

CIBER
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED

MEMORIA ANUAL



ÍNDICE

EL CONSORCIO CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED

• Presentación del presidente del Consejo Rector del CIBER	5
• Organización interna	8
• CIBER en cifras	10
• Datos económicos	12
• Personal	13
• Transferencia	15
• Comunicación	17

ÁREAS TEMÁTICAS DE INVESTIGACIÓN

BBN 21	CV 45	DEM 61	ED 83
ER 109	RES 143	EP 165	FS 197
NE 211	OB 229	QC 249	SM 273



Presentación del presidente del consejo rector del CIBER

Cristóbal Belda

Director del ISCIII y presidente del Consejo Rector del Consorcio CIBER

El Consorcio CIBER es una de las apuestas estratégicas del Instituto de Salud Carlos III para vertebrar la investigación biomédica de nuestro país. Durante la pandemia de COVID-19 ha demostrado ser una herramienta del más alto nivel para responder a las preguntas que, conforme avanzaba la diseminación del virus, iban surgiendo. En este sentido se ha desvelado de forma plena el valor de CIBER en tanto que ha sido el instrumento perfecto para responder a cuestiones que exigían la coordinación de múltiples científicos con perspectivas de conocimiento complementarias pero distantes, al menos aparentemente pues la protección de la salud es el objetivo científico que nos une a todos. Esta labor, diseñada y desplegada desde hace más de una década, ha demostrado ser de una enorme utilidad tanto para lo que está ocurriendo como para responder a las grandes preguntas colectivas de los próximos años.

El modelo de investigación en red del CIBER, único en nuestro país, cuenta con cerca más de 6000 investigadoras e investigadores entre personal adscrito y contratado, que están integrados en 511 grupos de investigación distribuidos por toda la geografía española y trabajando en 11 áreas temáticas de investigación en 2021. Los grupos de investigación que conforman CIBER entran al consorcio por evaluación externa y son evaluados también periódicamente; sólo aquellos que cumplen con una rigurosa evaluación y demuestran mantener una excelencia investigadora incontestable continúan dentro del consorcio, mientras que los huecos dejados por quienes no pueden mantener el ritmo de crecimiento de la ciencia orientada a la salud son ocupados por aquellos grupos que alcanzan la suficiente calidad, en un movimiento dinámico que no hace

sino mejorar el rendimiento global del conjunto. Este método de continua evaluación, junto con el trabajo colaborativo de la red favorece las sinergias, evita las duplicidades y promueve la optimización de los recursos.

El CIBER persigue el objetivo de proteger la salud a través de la ciencia excelente con una clara vocación traslación en tanto que es un punto de reunión de investigadores de diferentes disciplinas y ámbitos de conocimiento. Esto le transforma en un magnífico centro de investigación traslacional. Así, sumando los esfuerzos de los mejores grupos de investigación de nuestro país se mejora la aplicabilidad de los resultados, así como su transferencia a la industria y al Sistema Nacional de Salud.

En términos de resultados podemos afirmar que el año 2021 ha sido un año excepcional. El consorcio ha obtenido más de 10 millones de euros en financiación a través de proyectos nacionales y cerca de 1 millón en internacionales, destacando [los casi 1.8 M€ para la ICTS Nanbiosis](#) o [los proyectos concedidos de Medicina de Precisión o de Investigación Clínica](#), financiados por el ISCIII.

En cuanto a las publicaciones, los grupos han superado la cifra de los 9.500 artículos (58% en primer cuartil y 23% en primer decil); se han presentado 22 nuevas solicitudes prioritarias de patentes y 9 desarrollos entre software, designaciones de medicamento huérfano y marcas. Además, se han firmado 10 contratos de licencia y opción de licencia, mejorando los resultados del año anterior.

Desde la Unidad de Cultura Científica del CIBER (UCC+I) se retomaron las actividades presenciales durante la Semana de la Ciencia invitando a varios centros educativos a conocer algunas líneas de investigación que se desarrollan en la actualidad. Siempre mirando cómo acercar la ciencia a la sociedad, desde la UCC+I se han seguido promoviendo las colaboraciones con las instituciones para la difusión de resultados y la participación del centro a través de las redes sociales, donde ya son cerca de 60.000 usuarios los que siguen las cuentas sociales del CIBER en Twitter, más de 1.600 seguidores en Instagram y cerca de 700 en YouTube.

Sin detenerme en los innumerables hitos de las áreas de investigación del CIBER que ya se recogen en las siguientes páginas, destacar la iniciativa del plan de formación de CIBERNED con la puesta en marcha en 2021 de las sesiones científicas “CIBERNED Webinar Series”, orientados a compartir los últimos avances científicos y estimular las interacciones y colaboraciones entre los grupos. Asimismo, subrayar la puesta en marcha de la [‘Academia CIBERER para pacientes’](#), iniciativa que pretende empoderar a las personas enfermas y sus familias ofreciéndoles las herramientas necesarias para comprender todos los aspectos relacionados con la investigación. Y, por último, me gustaría señalar que finalizó con éxito el proyecto nacional CIBERESUCOVID, para el estudio de factores de riesgo, pronóstico personalizado y seguimiento a un año de los enfermos ingresados por COVID-19 en las UCI españolas y que produjo 18 publicaciones científicas y fue presentado en 9 congresos y jornadas nacionales e internacionales.

Desde el punto de vista estructural debemos destacar la integración del CIBERNED dentro del consorcio CIBER, concluyendo así el periodo de fusión de todas las estructuras previas. De forma

paralela, se creó la nueva área de enfermedades infecciosas dentro de CIBER, con una decisión marcada por la pandemia que todavía nos afecta.

Pero el más importante reconocimiento queda siempre vinculado a las personas, los miles de mujeres y hombres que habiendo dedicado su talento y esfuerzo a la ciencia orientada a la salud han hecho posible que estos resultados sigan maravillándonos como sociedad. Con todas ellas y ellos tenemos un compromiso que, a lo largo del próximo año 2022, esperamos completar con una reforma de la Ley de la Ciencia que viene a actualizar la apuesta que como país de Ciencia hemos realizado.

Sin embargo, no puedo terminar estas líneas sin resaltar la extraordinaria labor de la persona que ha estado al frente de este gran centro CIBER durante los últimos años: Manuel Sánchez Delgado. Gracias al esfuerzo de Manuel, y de todas las personas del equipo del CIBER, el Consorcio ha alcanzado cada año mejores resultados y un impacto mayor en la sociedad. Su dedicación servirá de ejemplo para muchas personas. Nuestro recuerdo para él y para su familia es un sincero agradecimiento a una vida dedicada a la ciencia de una persona que sin ser científico creyó profundamente en la necesidad de su protección desde la gestión excelente. Ha sido Margarita Blázquez, anterior subdirectora general de Redes y Centros de Investigación Cooperativa del ISCIII, y conocedora profunda del consorcio CIBER tanto desde la perspectiva del ISCIII como de los años que trabajó codo con codo con Manuel, la persona que ha dado un paso al frente para seguir conduciendo este proyecto, en unos momentos especialmente difíciles para todos nosotros. De igual manera, me van a permitir hacer referencia a la Dra. Raquel Yotti, presidenta de este Consorcio hasta el mes de agosto de 2021, momento en el que fue nombrada Secretaria General de Investigación del Ministerio de Ciencia e Innovación. El paso del tiempo nos dará una idea del papel que ha jugado la Dra. Yotti en la arquitectura de la Ciencia en España, pero los que hemos tenido el privilegio de aprender a su lado, podemos tener ya una idea bastante aproximada del enorme nivel de sus aportaciones. IMPACT, ENE-Covid, centro de terapias avanzadas, BSL-4 son algunas de las estructuras que fueron ideadas, proyectadas e iniciadas bajo su dirección. En consecuencia, esta memoria es parte de todo su legado.

En consecuencia, me permitirán sentirme muy honrado de presentar esta memoria del CIBER, el mayor centro de investigación en biomedicina de nuestro país, y poder compartir sus buenos resultados un año más.

ORGANIZACIÓN INTERNA



ÁREAS TEMÁTICAS

El Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, CIBER, consorcio público de investigación creado por iniciativa del **Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)**, impulsa la investigación de excelencia en Biomedicina y Ciencias de la Salud que se realiza en el Sistema Nacional de Salud y en el Sistema de Ciencia y Tecnología.

El programa científico del CIBER se organiza alrededor de las siguientes **áreas temáticas** de Investigación:

Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)
Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)
Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CIBERDEM)
Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)
Enfermedades Raras (CIBERER)
Enfermedades Respiratorias (CIBERES)
Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)
Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES)
Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)*
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN)
Cáncer (CIBERONC)
Salud Mental (CIBERSAM)

*Debido a la imposibilidad de realizar un doble informe anual, y aunque CIBERNED no perteneció al Consorcio CIBER a lo largo de 2021, se ha decidido finalmente incluir los datos de CIBERNED en este informe anual.

En la actualidad, el CIBER cuenta con una plantilla de **881 personas** y **5.654 investigadores** adscritos, integrados en **511 grupos de investigación**, sin contigüidad física, ligados a **104 instituciones consorciadas**, pertenecientes a diferentes Administraciones, Instituciones y Comunidades Autónomas, del sector público y privado.

Los órganos de gobierno, dirección y gestión son los siguientes:

El **Consejo Rector**, presidido por el director del ISCIII, está formado por tres representantes del ISCIII y un representante institucional por cada una de las instituciones consorciadas, designado por la máxima autoridad de éstas. Se reúne con periodicidad semestral.

La **Comisión Permanente** constituye una comisión delegada, formada por el ISCIII y 8 miembros del Consejo Rector, pudiendo renovarse anualmente. Tanto el funcionamiento como las finalidades de los órganos de gobierno, de apoyo y asesoramiento, quedan establecidas en los estatutos del CIBER.

CONSEJO RECTOR Y COMISIÓN PERMANENTE

COMITÉ DE DIRECCIÓN Y COMITÉS ASESORES

En cada área del CIBER hay un **Comité de Dirección** y un **Comité Científico Asesor Externo**.

El Comité de Dirección lo integra la Dirección Científica de cada área, los Coordinadores de los programas y la gerente de CIBER, así como un representante del Instituto de Salud Carlos III.

El Comité Científico Asesor Externo es un órgano de apoyo y asesora-miento científico, formado por personalidades relevantes en el ámbito de ciencias de la salud distinguidas por su trayectoria profesional o científica afín a los objetivos del centro. Se trata del órgano encargado de realizar la evaluación anual de la actividad de las áreas y de sus grupos de investigación.

Director Científico CIBER-BBN: **Dr. Ramón Martínez Máñez**

Director Científico CIBERCV: **Dr. Francisco Fernández-Avilés**

Director Científico CIBERDEM: **Dr. Eduard Montanya Mías**

Director Científico CIBEREHD: **Dr. Rafael Bañares Cañizares**

Director Científico CIBERER: **Dr. Pablo Lapunzina Badía**

Director Científico CIBERES: **Dr. Ferran Barbé Illa**

Directora Científica CIBERESP: **Dra. Marina Pollán Santamaría**

Director Científico CIBERFES: **Dr. Leocadio Rodríguez Mañas**

Director Científico CIBERNED: **Dr. Adolfo López de Munain**

Director Científico CIBEROBN: **Dr. Carlos Diéguez González**

Directora Científica CIBERONC: **Dra. Anna Bigas Salvans**

Director Científico CIBERSAM: **Dr. Eduard Vieta Pascual**

DIRECCIONES CIENTÍFICAS 2021

Los/las directores/as Científicos del CIBER representan a cada una de las áreas temáticas y presiden los Comités de Dirección.

