencia de atrofia (proyecto CADER), y búsqueda de biomarcadores mediante análisis "OMICO" integrado en la enteritis linfocítica secundaria a enteropatía sensible al gluten (FIS PI13/02499).
- COLITIS MICROSCÓPICA Y DIARREA CRÓNICA: Liderazgo del registro nacional de colitis microscópica y liderazgo en la elaboración de guías de diagnóstico y tratamiento con metodología GRADE.
- ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII): Desarrollo de proyectos sobre fisiopatología, clínica y terapéutica. Liderazgo de estudios del proyecto en ENEIDA (Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes Genéticos y Ambientales) sobre infección oportunista (proyecto INFELL) y tratamientos endoscópicos de la enfermedad de Crohn (proyecto TEDEII). Liderazgo del ensayo clínico multicéntrico con participación de 22 centros españoles: "Dilatación con balón versus prótesis en la estenosis de la enfermedad de Crohn (proyecto PROTDILAT PI13/01226). Participación en la elaboración de las guías europeas sobre infección oportunista en la EII.
- CÁNCER DE COLON: Liderazgo en proyecto Marató de TV3 2012 dedicada a la obtención de parámetros predictivos de neoplasia colónica avanzada.

Institución: Fundació Docència i Recerca Mutua Terrassa

Contacto: E-mail: mestevecomas@telefonica.net

GOOV4

Programa: P5. Oncología hepática y gastrointestinal



Investigador Principal: Padillo Ruiz, Francisco Javier

Integrantes

ADSCRITOS: Álamo Martínez, José M^a | De la Portilla de Juan, Fernando | Gómez Bravo, Miguel Ángel | Limón Mirón, M^a Luisa | Márquez Galán, José Luis | Muntane Relat, Jordi | Pascasio Acevedo, Juan Manuel

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.

Publicaciones científicas más relevantes

- CASTANO D., LAREQUI E., BELZA I., ASTUDILLO A.M., MARTINEZ-ANSO E., BALSINDE J. et al. Cardiostrophin-1 eliminates hepatic steatosis in obese mice by mechanisms involving AMPK activation. *Journal of Hepatology*. 2014;60(5):1017-1025.
- REGLERO-REAL N., ALVAREZ-VARELA A., CERNUDA-MOROLLON E., FEITO J., MARCOS-RAMIRO B., FERNANDEZ-MARTIN L. et al. Apicobasal polarity controls lymphocyte adhesion to hepatic epithelial cells. *Cell Reports*. 2014;8(6):1879-1893.
- GONZALEZ-RODRIGUEZ A., MAYORAL R., AGRA N., VALDECANTOS M.P., PARDO V., MIQUILENA-COLINA M.E. et al. Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD. *Cell Death and Disease*. 2014;5(4):-.
- FERRIN G., RANCHAL I., LLAMOZA C., RODRIGUEZ-PERALVAREZ M.L., ROMERO-RUIZ A., AGUILAR-MELERO P. et al. Identification of candidate biomarkers for hepatocellular carcinoma in plasma of HCV-infected cirrhotic patients by 2-D DIGE. *Liver International*. 2014;34(3):438-446.
- MOBASHER M.A., DE TORO-MARTIN J., GONZALEZ-RODRIGUEZ A., RAMOS S., LETZIG L.G., JAMES L.P. et al. Essential role of protein-tyrosine phosphatase 1B in the modulation of insulin signaling by acetaminophen in hepatocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(42):29406-29419.

Institución: Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Contacto: E-mail: javierpadillorui@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>

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