CIBER EN CIFRAS 2021


5654
INVESTIGADORES
ADSCRITOS


511
GRUPOS DE
INVESTIGACIÓN


104
INSTITUCIONES
CONSORCIADAS

01 INGRESOS TOTALES 2021
37.754.950,00€

02 PERSONAL POR SEXO



03 PERSONAL POR CATEGORÍA

DIPLOMATURA  **100**

DOCTORADO  **404**

LICENCIATURA  **268**

TÉCNICO  **109**

04 PUBLICACIONES 2021

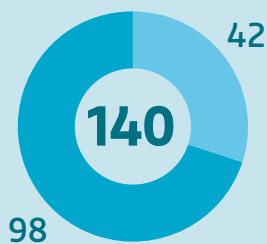


Q1
58%

D1
23%

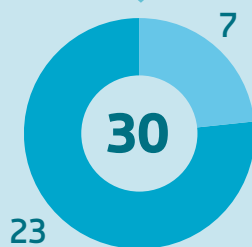
05 PROYECTOS

SOLICITUDES
AYUDAS COMPETITIVAS
PRESENTADAS EN 2021

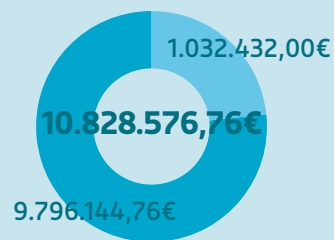


● NACIONALES ● INTERNACIONALES

PROYECTOS
COMPETITIVOS CAPTADOS
EN 2021



FONDOS OBTENIDOS
EN 2021



06 COMUNICACIÓN

07 TRANSFERENCIA



* IPRs: Intellectual Property Rights
MTAs: Material Transfer Agreement
CDAs: Confidential Disclosure Agreement



193 NOTAS DE PRENSA

13000 IMPACTOS EN MEDIOS

12319 EN MEDIOS DIGITALES

875 EN PRENSA

25 EN RADIO Y TV



1300 NOTICIAS

700 EVENTOS DE AGENDA

5 BOLETINES DE NOTICIAS CIBER

872725 VISITAS EN SITIOS WEB

440000 USUARIOS WEB



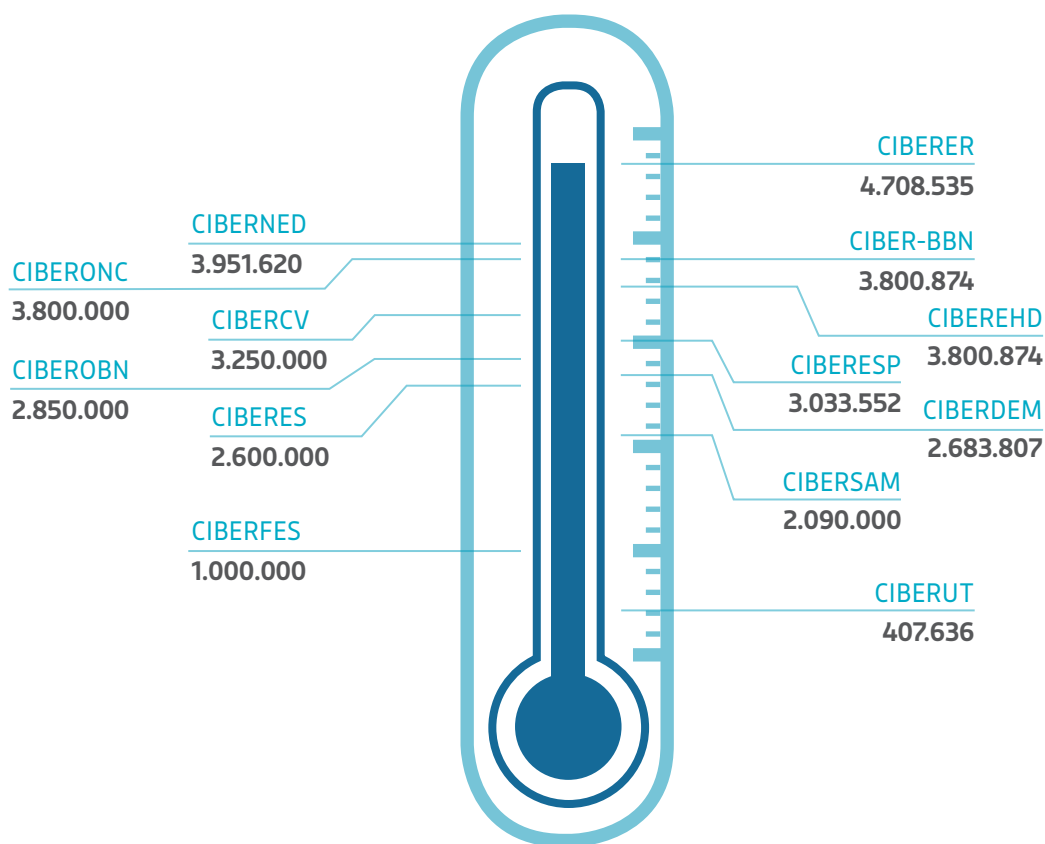
13 CUENTAS DE TWITTER | **60000** SEGUIDORES

1600 SEGUIDORES DE INSTAGRAM

680 SUSCRIPTORES EN YOUTUBE

DATOS ECONÓMICOS

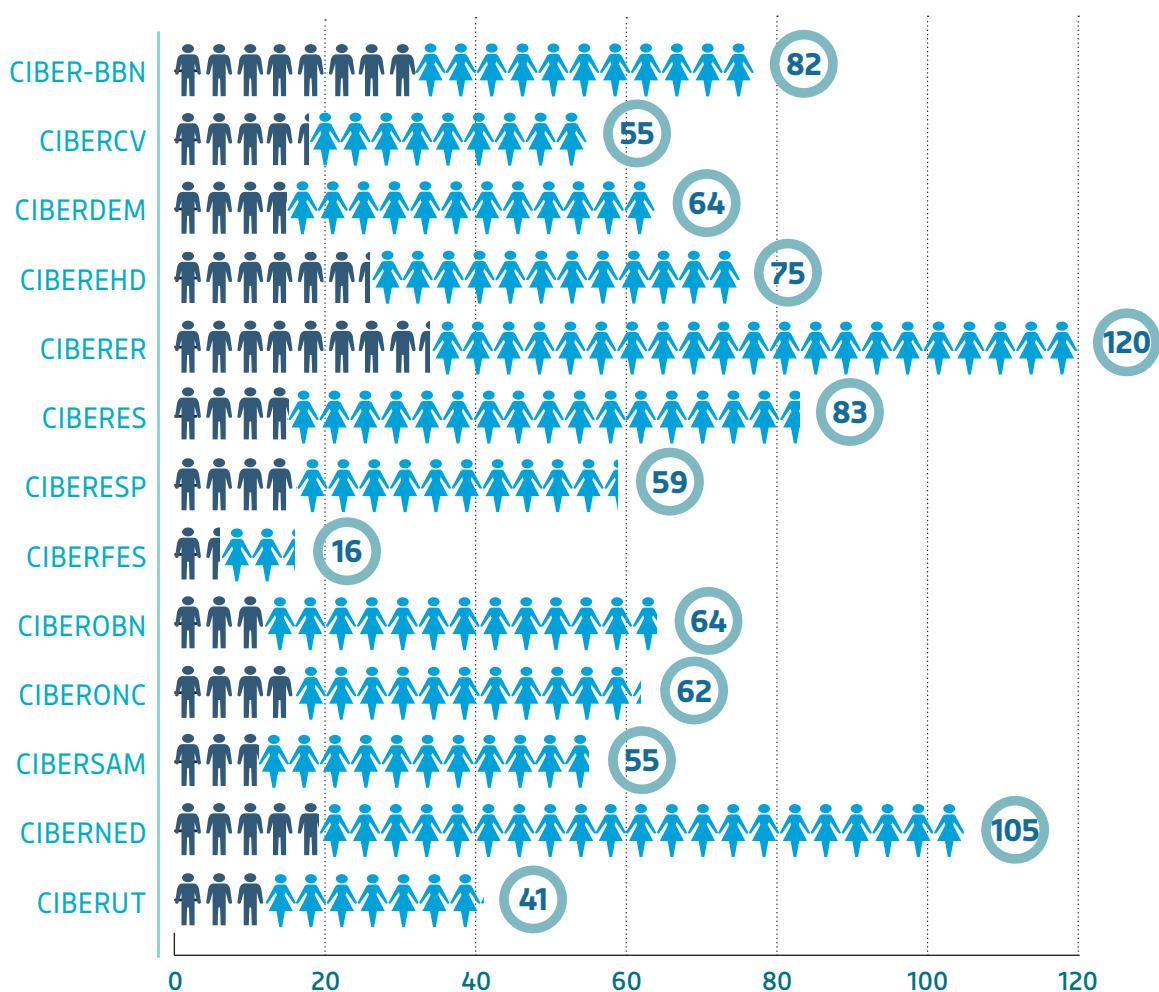
08 RECURSOS ECONÓMICOS OBTENIDOS EN 2021



PERSONAL

09

PERSONAL CONTRATADO
POR SEXO Y ÁREA



10 PERSONAL CONTRATADO POR CATEGORÍA Y ÁREA

AREA TEMATICA	Diplomado	Doctor	Licenciado	Técnico
CIBER-BBN	8	55	16	3
CIBERCV	2	33	15	5
CIBERDEM	1	36	17	10
CIBEREHD	5	36	23	11
CIBERER	1	65	39	15
CIBERES	14	21	35	13
CIBERESP	9	28	20	2
CIBERFES	0	9	7	0
CIBEROBN	7	22	19	16
CIBERONC	11	34	16	1
CIBERSAM	6	19	27	3
CIBERNED	2	32	45	26
CIBERUT	0	4	32	4



TRANSFERENCIA

El CIBER tiene entre sus principales objetivos la traslación del conocimiento generado por sus investigadores. De forma que, los resultados de investigación se desarrollen en protocolos, servicios y productos para la mejora de la práctica clínica y la calidad de vida de la población. Para ello, el área de Transferencia Tecnológica del CIBER sirve de nexo entre nuestros investigadores y empresas, entidades privadas, centros públicos de investigación y otros agentes de sistema para hacer efectiva la cooperación con los mismos y que los resultados de investigación puedan llegar a ser aplicados.

A lo largo de 2021 en el CIBER, y a pesar de la pandemia, se presentaron 23 nuevas solicitudes prioritarias de patentes y se desarrollaron otros 9 desarrollos entre software, designaciones de medicamento huérfano y marcas. Además, se han firmado 10 contratos de licencia y opción de licencia, 4 más que en 2021:

Indicador	Valor actual
Número de solicitudes de patentes prioritarias	23
Número de licencias/ opciones firmadas	10
Otros IPRs	9

*Datos a 31 de Diciembre de 2021

**Una corresponde a una solicitud prioritaria de diciembre de 2020 que no se contabilizó entonces.

Además, a lo largo de 2021 se llevaron a cabo, entre otras, las siguientes actividades y gestiones:

- Se firmaron 4 acuerdos de cooperación científica con distintas empresas.
- Se gestionaron decenas de acuerdos menores: CDAs (9) y MTAs (23) y acuerdos de cotitularidad (28).
- Se apoyó al Dr. Óscar Yanes (CIBERDEM) en la consecución de un proyecto de prueba de concepto del ministerio que será la potencial base para la creación de una nueva spin off de CIBER. Además, se siguió con el apoyo continuo a Epidisease.
- Se mantienen diversas actividades continuadas de comercialización y difusión de tecnologías.
- Se participó en ferias de partnering on line y presenciales tales como: Foro Transfiere, donde se compartió stand con el ISCIII y la Plataforma ITEMAS, Biospain y Bioeurope.
- Se apoyó a distintos departamentos de la Unidad técnica central del CIBER en la revisión de contratos, propuestas y otras cuestiones.
- Desde el área CIBERER se han organizado 3 seminarios online de la academia CIBERER, que es un instrumento específico de CIBERER para la formación de los afectados por enfermedades raras, ha organizado 3 seminarios específicos junto con FIAPAS que es la Confederación Española de Familias de Personas Sordas.
- Convocatorias de proyectos internos:

En el área CIBERER publicaron su convocatoria intramural para acciones cooperativas y complementarias de la que finalmente se aprobaron 9 proyectos. que buscan proyectos con el objetivo fundamental de desarrollo de nuevos medicamentos huérfanos y nuevas herramientas diagnósticas. También se lanzó la convocatoria de proyectos de investigación traslacional liderados por grupos clínicos siendo financiados 2 de ellos.

Desde CIBER-BBN se ha seguido trabajando en proyectos en marcha de sus programas de valorización y transferencia, los primeros para aumentar el nivel de TRL de los desarrollos, los segundos en colaboración con empresas. Y se han iniciado tres nuevos. Además, se volvieron a publicar nuevas convocatorias para seguir trabajando en esta línea.
- Se ha colaborado con diversas empresas y agentes en temas de open innovation y scouting de proyectos, habiendo sido enviados decenas de proyectos a distintos programas. Además, el CIBER-BBN organizó, junto con la empresa Ximbio, (<https://ximbio.com/>), el Webinar “Unlock the value of your research tools” sobre valorización de herramientas de investigación.
- Por último, las áreas CIBER-BBN y CIBERER sigue participando junto a la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) en el proyecto STARS-CSA: Strengthening Training of Academia in Regulatory Science.

COMUNICACIÓN

**12 noticias
relevantes en
el CIBER en
2021:**



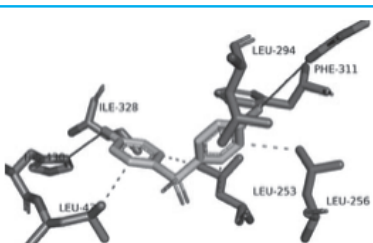
28/01/2021

Las intervenciones en centros educativos contra el acoso escolar en Primaria y Secundaria son eficaces



26/02/2021

Desarrollado un nanomedicamento más eficaz para el tratamiento de la enfermedad rara de Fabry



30/03/2021

Los actuales sustitutos del bisfenol-A también alteran la función de la célula beta pancreática



09/04/2021

Buenas noticias para los "fofisanos": la potencia muscular protege a las personas mayores también con obesidad



10/05/2021

Descubierto un nuevo gen implicado en arritmias cardíacas hereditarias



08/06/2021

Los cambios de hábitos alimentarios durante la primera ola de la pandemia no trajeron mejoras nutricionales en nuestra dieta



20/07/2021

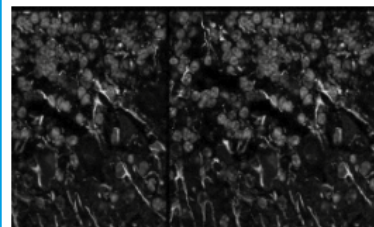
Identifican un nuevo 'actor' en la metástasis y resistencia a terapias de cáncer de mama

ciber

CIBER

31/08/2021

El ISCIII abre una nueva área temática sobre enfermedades infecciosas en el CIBER



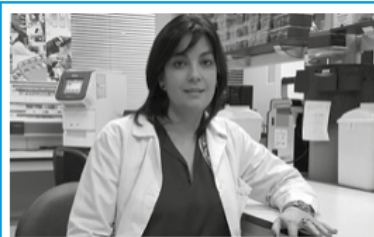
14/10/2021

Presentan el primer estudio epidemiológico de enfermedades mitocondriales de España



25/11/2021

Identifican una nueva diana terapéutica que podría reducir la resistencia a la quimioterapia en cáncer de hígado



04/10/2021

Probado el efecto epigenético de una dieta cetogénica muy baja en calorías en el tratamiento de la obesidad



15/12/2021

La mortalidad de los pacientes ingresados por COVID-19 en las UCI españolas fue del 31%

Actividades de divulgación de la unidad de cultura científica del ciber (UCC+I)

Científicas que inspiran en el 11F

Con motivo del Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia, el 11 de febrero, desde la UCC+I del CIBER se promocionaron dos acciones para destacar el trabajo de las investigadoras en el consorcio, cerca del 74% del personal contratado del CIBER.

Científicas que inspiran

["Científicas que inspiran"](#) es una nueva sección en la página web del CIBER con un buscador para localizar a las científicas según área, localización o líneas de trabajo.

11 vídeos para el 11F

[11 vídeos para el 11F](#) consta de una selección de algunos de los trabajos presentados por científicas del CIBER en la campaña #Quesigalaciencia, desarrollada durante finales de 2020 y comienzos de 2021 con una participación femenina del 70%.

Actividad CIBER de la Semana de la Ciencia de Madrid

El 11 de noviembre el CIBER presentó la tercera edición de #ImproCiencia en la que dio a conocer de una forma divertida qué es el CIBER y algunas de las investigaciones de sus distintas áreas temáticas.

Entre ellas, el CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) mostró que es posible “trabajar en red desde Murcia y Salamanca” y para ello contamos con sus investigadoras María Ángeles Bonmatí y Marina García Macia. Asimismo, con Inés Ibarra, en representación del CIBER de Salud Mental (CIBERSAM) viajamos hasta EE. UU. y explicó cómo desarrollar una carrera investigadora y cuál es la relación entre cannabis y salud mental, base de su investigación. Y por último, de la mano de Lucía Pinilla del CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), entramos en un laboratorio de bioseguridad P3 para ver cómo se trabaja en el proyecto CIBERESUCICOVID.

Los proyectos de investigación se intercalaron con improvisaciones y juegos gracias a la colaboración de la compañía ImproImpar, que desarrolló toda la sesión dinámica.

A la actividad asistieron de manera presencial grupos de estudiantes de ESO, Bachillerato y Ciclos formativos (**+ 240 asistentes**), pero también estuvo abierta al público general y se pudo seguir por streaming por todos los públicos interesados.

[Enlace grabación Youtube](#) (**+190 visualizaciones**)





The background of the entire page is a scanning electron micrograph (SEM) of a porous, interconnected biomaterial scaffold. The structure consists of a network of thick, textured struts forming irregular, interconnected pores. The color palette is dominated by dark blues and teals, with some lighter, almost white, highlights on the edges of the pores. Overlaid on this image are several semi-transparent geometric shapes: a large dark blue circle on the left, a smaller teal circle at the top center, and a light blue circle on the right. These shapes create a layered, abstract effect.

CIBER-BBN

Bioingeniería,
Biomateriales
y Nanomedicina



Presentación del director científico

Ramón Martínez Máñez

En 2021 la pandemia de Covid-19 ha seguido condicionando nuestras vidas y nuestra actividad investigadora, si bien ha sido el año en el que por fin se ha podido hacer frente a los efectos devastadores del virus gracias a las vacunas. Recordaremos 2021 como el año de la vacunación masiva en los países desarrollados. Es destacable que las vacunas de Pfizer y Moderna emplean estrategias basadas en nanomedicina, pues usan nanopartículas lipídicas para transportar ARN mensajero que activa el sistema inmunitario. Ojalá este resultado sea el primero de futuras y exitosas vacunas para otras enfermedades.

A pesar de las circunstancias, CIBER-BBN ha mantenido en 2021 una actividad destacada y puede decirse que va tendiendo gradualmente hacia la normalidad. Nos hemos habituado a explotar las ventajas que permiten las reuniones on-line y hemos podido mantener las Jornadas Anuales y otros eventos como webinars y reuniones en formato virtual.

Se ha superado incluso el elevado número de publicaciones de 2020, aunque se han reducido ligeramente los indicadores de calidad, siendo un 72% de publicaciones de 2021 en Q1 y un 23% en D1.

Se ha mantenido nuestra actividad científica en los tres programas de investigación (bioingeniería, biomateriales, nanomedicina) en torno a las colaboraciones intramurales y proyectos Early Stage. Cada vez son más frecuentes las colaboraciones que implican grupos de distintos programas, así como grupos de BBN y de otras áreas. CIBER representa el ecosistema perfecto para el avance colectivo de la ciencia biomédica y la sinergia de las capacidades de todos los grupos que lo componemos.

También mantuvimos en 2021 las convocatorias de proyectos de valorización, que tienen el fin de incrementar el nivel de madurez de nuestras tecnologías y de proyectos de transferencia (con cofinanciación industrial).

En colaboración con otras áreas, se han convocado dos ediciones de proyectos semilla con CIBEREHD y una con CIBERESP, con el fin de acercar nuestra tecnología a aplicaciones concretas en distintas áreas del CIBER. Junto con CIBERONC se organizaron unas exitosas Jornadas de Jóvenes Investigadores, iniciativa que estamos animados a repetir en el futuro.

Quiero también destacar la participación de grupos de CIBER-BBN en proyectos europeos de distintas convocatorias, como el proyecto SAFE-N-MEDTECH en el que participa la ICTS NANBIOSIS, así como el esfuerzo realizado en la solicitud para todo CIBER de un proyecto de la modalidad COFUND dentro de las acciones Marie Skłodowska-Curie de Horizon Europe. Otro resultado a subrayar es la designación por parte de la EMA de una nanoformulación como medicamento huérfano para tratar la enfermedad de Fabry, resultado derivado del proyecto europeo SMART4FABRY, coordinado por CIBER.

En indicadores de comunicación, se ha seguido haciendo esfuerzo en la difusión y se ha mejorado el número de notas de prensa enviadas con origen en resultados de CIBER-BBN.

Un año más quiero mostrar mi agradecimiento a los investigadores de CIBER-BBN por su esfuerzo, dedicación y compromiso con la ciencia y la investigación colaborativa. El desarrollo de las vacunas que han permitido salvar tantas vidas demuestra que es el camino correcto.

En las siguientes páginas encontraréis los resultados más destacados de CIBER-BBN a lo largo de 2021. Recibid un cordial saludo.

PROGRAMAS



PROGRAMA 1

Bioingeniería e Imagen Médica



COORDINADOR:
Raimon Jané

Durante el año 2021 en este programa de investigación se han presentado cuatro nuevas propuestas de colaboraciones intra-murales. A estas colaboraciones hay que añadir otras 43 que se presentaron entre los años 2018 y 2020 y que también han seguido activas en 2021, dando un total de 47 colaboraciones activas con coordinación de investigadores del programa de Bioingeniería e Imagen Médica. De las nuevas propuestas presentadas en 2021, una es en colaboración con CIBERNED:

- *QCRBact, Development of improved methodologies based on quartz crystal resonators for measuring biological fluid viscosity: application to bacterial adhesion studies*, José Javier Serrano.
- *eGLANCE, Development of technical tools for helping the movility of blind people*, José Javier Serrano.

- *Computationally-guided maturation of iPSC-derived cardiomyocytes*, Esther Pueyo.
- *Validation of a novel PET quantification technique using Monte-Carlo simulations*, Aida Niñerola.

Las áreas clínicas abordadas por estas nuevas propuestas han sido diversas, una en enfermedades infecciosas, una en enfermedades neurológicas, una en enfermedades cardiovasculares, y una en oftalmología.

Además, se ha mantenido activo un proyecto de la convocatoria Early Stage 2020:

- *ANÍMATE, Personalized motivation through mHealth strategies, for improving the patient empowerment and to enhance their adherence*, coordinado por Carmen Pérez Gandía.

Durante las Jornadas Anuales celebradas virtualmente en noviembre de 2021, se dedicó una sesión a la presentación de una selección de colaboraciones intramurales que han alcanzado resultados relevantes, entre las que se incluyeron:

- *Multiparametric MR data processing and software strategies for cancer response biomarker discovery* (Ana Paula Candiota).
- *Characterization of the influence of physical activity on age-related cardiac function* (Esther Pueyo).

Uno de los premios al mejor artículo publicado el año anterior (2020) por un investigador joven recayó en Eduardo Santamaría-Vázquez (Universidad de Valladolid), del grupo de Roberto Hornero, por el artículo "*EEG-Inception: A Novel Deep Convolutional Neural Network for Assistive ERP-Based Brain-Computer Interfaces*" publicado en IEEE Transactions On Neural Systems And Rehabilitation Engineering.

Durante 2021 CIBER-BBN ha colaborado en las acciones estratégicas impulsadas por CIBERONC. En el marco de estas acciones se está desarrollando el proyecto "*Cancer Stroma Assessment through Digital Pathology (CASA-DP)*", coordinado por Nuria Malats (CIBERONC) y en el que participa el grupo de Andrés Santos a través de la investigadora María Jesús Ledesma, realizando tareas de análisis de patología digital.

Cabe destacar la participación de CIBER-BBN como stakeholder de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el Second HMA/EMA EU Big Data Stakeholder Forum, celebrado de forma virtual el 7 de diciembre de 2021. El investigador Gonzalo Gutiérrez, del grupo del IP Roberto Hornero (Universidad de Valladolid) ha asistido como experto en representación de CIBER-BBN.

PROGRAMA 2

Biomateriales y Terapias Avanzadas



COORDINADOR:
José Luis Gómez Ribelles

La actividad científica del programa estuvo principalmente estructurada alrededor de 43 colaboraciones intramurales activas, 36 presentadas durante el periodo 2018-2020, junto con estas siete nuevas propuestas:

- *Bioengineered constructs based on Elastin-like recombinamers (ELRs) for cardiac regeneration, Elisabeth Engel.*
- *Effect of secretome from MSC on wound healing, Elisabeth Engel.*
- *Evaluation and validation of cryopreservation as a storage method for encapsulated cells used in cardiac regenerative therapy, Ignacio Ochoa.*
- *BioEngCardTox Human bioengineering for detection and analysis of cardiotoxicity in anti-neoplastic therapy, Estefanía Peña.*
- *CRISPR screen of early driver events contributing to glioblastoma development in CMMRD syndrome, Ángel Raya.*

- *Pre-clinical assessment of human iPSC-derived cell therapy in a large animal model of myocardial infarction, Ángel Raya.*
- *CAMS, Development of a targeted proteomics method useful to improve the diagnostic accuracy of cardiac amyloidosis and facilitate precision medicine approaches, Cristina Ruiz.*

Las áreas clínicas más abordadas por estas nuevas propuestas han sido las enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades raras y medicina regenerativa. En cuanto a colaboración inter-CIBER, dos de estas nuevas propuestas son en colaboración con CIBERCV y otras dos con CIBERONC.

Durante 2021 se han mantenido activos los siguientes proyectos de la convocatoria Early Stage 2020:

- *HydroCartReg, Chemically crosslinked hyaluronic acid-chitosan scaffolds for potential application on cartilage regeneration after microfracture procedure, coordinado por Luis García-Fernández.*
- *OCUSySTEM-II, Mesenchymal stem cells as a next generation drug delivery system for ocular surface diseases: project extension, coordinado por Teresa Nieto Miguel.*
- *SCIELR, A new biomaterial platform for spinal cord recovery, coordinado por Alessandra Girotti.*
- *MYORESTORE, Biomaterial systems to synergistically induce muscle repair, coordinado por Patricia Rico.*
- *HYDROREG II, Engineering hydrogels to promote muscle regeneration II, coordinado por Jesús Ciriza.*

En la sesión de resultados de colaboraciones intramurales durante las Jornadas Anuales, se incluyó la presentación:

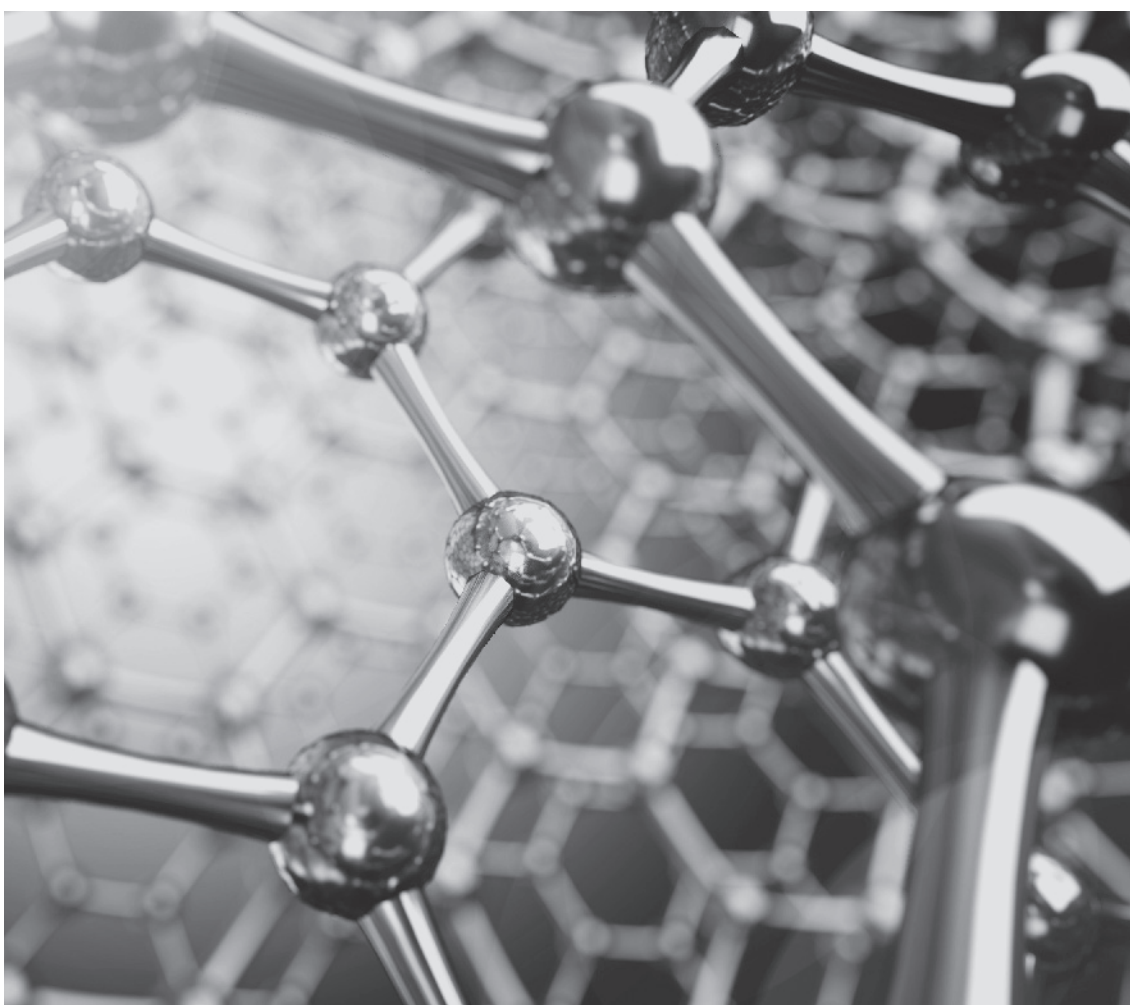
- *Characterization and resistance to microbial colonization of biodegradable magnesium-based material (María Luisa González).*

El premio a la mejor publicación de jóvenes investigadores del programa de Biomateriales y Terapias Avanzadas se otorgó a Silvia Sánchez-Casanova (Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz), del grupo de Nuria Vilaboa. El artículo premiado es "*Local delivery of bone morphogenetic protein-2 from near infrared responsive hydrogels for bone tissue regeneration*", publicado en Biomaterials.

En cuanto a la colaboración de CIBER-BBN en las acciones estratégicas impulsadas por CIBERONC, se ha participado en el proyecto "Patient Derived Organoids 2.0: Recapitulating stromal and immune microenvironment in annotated organoid platforms for ad-

vancing towards personalized cancer treatment”, coordinado por Patricia Pérez Galán (CIBERONC) y en el que participan los grupos de CIBER-BBN de Elisabeth Engel y Nora Ventosa, y en el que cabe resaltar la contribución de Bárbara Blanco en el desarrollo de hidrogeles de metacrilato de gelatina (GelMA).

En relación con el desarrollo de medicamentos innovadores, como las terapias avanzadas, CIBER-BBN ha continuado su participación como stakeholder de la AEMPS en el proyecto europeo STARS-CSA. En particular se asistió al evento virtual Second European STARS Stakeholder Workshop “Towards Improved Strategy Regulatory Support for Academia”, co-organizado por la European Medicines Agency (EMA). CIBER-BBN también ha continuado formando parte del Grupo de Terapias Avanzadas de ASEBIO.



PROGRAMA 3

Nanomedicina



COORDINADORA:
M. Pilar Marco Colás

En 2021 se han iniciado 14 nuevas colaboraciones intramurales, que se suman a otras 60 que se comenzaron entre 2018 y 2020 y que han continuado en 2021, de manera que ha habido un total de 74 colaboraciones activas en este programa. De las 14 nuevas colaboraciones, una es en colaboración con CIBERNED, 3 con CIBERES y dos con CIBERONC:

- *TELOprot, Protein delivery system based on non-covalent PEGylation with telodendrimers, Miriam Royo.*
- *3D bioprinting of an in vitro air-blood barrier for validating lung targeted drug nanocarriers, Dorleta Jiménez de Aberasturi.*
- *NANOLINK, Site-directed conjugation of multivalent protein nanomaterials for precision medicine of cancer, Ugutz Unzueta.*
- *PoC4CoV, Integrated strategies for the COVID19 diagnosis and disease progression, Pilar Marco.*
- *Bioorthogonal chemistry strategies for the selective immobilization of magnetic nanoparticles on living cell membranes, Raluca Fratila.*

- *Photo-activation of prodrugs using plasmonic nanoparticles, Ramón Martínez Máñez.*
- *Gated nanomaterials for fighting chronic diseases, Ramón Martínez Máñez.*
- *Validating multifunctional polymeric nanoparticles as novel therapeutic vehicles for Alzheimer's Disease, Carlos Rodríguez Abreu.*
- *Mechanotherapy approaches on 3D in vitro biomimetic neuroblastoma models, Josep Samitier.*
- *Efficient delivery of inhaled nanoparticles. Development of a pressure pulse nanoaerosol generator for pulmonary drug delivery of antibiotics, Jesús Santamaría.*
- *Real time detection of COVID-19 presence in enclosed environments using SERS, Jesús Santamaría.*
- *3D printed artificial immune tissues on a chip for adoptive cell therapy, Judith Guasch.*
- *MANTRA, Enzyme mutants as tools in the quest for improved therapies for Fabry disease, Neus Ferrer.*
- *TRACC, Targeted reinforcement of the innate immune response against colorectal cancer, Eloi Parladé Molist.*

Las áreas clínicas abordadas por estas nuevas propuestas han sido cáncer, enfermedades raras, infecciosas, respiratorias, neurológicas y medicina regenerativa.

Durante 2021 se han mantenido activos estos proyectos de la convocatoria Early Stage 2020:

- *BL-MOVE, Bivalent ligands as potential therapeutic agents for the treatment of movement disorders, coordinado por Daniel Pulido.*
- *SMARTDELI, Targeted delivery of cytotoxic drugs, coordinado por Ana María Aviñó.*
- *FlexCAB, Highly flexible nanocarrier with integrated antibacterial activity for topical delivery, coordinado por Marina I. Giannotti.*
- *ImmunoMD, Novel approaches based on antibodies for muscular dystrophy therapy, coordinado por J.Pablo Salvador.*
- *MANHATTAN, A step forward in the study of the magnetic hyperthermia as antitumoral treatment, coordinado por Laura Asín.*
- *NANOCOMMUNITY, Smart communication using nanoparticles, coordinado por Elena Aznar.*
- *OLIGOMED, Oligonucleotide-gated nanomaterials for biomedical diagnosis, coordinado por Alba García Fernández.*
- *DUALNANOBRAIN, Dual-targeting shuttle nanocarriers for Alzheimer's therapy,*

coordinado por Santiago Grijalvo.

- *NanoBuds, Nanoscale regulation of implantable osteochondral buds, coordinado por Anna Lagunas.*
- *PANTHER II, Production of carbon nanodots and application as theranostic agents, coordinado por Gema Martínez.*
- *HYDROSACGEL, Oligosaccharide-based hydrogels to synergistically induce muscle repair, coordinado por Isabel García Martín.*

En 2021 se han hecho esfuerzos significativos por iniciar proyectos colaborativos con otras áreas científicas, y se lanzó la primera convocatoria de proyectos semilla con el área temática de CIBEREHD. Se presentaron siete propuestas, de las cuales se financiaron dos proyectos con 35.000€ cada uno:

- *PyLOC, Advanced Point-of-Care nanobiosensor for the specific identification of H. pylori infections, Carmen Estévez.*
- *OTHELLO, Liver Organoids: a tool to optimize the transfer of therapeutic nanoparticles in hepatocellular carcinoma therapy, Jesús Santamaría.*

En cuanto a la implicación de CIBER-BBN en las acciones estratégicas de CIBERONC, los grupos de Elisabeth Engel y Nora Ventosa están colaborando en “Patient Derived Organoids 2.0: Recapitulating stromal and immune microenvironment in annotated organoid platforms for advancing towards personalized cancer treatment”. En concreto, por el grupo de N. Ventosa participa Judith Guasch investigando el uso de polietilén glicol (PEG).

Se ha producido el relevo en el grupo anteriormente liderado por Simó Schwartz (VHIR), pasando a ser en 2021 la investigadora principal Ibane Abasolo, de la misma institución.

PROGRAMA 4

Formación

COORDINADORA:
Rosa Villa Sanz

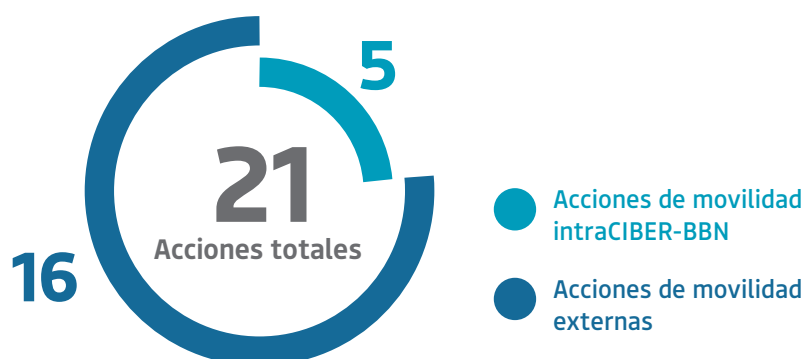
Ayudas a la investigación

Durante 2021 se han podido recuperar las acciones de movilidad, que financian estancias de investigadores en otros grupos de investigación, de CIBER-BBN o externos.

La movilidad entre grupos de investigación se plantea en CIBER-BBN como un elemento esencial para favorecer la formación del personal de los grupos en líneas de investigación prioritarias en base a las necesidades de desarrollo e implementación de nuevas técnicas en el CIBER.

El objetivo de esta iniciativa es incentivar la realización de estancias de corta duración en otros grupos de investigación para facilitar la transferencia de experiencia y tecnología, y potenciar la colaboración entre los diferentes grupos del CIBER. También se contemplan estancias en grupos externos (nacionales o internacionales), siempre que la estancia se enmarque dentro de las líneas de trabajo prioritarias y estratégicas de las áreas temáticas del CIBER-BBN.

Acciones de movilidad en 2021



En cuanto a las ayudas de iniciación a la investigación en forma de contratos en prácticas para jóvenes investigadores, se han financiado cinco contratos en prácticas de seis meses de duración para jóvenes titulados en los grupos de los IPs María Vallet, Pau Gorostiza, Ibane Abasolo, Rafael Gómez y M. Rosa Aguilar. La selección se hizo en base al mejor proyecto presentado.

También en el marco del programa de Formación se ha organizado en colaboración con CIBERONC el *IV Encuentro de Jóvenes Investigadores*, que tuvo lugar el 13 y 14 de diciembre en formato presencial y virtual, en el Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona. Las sesiones se organizaron alrededor de los programas científicos de las áreas y se contó además con tres mesas redondas sobre temas transversales como *machine learning* en medicina de precisión, publicaciones científicas en revistas de alto impacto y difusión en redes sociales. El encuentro fue diseñado y organizado por un comité científico de investigadores jóvenes de ambas áreas. Por parte de CIBER-BBN han participado los investigadores adscritos María Camacho (grupo Cristina Ruiz) y Juan Francisco Blández (grupo Ramón Martínez Máñez).

PLATAFORMAS

Nanbiosis ICTS

NANBIOSIS es una ICTS constituida por tres nodos (CIBER, CCMIJU y BIONAND) y 26 unidades. En 2021 se ha aprobado la solicitud de incorporación de la nueva unidad 30 de Proteómica del CIBER-BBN y del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña.

El Ministerio de Ciencia e Innovación solicitó en 2021 los datos e informes para la evaluación cuatrianual de las ICTS, reportándose más de 1.200 solicitudes en régimen abierto y competitivo, más de 3.000 accesos y más de 400 publicaciones citando a NANBIOSIS.

También se presentó el nuevo Plan Estratégico para el periodo 2021-2024 y el nuevo Plan de Inversión de NANBIOSIS. Respecto a este plan, las acciones que sean priorizadas por el Ministerio serán financiadas en el marco de la convocatoria 2022 del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia.

En la convocatoria Next Generation EU para las acciones previstas en los Planes de Inversiones de las ICTS de 2017-2020, NANBIOSIS obtuvo una financiación de más de 1,8M€.

En cuanto a actividades científicas, en 2021 se ha recuperado la normalidad interrumpida o reducida a causa de la pandemia y se ha mantenido abierta la convocatoria de acceso "COVID-19 Rapid Access Call".

Destaca el avance en el desarrollo de tecnologías POC para vigilar posibles nuevos brotes y contribuir a la implementación rápida de medidas de contención, como en el proyecto “POC-4CoV” dirigido por Pilar Marco, en el que colaboran las unidades U2, U3, U29 y U1 y donde se ha conseguido, mediante el diseño de sondas específicas, detectar directamente el material genético del virus en 30 minutos. Igualmente, el sistema para diagnóstico rápido, económico y eficiente basado en films nanoporosos, y desarrollado en la U26 que dirige Ramón Martínez, ha demostrado su eficacia y se han iniciado ya los ensayos en muestras clínicas.

En cuanto a terapias para tratar el cáncer, la unidad 6, dirigida por Nora Ventosa, ha participado en el diseño de nanovesículas que permiten encapsular una molécula (microARN) para administrarla en el tratamiento de tumores. Se ha demostrado la funcionalidad de los quatosomas en la entrega de micro ARN en un tumor extracraneal sólido común en casos pediátricos de cáncer. También se ha explorado la optimización de este tipo de sistemas mediante la incorporación de unidades de direccionamiento de carácter peptídico, con la participación de las unidades U3 y U6 en el proyecto de valorización TAG- SMARTLY.

La U20, dirigida por Ibane Abasolo, ha desarrollado un sistema terapéutico donde un compuesto eficaz contra las células madre tumorales es transportado en nanopartículas biodegradables, abriéndose un camino esperanzador para combatir los cánceres de mama más agresivos, al sustituir quimioterapia estándar con nanoformulaciones.

El proyecto europeo coordinado por el CIBER *Smart4Fabry*, en el que colaboraron las unidades U6, U1, U3 y U20, finalizado en 2020, lanzó el siguiente año un vídeo explicando la nueva nanoformulación de GLA obtenida mediante nanocápsulas que mejorará la tolerancia y eficacia, reduciendo el coste y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Esta nanoformulación ha obtenido la designación de medicamento huérfano por la Comisión Europea. La U6 participa desde 2021 en otro proyecto europeo, *PHOENIX*, en cuyo marco se escalará y producirá bajo condiciones GMP esta novedosa nanomedicina.

NANBIOSIS ha seguido participando en el proyecto europeo *SAFE-N-MEDTECH* con el fin de crear una plataforma de innovación para el desarrollo, prueba, evaluación, escala y comercialización de dispositivos médicos y de diagnóstico basados en nanotecnología. En 2021 CIBER-BBN ha coordinado el WP3 sobre la investigación preclínica en tecnologías médicas, así como uno de los estudios piloto.

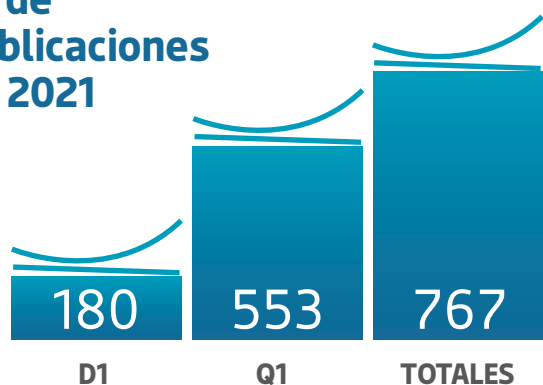
Desde 2021 NANBIOSIS participa en la acción transversal del CIBER Plataforma de Biobancos y Biomodelos (ISCI), junto con equipos de CIBERES, CIBERER y CIBERONC.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

BBN

PUBLICACIONES

Nº de publicaciones en 2021



Colaboraciones

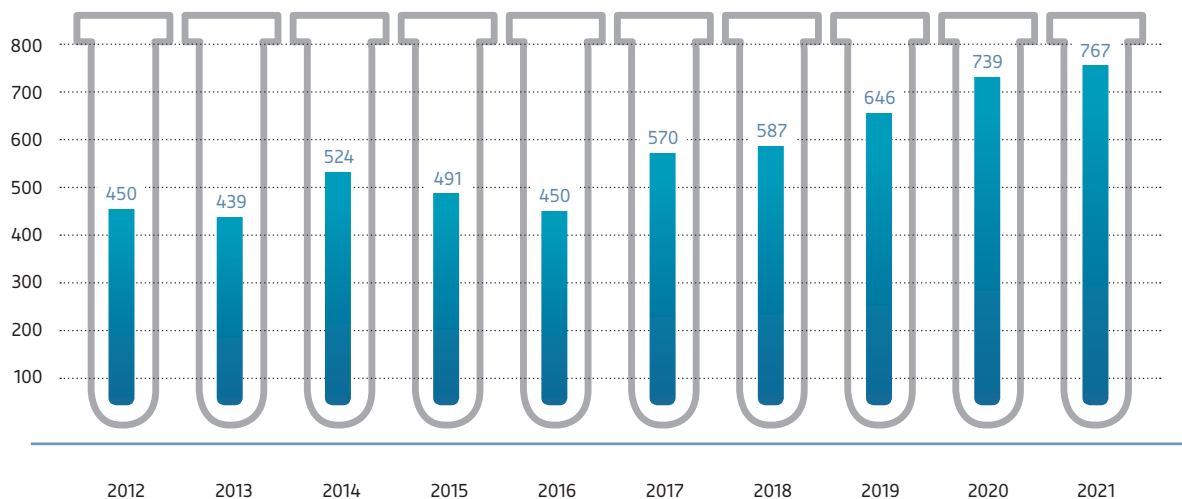
CIBER-BBN

CIBER*



*Entre varias áreas temáticas

Evolución de las publicaciones



10 publicaciones más relevantes según factor de impacto

FI	Publicación
60,622	Whitaker R., Hernaez-Estrada B., Hernandez R.M., Santos-Vizcaino E., Spiller K.L. Immunomodulatory Biomaterials for Tissue Repair. Chemical Reviews. 2021;121(18):11305-11335.
54,564	Zheng G., He J., Kumar V., Wang S., Pastoriza-Santos I., Perez-Juste J. et al. Discrete metal nanoparticles with plasmonic chirality. Chemical Society Reviews. 2021;50(6):3738-3754.
54,564	De Luis B., Llopis-Lorente A., Sancenon F., Martinez-Manez R. Engineering chemical communication between micro/nanosystems. Chemical Society Reviews. 2021;50(16):8829-8856.
44,544	Glasbey J.C., Nepogodiev D., Simoes J.F.F., Omar O., Li E., Venn M.L. et al. Elective cancer surgery in COVID-19-Free surgical pathways during the SARS-cov-2 pandemic: An international, multicenter, comparative cohort study. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(1):66-78.
43,841	Garreta E., Kamm R.D., Chuva de Sousa Lopes S.M., Lancaster M.A., Weiss R., Trepats X. et al. Rethinking organoid technology through bioengineering. Nature Materials. 2021;20(2):145-155.
41,316	COVIDSurg Collaborative., Bellón Caneiro Juan Manuel. Effect of COVID-19 pandemic lockdowns on planned cancer surgery for 15 tumour types in 61 countries: an international, prospective, cohort study. The Lancet. Oncology. 2021;22(11).
39,213	Bonaccini Calia A., Masvidal-Codina E., Smith T.M., Schafer N., Rathore D., Rodriguez-Lucas E. et al. Full-bandwidth electrophysiology of seizures and epileptiform activity enabled by flexible graphene microtransistor depth neural probes. Nature Nanotechnology. 2021.
28,824	Perez-Gonzalez C., Ceada G., Greco F., Matejic M., Gomez-Gonzalez M., Castro N. et al. Mechanical compartmentalization of the intestinal organoid enables crypt folding and collective cell migration. Nature Cell Biology. 2021;23(7):745-757.
24,094	Cortes-Canteli M., Gispert J.D., Salvado G., Toribio-Fernandez R., Tristao-Pereira C., Falcon C. et al. Subclinical Atherosclerosis and Brain Metabolism in Middle-Aged Individuals: The PESA Study. Journal of the American College of Cardiology. 2021;77(7):888-898.
23,059	Martens S., Coolens K., Van Bulck M., Arsenijevic T., Casamitjana J., Fernandez Ruiz A. et al. Discovery and 3D imaging of a novel Δnp63-expressing basal cell type in human pancreatic ducts with implications in disease. Gut. 2021.

Grupos CIBER-BBN, Publicaciones 2021

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Abasolo Olaortua, Ibane	15	14	3	Fund. Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Aguilar de Armas, María Rosa	15	14	4	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Albericio Palomera, Fernando	33	15	5	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Arús Caralto, Carles	9	8	3	Universidad Autónoma de Barcelona	Barcelona
▶	Becerra Ratia, José	13	9	1	Universidad de Málaga	Málaga
▶	Bellón Caneiro, Juan Manuel	15	13	5	Universidad de Alcalá	Madrid
▶	Calonge Cano, Margarita	20	9	3	Universidad de Valladolid	Valladolid
▶	Corcoy Pla, Rosa	14	10	4	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
▶	Engel López, Elisabeth	14	13	5	Fundación Instituto de Bioingeniería de Cataluña	Barcelona
▶	Eritja Casadellà, Ramón	20	15	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Barcelona
▶	Fernández Jover, Eduardo	6	2	0	Universidad Miguel Hernández	Alicante
▶	Gómez Ramírez, Rafael	18	13	4	Universidad de Alcalá	Madrid
▶	Gómez Ribelles, José Luis	21	19	2	Universidad Politécnica de Valencia	Valencia
▶	González Martín, María Luisa	11	7	1	Universidad de Extremadura	Badajoz
▶	Gorostiza Langa, Pau	7	5	5	Fundación Instituto de Bioingeniería de Cataluña	Barcelona
▶	Hernando Pérez, María Elena	34	23	2	Universidad Politécnica de Madrid	Madrid
▶	Hornero Sánchez, Roberto	37	24	9	Universidad de Valladolid	Valladolid
▶	Jané Campos, Raimon	26	19	1	Fundación Instituto de Bioingeniería de Cataluña	Barcelona
▶	Laguna Lasaosa, Pablo	32	20	5	Universidad de Zaragoza	Zaragoza
▶	Lechuga Gómez, Laura María	9	6	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Barcelona
▶	Liz Marzán, Luis Manuel	27	20	13	CIC biomaGUNE	Guipúzcoa
▶	López Higuera, José Miguel	20	17	3	Universidad de Cantabria	Cantabria

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
►	Mangues Bafalluy, Ramon	22	14	7	Inst. de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
►	Marco Colás, María Pilar	9	7	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Barcelona
►	Martínez Barca, Miguel Ángel	32	24	8	Universidad de Zaragoza	Zaragoza
►	Martínez De La Fuente, Jesús	23	18	5	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Zaragoza
►	Martínez Mañez, Ramón	33	26	9	Universidad Politécnica de Valencia	Valencia
►	Muñoz Fernández, María Ángeles	4	3	2	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Pedraz Muñoz, José Luis	42	37	14	Universidad del País Vasco	Álava
►	Raya Chamorro, Ángel	17	12	6	Fundación IDIBELL	Barcelona
►	Rodríguez Abreu, Carlos	27	18	5	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Barcelona
►	Rodríguez Cabello, José Carlos	4	4	1	Universidad de Valladolid	Valladolid
►	Ruiz Romero, Cristina	7	5	2	Servicio Gallego de Salud	Coruña, A
►	Samitier Martí, Josep	23	19	7	Fundación Instituto de Bioingeniería de Cataluña	Barcelona
►	Santamaría Ramiro, Jesús	31	22	6	Universidad de Zaragoza	Zaragoza
►	Santos Lleó, Andrés	17	8	3	Universidad Politécnica de Madrid	Madrid
►	Setoain Peregó, Javier	49	33	17	Universidad de Barcelona	Barcelona
►	Trepat Guixer, Xavier	6	6	6	Fundación Instituto de Bioingeniería de Cataluña	Barcelona
►	Vallet Regí, María	29	27	2	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
►	Ventosa Rull, Leonor	13	8	4	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Barcelona
►	Vilaboa Díaz, Núria	6	5	3	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Villa Sanz, Rosa	14	11	5	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Barcelona
►	Villaverde Corrales, Antonio	20	19	6	Universidad Autónoma de Barcelona	Barcelona



Patentes con titularidad CIBER 2021

Solicitudes

- Liposomes and Its Use for Enzyme Delivery.
- New combinations of boron compounds and adjuvants for the treatment of pathophysiological conditions and muscle regeneration.
- A Flexible Probe.
- Polypurine Reverse Hoogsteen Hairpins and Parallel Clamps and Their Use as Biosensors.

Extensiones PCT solicitadas

- Scaffold Proteins and Therapeutic Nanoconjugates based on Nidogen.
- Método para el diagnóstico, pronóstico y monitorización de la enfermedad de Alzheimer mediante técnicas.
- Método para la detección rápida de Candida auris y el diagnóstico de la infección causada por este patógeno.
- A Synthetic Hydrogel and Its Use for Immunotherapy and 3D-Printing.
- Electrochemical sensor systems for sensing analytical reactions and biological operations and methods.
- Acquisition Device to Limit Leakage Current in Electrophysiological Signal Recording Devices.
- Cell-Penetrating Peptides.
- Material platforms for simultaneous solid-phase presentation of boron and cell adhesion domains as antitumor strategy for carcinomas.
- New combinations of boron compounds and adjuvants for the treatment of pathophysiological conditions and muscle regeneration.
- A stretchable opto-mechanical material composed by a metallic and or dielectric nanostructure array embedded into a wrinkled elastomer.
- Cell-Penetrating Peptides.
- Real Time Trace Detection.

Fases nacionales solicitadas

- Nanovesicles and its use for nucleic acid delivery (Europa, EE.UU., Canadá, Australia, Japón).
- Therapeutic nanoconjugates and uses thereof (Europa, EE.UU., China).
- Graphene transistor system for measuring electrophysiological signals (Europa, EE.UU., China, Japón).

Concedidas

- Copolímeros y terpolímeros acrílicos funcionales autoasociados y su uso como vehículos de compuestos bioactivos.
- Método para la detección rápida de *Candida auris* y el diagnóstico de la infección causada por este patógeno.
- Liberación de sustancias en células senescentes (Europa).



Guías clínicas 2021

- Guía clínica SoHAH (Sociedad Hispanoamericana de Hernia). Anatomía quirúrgica para especialistas en pared abdominal. Atlas fotográfico de disección. Juan M. Bellón.
- Guía clínica para el uso de material protésico en la reparación de la hernia incisional. Clinical guide for the use of prosthetic material in the repair of incisional hernia. Juan M. Bellón.
- Guía de práctica clínica integral de la enfermedad injerto contra receptor. Margarita Calonge.
- Soft tissue and visceral sarcomas: ESMOeEURACA-NeGENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Antonio López Pousa.
- Sistemas de asa cerrada. Guía de uso Grupo de tecnologías aplicadas a la diabetes. Sociedad Española de Diabetes. Ana Chico Ballesteros.
- SELNET Clinical practice guidelines for soft tissue sarcoma and GIST. Antonio López Pousa.





A detailed 3D rendering of numerous red blood cells (erythrocytes) floating in a dark space. The cells are depicted with a realistic, bumpy texture and a reddish-brown color. They are scattered throughout the frame, with some appearing larger and more prominent than others, creating a sense of depth. The background is dark, with some lighter, circular patterns that might represent light reflecting off the cells or the structure of the blood vessels.

CIBERCV

Enfermedades
Cardiovasculares



Presentación del director científico

Francisco Fernández-Avilés

Queridos compañeros del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovascular (CIBERCV), en nombre del Comité de Dirección y en el mío propio para agradecer el enorme esfuerzo que habéis realizado en 2021 y vuestro constante compromiso. El quinto año de recorrido de nuestra área temática es sin duda satisfactorio, tanto por los logros alcanzados como por la enorme implicación de todos los grupos, que han superado no pocas dificultades.

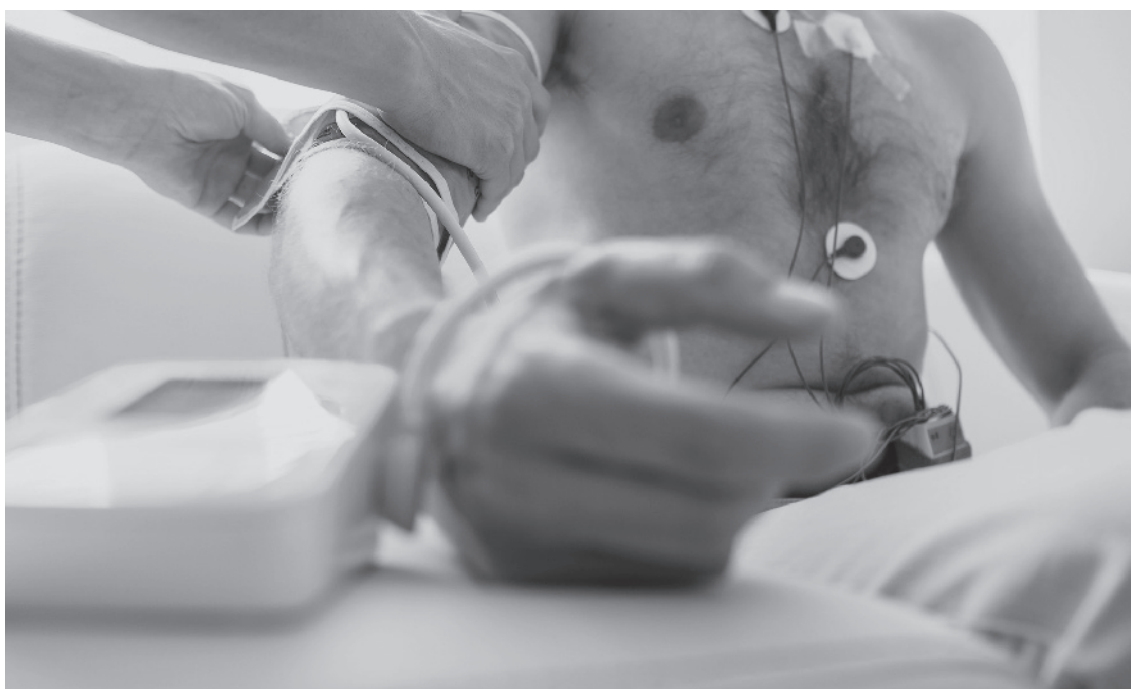
En 2021 nuestra área ha publicado más de 600 artículos en revistas científicas de primer nivel. En el ámbito de comunicación, el CIBERCV ha llevado a cabo más de 900 apariciones en prensa tanto en medios online como prensa escrita. Nuestro CIBER está actualmente inmersa en varios proyectos europeos, así como en dos proyectos multicéntricos de la Convocatoria de Proyectos de Investigación Clínica Independiente del ISCIII. Además, en el 2021, hemos conseguido financiación en la Convocatoria de Medicina Personalizada y de Precisión para el desarrollo del Proyecto Spanish, estudio multicéntrico para evaluar la no inferioridad de una estrategia personalizada de precisión para la prevención de la muerte súbita en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, en el que participarán 21 grupos de investigación de nuestra área.

Hemos superado la tercera evaluación del Comité Científico Asesor Externo, con un informe favorable de nuestra actuación y utilísimas recomendaciones de mejora que incluyen: (1) la necesidad de reforzar la internacionalización y excelencia, (2) de identificar, captar y retener el talento joven, (3) de apostar por áreas clave, promocionando las principales capacidades tecnológicas, (4) de fomentar y premiar la multidisciplinariedad y (5) de aprovechar y po-

tenciar las grandes capacidades del sistema nacional de salud, concretamente en la gestión de datos y registros.

Luchamos desde la penuria contra las enormes dificultades burocráticas existentes de la Administración General del Estado. Pero, por otra parte, desde el optimismo somos conscientes de que los gestores de la ciencia también están comprometidos en esta batalla y pensamos que el Consorcio que nos acoge es un recinto inigualable de excelencia que asegura un presupuesto estable, aunque sea crónicamente pobre y gravemente afectado por la inestabilidad política actual. Todo ello nos está permitiendo situar a la investigación cardiovascular cooperativa española en el máximo nivel nacional e internacional de competitividad. Gracias a vosotros.

Como conclusión, durante el 2021, en el CIBERCV se han seguido afrontando los retos con motivación y alto compromiso con el consorcio CIBER, lo que ha redundado en una actividad científica cooperativa del máximo nivel. Ello debe agradecerse al esfuerzo de las personas y al marco de estabilidad que representa el CIBER, que consideramos fundamental para fomentar la investigación cooperativa de excelencia en España, con el propósito de contribuir a reducir el impacto de las enfermedades cardiovasculares en nuestro medio y generar prosperidad, liderando la investigación, la innovación y la formación en esta disciplina dentro del marco nacional e internacional.



PROGRAMAS

PROGRAMA 1

Daño Miocárdico y sus consecuencias



COORDINADORES:
***Francisco Fernández-Avilés y
Juan Delgado Jiménez***

El programa 1 ha generado importantes avances destinados a comprender y tratar el daño miocárdico y sus consecuencias asociadas, tanto de origen genético como por trastornos adquiridos del músculo cardíaco.

Como hito destacable el Registro Redinscor 3, centrado en pacientes que ingresan por IC aguda de novo y que ha incluido más de 500 pacientes, a pesar de las dificultades generadas por la pandemia. Además de llevar a cabo el registro, el primer análisis ha permitido evaluar en esta cohorte multicéntrica, una patente desarrollada por el grupo del Hospital de A Coruña. La patente ofrece un método novedoso y eficiente, basado en el algoritmo que combina la determinación de dos proteínas orosomucoide y omentina (OROME) al alta, capaz de predecir eventos (rehospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) y/o muerte) en pacientes que hospitalizan con insuficiencia cardíaca (IC) “de novo”.

PROGRAMA 2

Patología Arterial, Isquemia Miocárdica y Patología Estructural del Corazón



COORDINADORES:
Borja Ibáñez Cabeza
y Alberto San Román Calvar

Dentro del programa 2, se han llevado a cabo importantes trabajos sobre el estudio y el tratamiento de las alteraciones cardiovasculares que pueden causar muerte prematura y discapacidad, ligadas a la isquemia miocárdica y patologías estructurales del corazón y las arterias.

En la línea de Isquemia Miocárdica y Reperfusión, se ha puesto en marcha el ensayo clínico REBOOT (TREatment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion), que estudia el efecto de los betabloqueantes en pacientes con infarto agudo de miocardio sin fracción de eyección reducida y que ya ha conseguido el 100% de los reclutamientos (4.200 pacientes). Este ensayo, coordinado por el grupo de Borja Ibáñez, es el ensayo más grande a nivel mundial en este campo, donde participan numerosos grupos CIBERCV con el objetivo de mejorar la práctica clínica tras el infarto. Este proyecto ha sido apoyado por la Sociedad Española de Cardiología y contará con la participación altruista de al menos 55 hospitales españoles y 25 italianos.

Dentro de la línea de Enfermedades de la aorta, destaca el estudio RESA III sobre el Registro Español del Síndrome Aórtico

Agudo (RESA), cuyo objetivo es valorar los resultados en el manejo de esta enfermedad me-diante un estudio comparativo que abarca el periodo 2005-2020. En este trabajo, liderado por el grupo de José Antonio Barrabés, colaboran 30 hospitales españoles para analizar los avances en el manejo y la disminución de la mortalidad del síndrome aórtico agudo en España, obteniendo resultados de gran relevancia.

En la línea de Enfermedad valvular y cardiopatías congénitas, se ha llevado a cabo el trabajo “Ramipril en Pacientes de Alto Riesgo con COVID-19”, coordinado por el grupo de José Alberto San Román y en el que colaboran 14 hospitales españoles (nueve de ellos miembros del CIBER). Este estudio, que ha conseguido gran trascendencia clínica, investiga la relación de la COVID-19 con la enfermedad cardiovascular y la interacción del virus con los inhibidores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, hasta el punto de debatirse la necesidad de retirar esta medicación en pacientes de alto riesgo. En este trabajo se utilizó la cohorte de pacientes del ensayo clínico RASTAVI, aleatorizados a control o a Ramipril post-TAVI (implante percutáneo de válvula aórtica) para arrojar luz sobre esta cuestión y ofrecer evidencia sólida de la necesidad de mantener dicho tratamiento, en especial en pacientes de alto riesgo.



PROGRAMA 3

Epidemiología Cardiovascular y factores de riesgo



COORDINADOR:
Jaume Marrugat de la Iglesia

El programa 3 ha continuado fomentando la investigación sobre el mecanismo que vincula los factores de riesgo cardiovascular con las enfermedades graves que conllevan, con el objetivo final de prevenir y reducir el alto impacto de las enfermedades cardiovasculares en la sociedad.

En relación a la línea de Epidemiología, cohortes, factores de riesgo y funciones de riesgo cardiovasculares, ha tenido gran relevancia el inicio del estudio CARGENCORS (CARDiovascular GENetic risk score for Risk Stratification of patients positive for SARS-CoV-2 virus). Dicho estudio investiga el papel de los factores genéticos de enfermedad coronaria en la gravedad de la COVID-19 y espera mejorar la estratificación del riesgo de complicaciones graves, basado en puntuaciones de riesgo genético (GRS) de enfermedad coronaria para predecir el riesgo de complicaciones coronarias, incluidas las formas graves, críticas y mortales de la enfermedad. Este proyecto es liderado por el grupo de Jaume Marrugat y ha contado con la participación de otros grupos de CIBERCV (Hospital del Mar e Institut d'Investigació Biomèdica de Girona) y un grupo de la red REDIAP.

En la línea de Estudios poblacionales y evaluación de la base genética/epigenética de rasgos cardiovasculares complejos, destaca la publicación del artículo “Características de las partículas de HDL colesterol y riesgo de enfermedad coronaria: un estudio de aleatorización Mendeliana” en la revista científica *Metabolism*. Este estudio utiliza la aleatorización Mendeliana para analizar si instrumentos genéticos relacionados con niveles de HDL-colesterol, ApoA-I, tamaño de las partículas de HDL y niveles de colesterol en subtipos de partículas de HDL se asocian con enfermedad coronaria. Los resultados obtenidos apoyan una relación causal entre algunas características de las partículas de HDL (diámetro, contenido de colesterol y triglicéridos en partículas grandes, contenido de colesterol en partículas pequeñas) y el riesgo de enfermedad coronaria. En este trabajo colaboraron cuatro grupos del CIBERCV (dos del Hospital del Mar, uno del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y uno del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón) y otros grupos de CIBERESP y CIBEROBN, coordinados por el grupo de Roberto Elosua.



PROGRAMA 4

Biomarcadores Moleculares y de Imagen, y Medicina CV de Precisión



COORDINADOR:
Javier Díez Martínez

El programa 4 ha generado importantes avances en el ámbito de los biomarcadores en relación a las enfermedades cardiovasculares.

Como hito mas relevante del programa destacamos la publicación "Clonal Hematopoiesis and Risk of Progression of Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. (J Am Coll Cardiol) que involucra a tres grupos de investigación del área y que abre una nueva vía de comprensión de la asociación de la edad con la insuficiencia cardiaca a través de la hematopoyesis clonal. En particular, pone de manifiesto el papel de las mutaciones somáticas en DNMT3A o TET2 en la progresión de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER) de etiología isquémica y no isquémica, en términos de mortalidad relacionada con la IC y de hospitalización por descompensación aguda de la IC.

Este trabajo incorpora pues las mutaciones somáticas específicas como nuevos biomarcadores potencialmente útiles para incrementar la precisión pronóstica en la ICFER y para diseñar estrategias preventivas y terapéuticas personalizadas.

PROGRAMA 5

Formación



COORDINADOR:
José Antonio Barrabés Riu

El Programa de Formación y Movilidad del CIBERCV tiene como principal objetivo entrenar jóvenes para convertirse en investigadores cardiovasculares del futuro para mejorar la salud cardiovascular de la sociedad. Asimismo, este programa fomenta la organización de talleres y cursos específicos con el fin compartir los valiosos avances y conocimientos adquiridos por los investigadores del CIBERCV.

En lo que respecta a 2021, las convocatorias de ayudas a la formación y a la movilidad se han visto afectadas por la situación de pandemia y la gran mayoría de actividades formativas se han realizado en formato a distancia.

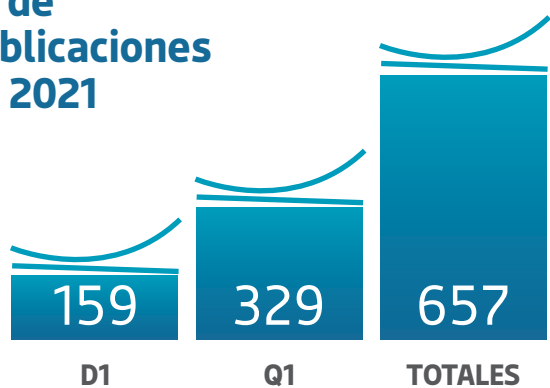
Cabe destacar la organización de cursos online sobre diferentes temáticas del ámbito de la investigación cardiovascular como Fibrilación auricular, Amiloidosis cardiaca, Insuficiencia cardiaca, Ateroesclerosis, Arritmias, Trasplante cardíaco, Aplicaciones cardiológicas de la impresión 3D, y otros avances sobre ciencia básica y excelencia clínica.

Dentro del CIBERCV este programa se mantiene como la principal iniciativa de formación y en el año 2021 ha contribuido al fortalecimiento de la investigación traslacional de calidad, promoviendo la colaboración entre los grupos del área CV y otras áreas temáticas del CIBER.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

PUBLICACIONES

Nº de publicaciones en 2021



Colaboraciones

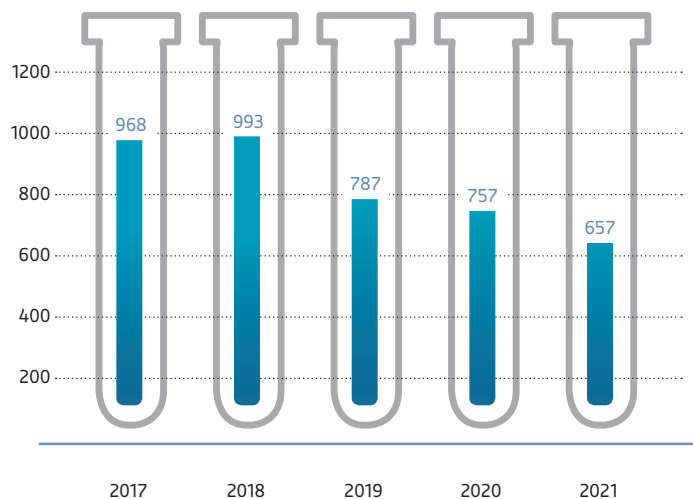
CIBERCV

CIBER*



*Entre varias áreas temáticas

Evolución de las publicaciones



10 publicaciones más relevantes según factor de impacto

FI	Publicación
25,083	da Silva Lima N, Fondevila MF, Nóvoa E, et al. Inhibition of ATG3 ameliorates liver steatosis by increasing mitochondrial function. <i>J Hepatol.</i> 2022;76(1):11-24. doi:10.1016/j.jhep.2021.09.008
17,425	Ginès P, Castera L, Lammert F, et al. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. <i>Hepatology.</i> 2022;75(1):219-228. doi:10.1002/hep.32163
9,213	Martinez JA, Sassi F, Moreno LA, Tur JA. Position guidelines and evidence base concerning determinants of childhood obesity with a European perspective. <i>Obes Rev.</i> 2022;23 Suppl 1:e13391. doi:10.1111/obr.13391
6,577	Rossing P, Agarwal R, Anker SD, et al. Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by GLP-1RA treatment: A subgroup analysis from the FIDELIO-DKD trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2022;24(1):125-134. doi:10.1111/dom.14558
6,498	Domingo-Relloso A, Bozack A, Kiihl S, et al. Arsenic exposure and human blood DNA methylation and hydroxymethylation profiles in two diverse populations from Bangladesh and Spain. <i>Environ Res.</i> 2022;204(Pt B):112021. doi:10.1016/j.envres.2021.112021
5,994	Santoro F, Nuñez-Gil IJ, Vitale E, et al. Antiplatelet therapy and outcome in COVID-19: the Health Outcome Predictive Evaluation Registry. <i>Heart.</i> 2022;108(2):130-136. doi:10.1136/heartjnl-2021-319552
4,839	Montejo L, Jiménez E, Solé B, et al. Identifying neurocognitive heterogeneity in Older Adults with Bipolar Disorder: a cluster analysis. <i>J Affect Disord.</i> 2022;298(Pt A):522-531. doi:10.1016/j.jad.2021.11.028
4,686	Pérez Cabeza AI, Rivera-Caravaca JM, Roldán-Rabadán I, et al. Antithrombotic therapy and clinical outcomes at 1 year in the Spanish cohort of the EORP-AF Long-term General Registry. <i>Eur J Clin Invest.</i> 2022;52(4):e13709. doi:10.1111/eci.13709
3,694	Gobom J, Parnetti L, Rosa-Neto P, et al. Validation of the LUMIPULSE automated immunoassay for the measurement of core AD biomarkers in cerebrospinal fluid. <i>Clin Chem Lab Med.</i> 2021;60(2):207-219. Published 2021 Nov 15. doi:10.1515/ccclm-2021-0651
2,692	Pacchioni A, Mugnolo A, Sanz Sanchez J, et al. Radial artery occlusion after conventional and distal radial access: Impact of preserved flow and time-to-hemostasis in a propensity-score matching analysis of 1163 patients. <i>Catheter Cardiovasc Interv.</i> 2022;99(3):827-835. doi:10.1002/ccd.30005

Grupos CIBERCV, Publicaciones 2021

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Andrés García, Vicente	8	6	3	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares	Madrid
▶	Badimón Maestro, Lina	26	17	11	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
▶	Barrabes, Jose Antonio	48	28	12	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Bayes Genis, Antonio	56	30	19	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol	Barcelona
▶	Blanco Colio, Luis Miguel	7	4	2	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
▶	Bosca Gomar, Lisardo	8	7	4	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Brugada Terradellas, Ramon	9	5	2	Fundación Instituto de Investigación Biomédica de Girona	Girona
▶	Chorro Gasco, Francisco Javier	22	12	2	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA)	Valencia
▶	Civeira Murillo, Fernando	14	8	2	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón	Zaragoza
▶	Crespo Leiro, María Generosa	34	15	11	Servicio Gallego de Salud	Coruña, A
▶	De La Pompa Mínguez, Jose Luis	5	5	3	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares	Madrid
▶	Delgado Jiménez, Juan Francisco	60	22	14	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Delpón Mosquera, Eva	18	12	9	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
▶	Diez Martínez, Javier	24	14	9	Fundación para la Investigación Médica Aplicada	Navarra
▶	Elosua Llanos, Roberto	13	7	5	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
▶	Fernandez-Avilés Díaz, Francisco	50	18	10	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	García Pavía, Pablo	31	16	12	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Gonzalez Juanatey, Jose Ramón	47	12	12	Servicio Gallego de Salud	Coruña, A
▶	Guerra, Jose María	20	8	2	Inst. de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Ibáñez Cabeza, Borja	39	20	14	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
▶	Jiménez Navarro, Manuel	33	19	9	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)	Málaga
▶	Marín Ortuño, Francisco	42	20	6	Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)	Murcia
▶	Marrugat De La Iglesia, Jaume	6	1	0	Consorti Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
▶	Martínez Dolz, Luis	28	8	3	Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de la Comunidad Valenciana	Valencia
▶	Martínez González, Jose	11	6	0	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Barcelona
▶	Mayor Menéndez, Federico	5	3	3	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
▶	Mont Gibrau, Josep Lluís	41	16	6	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
▶	Perez-Villacastín Domínguez, Julián	11	6	3	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Redondo Moya, Juan Miguel	12	10	7	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares	Madrid
▶	Salaices Sánchez, Mercedes	6	5	2	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
▶	San Román Calvar, Jose Alberto	43	16	6	Hospital Clínico Universitario de Valladolid	Valladolid
▶	Sánchez Fernandez, Pedro Luis	21	8	4	Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la salud de Castilla y León	Salamanca
▶	Sánchez Madrid, Francisco	25	17	8	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
▶	Sánchez Margallo, Francisco Miguel	2	1	0	Fundación Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón	Cáceres
▶	Sanchis Fores, Juan	51	26	10	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA)	Valencia
▶	Vázquez Cobos, Jesús María	9	5	2	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares	Madrid
▶	Zamorano Gómez, Jose Luis	15	6	2	Servicio Madrileño de Salud	Madrid





CIBERDEM

Diabetes
y Enfermedades
Metabólicas Asociadas



Presentación del director científico

Eduard Montanya Mias

En el año 2021 se ha logrado una notable normalización de la actividad investigadora después del impacto que tuvo la pandemia en el 2020, si bien las sucesivas oleadas han dado lugar aún a una sobrecarga significativa para los grupos clínicos, a una limitación importante de la movilidad y a una reducción de las actividades presenciales. En términos de producción científica, CIBERDEM ha incrementado la producción superando por primera vez las 400 publicaciones y manteniendo la calidad, con un 23%% en primer decil y 68% en primer cuartil. Las publicaciones muestran así mismo el mantenimiento de la elevada actividad colaborativa tanto a nivel CIBER como internacional, con un 50% y 39% de publicaciones colaborativas respectivamente. Es destacable la contribución, tanto en publicaciones como en guías clínicas, de los investigadores CIBERDEM a la relación entre COVID-19 y diabetes. Nuestra página web muestra en detalle las publicaciones más relevantes de cada grupo y en la Memoria se detallan los principales logros del 2021 de cada programa de investigación.

Entre las acciones del año 2021 en el ámbito de la actividad colaborativa cabe destacar la participación en proyectos conjuntos con otras áreas de CIBER, siendo un buen ejemplo de ello la convocatoria de Investigación Clínica Independiente (AES 2021). A nivel interno de CIBERDEM, destacan la nueva convocatoria de proyectos intramurales 2021, orientada especialmente a potenciar la competitividad de los investigadores jóvenes de CIBERDEM, y las acciones de movilidad que han permitido la realización diversas estancias en grupos CIBER o internacionales a pesar de las limitaciones derivadas de la situación sanitaria. Este año los investigadores de CIBERDEM pudimos reencontrarnos en persona en la fructífera Reunión Anual, que tiene un papel importante no solo en la investigación, si no también en

la cohesión del área, como lo han tenido también la Reunión de Investigadores Jóvenes en formato virtual y los Seminarios de Investigación de Programa. En cuanto a las plataformas tecnológicas, hemos finalizado una importante reestructuración del Biorepositorio de Diabetes y Enfermedades Metabólicas de gran valor para facilitar y potenciar su explotación en proyectos científicos. A nivel de relaciones institucionales, es destacable la renovación de la colaboración con la Sociedad Española de Diabetes (SED), mediante un nuevo Protocolo General de Actuación.

Para conocer en más detalle la actividad y logros de CIBERDEM en el año 2021 invito a consultar la Memoria Científica y también a ampliar la información visitando nuestra página web (www.ciberdem.org), así como a seguirnos en Twitter ([@ciberdem](https://twitter.com/ciberdem)).

Un cordial saludo



PROGRAMAS

PROGRAMA 1

Epidemiología, genética y epigenética de la diabetes mellitus. Complicaciones crónicas y comorbilidades



COORDINADORA:
Ángela Martínez Valverde

1

EPIDEMIOLOGÍA
DE LA DIABETES
MELLITUS, SUS
COMPLICACIONES
CRÓNICAS Y
COMORBILIDADES

En base a resultados del estudio di@bet.es se ha establecido el valor del "Fatty Liver Index" como predictor de diabetes tipo 2 (*Sci Rep* 11:16453, 2021), así como determinantes metabólicos de la mortalidad en esta cohorte (*Eur J Endocrinol* 186:95, 2021).

Se ha desarrollado y validado un cuestionario para valorar la depresión en pacientes con diabetes tipo 1 (*Int J Environ Res Public Health* 18:12529, 2021).

Se ha determinado la incidencia de diabetes y los factores de riesgo en la población adulta del País Vasco (*Sci Rep* 11:3016, 2021).

2

GENÉTICA,
EPIGENÉTICA
Y FACTORES
MEDIOAMBIENTALES
EN EL DESARROLLO
DE DIABETES Y SUS
COMPLICACIONES

En colaboración con CIBEROBN se han determinado la utilidad de algunos biomarcadores epigenéticos en el deterioro metabólico del obeso metabólicamente sano (*Int J Mol Sci*, 22:10417, 2021). Se ha investigado la influencia de la contaminación del aire en la prevalencia e incidencia de enfermedades metabólicas (*Sci Rep* 11:197022021, 2021).

3

MECANISMOS
MOLECULARES
ASOCIADOS A
LA APARICIÓN Y
PROGRESIÓN DE
COMPLICACIONES
CRÓNICAS DE
LA DIABETES:
ESTRATEGIAS
TERAPÉUTICAS

Se ha evaluado el riesgo de eventos cardiovasculares entre más de 12.000 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con inhibidores de SGLT2 en comparación con el de otros fármacos hipoglucemiantes. El tratamiento con estos fármacos se asoció a menor riesgo de mortalidad por cualquier causa, progresión a enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca y del objetivo combinado MACE (*Cardiovasc Diabetol* 20:139, 2021).

Se han estudiado las glicoproteínas (GlycA, GlycB) analizadas mediante 1H-NMR en relación con la inflamación, el depósito ectópico de grasa y la arteriosclerosis (*Atherosclerosis* 330:1, 2021). Se ha encontrado un aumento de la activación plaquetaria y expresión de CXCR6 conjuntamente con la agregación de células involucradas en la disfunción endotelial en sujetos con síndrome metabólico (*Front Pharmacol* 12:656244, 2021).

Se ha demostrado que el semaglutide administrado en colirio ejerce un efecto neuroprotector en la retina y evita la hiperpermeabilidad vascular en un modelo experimental de retinopatía diabética (*Biomedicines* 9:926, 2021).

En un modelo experimental de nefropatía diabética se ha demostrado que el tratamiento con el flavonoide sintético hidrosmina mejora la función renal y reduce los marcadores asociados a daño renal, inflamación, estrés oxidativo y senescencia celular (*Antioxidants* 10:1920, 2021).

Se ha revelado el papel antiinflamatorio de la metformina en el tejido adiposo marrón en animales obesos, así como los mecanismos moleculares involucrados (*Redox Biology* 48:102171, 2021).

4

ASPECTOS NUTRICIONALES Y DE ESTILO VIDA EN EL DESARROLLO Y PREVENCIÓN DE LA DIABETES.

En colaboración con el CIBER-BBN se ha demostrado que un derivado de la vitamina B3, la nicotinamida, previene la obesidad inducida por una dieta rica en grasas saturadas en ratones por un aumento de gasto energético sin modificar la ingesta (*Mol Nutr Food Res* 5:e2100111, 2021).

Se ha demostrado la asociación entre un bajo consumo de iodo procedente de los alimentos en periodo pregestacional y las tasas de niveles subóptimos de levotiroxina plasmática que se asocian a eventos adversos metabólicos durante la gestación y la importancia de implementar estrategias preventivas nutricionales (*Nutrients* 13:4458, 2021).



PROGRAMA 2

Determinantes moleculares y celulares de la función, lesión y protección de los islotes pancreáticos. Medicina regenerativa y terapias avanzadas



COORDINADOR:
Franz Martín Bermudo

1

FUNCIÓN Y REGULACIÓN DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS: BASES MOLECULARES, CELULARES Y DIANAS TERAPÉUTICAS

Se ha descrito que BACE2 protege de las alteraciones metabólicas secundarias a la ingesta de una dieta rica en grasas, pues su pérdida de función agrava el aumento de peso, la hiperfagia y la resistencia a insulina, y altera la respuesta hipotalámica a leptina (*Díaz-Catalan et al.*, *Mol Metab* 2021).

Se ha descubierto que la quinasa GRK2 tiene un papel regulador de la secreción de insulina en respuesta a incretinas, al modular la fase temprana de secreción de insulina inducida por activación del receptor de GLP-1 (*Arcones et al.*, *BMC Biology* 2021).

En situaciones de envejecimiento se ha visto que a pesar de la existencia de diferentes alteraciones en los eventos implicados en la secreción de insulina, la célula β es capaz de generar una respuesta secretora adecuada. Algo que no ocurre si hay resistencia a la insulina (*Tuduri et al.*, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021).

Se ha demostrado que el tratamiento oral con la chaperona química 4-PBA conlleva una reducción de la hiperglucemia y de los depósitos de amiloide en un modelo de ratones obesos y diabéticos (*De Pablo et al.*, *Sci Rep* 2021).

Se ha visto que la ingesta de aceite de oliva virgen extra mejora la ganancia de peso y la sensibilidad a la insulina, en un modelo murino de diabetes tipo 2 que carece del receptor de LDL (Álvarez-Amor et al., *Sci Rep* 2021).

2

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS EN MEDICINA REGENERATIVA, TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

Se ha visto que la sobreexpresión de BMP7 en tejido adiposo e hígado, en modelos de ratones ob/ob, aumenta la proporción de adipocitos pequeños, disminuye la esteatosis hepáticas y la resistencia a la insulina. (Casana et al., *Int J Obes* 2021).

Se ha comprobado, en un modelo de ratón humanizado, que GLIS3 tiene una función de activación del gen de insulina durante el desarrollo embrionario. Además, las mutaciones reguladoras del gen de insulina, que causan diabetes monogénica, impiden esta función (Akerman et al., *Cell Rep* 2021).

Usando modelos murinos y humanos, se ha descubierto que el factor de transcripción REST es un modulador de la diferenciación endocrina, y que su inhibición constituye una herramienta potencial para la producción de células productoras de insulina (Rovira et al., *Genes Dev* 2021).

3

APLICACIÓN DE NUEVAS TECNOLOGÍAS AL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Se ha desarrollado una nueva metodología para la predicción de glucosa que requiere únicamente información de la monitorización continua de glucosa y del instante de ingestas (Montaser et al., *Sensors* 2021).

Se ha evaluado un nuevo sistema de páncreas artificial uni-hormonal con recomendación automática de carbohidratos de rescate, ante ejercicio anunciado y no anunciado (Viñals et al., *JECM* 2021).

Se ha estudiado que la ingesta de alcohol y la composición nutricional de la ingesta en la respuesta postprandial, no es un factor relevante en la detección de ingestas para el páncreas artificial no anunciado (García et al., *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021).

PROGRAMA 3

Mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo y la progresión de la diabetes tipo 2 e identificación de nuevas dianas terapéuticas



COORDINADOR:
Antonio Zorzano Olarte

1

LA INFLAMACIÓN COMO PROCESO PATOGENICO EN LA DIABETES MELLITUS.

Se ha identificado una nueva ruta de señalización proinflamatoria en macrófagos que implica la participación del canal iónico TRPC3, el cual es activado por el diacilglicerol producido por lipina-1 y su bloqueo reduce la inflamación inducida por lipopolisacárido bacteriano y el desarrollo de sepsis en modelos animales (Casas et al., *Cell. Mol. Life Sci.* 2021).

2

IDENTIFICACIÓN
DE MECANISMOS
MOLECULARES Y
NUEVAS DIANAS
TERAPÉUTICAS PARA
EL DESARROLLO DE
INTERVENCIONES
TEMPRANAS
PERSONALIZADAS.

Se ha descrito que la citocina del estrés GDF15 activa AMPK y que es necesaria para los efectos antidiabéticos de los activadores del receptor nuclear PPARbeta/delta (Aguilar-Recarte et al., *Cell Rep* 2021).

3

IDENTIFICACIÓN DE
BIOMARCADORES
DE RIESGO DE
PROGRESIÓN DE LA
DIABETES.

Se ha desarrollado una metodología que mejora significativamente la capacidad de identificar y describir marcadores biomédicos y conocer su estructura química. Los resultados de la investigación se han publicado en la revista científica *Nature Methods* (Giné, Roger, et al., *Nature Methods* 2021). Con esta metodología el equipo investigador ha conseguido aprovechar la información química que se encuentra en las bases de datos del metaboloma humano para proyectarla de manera masiva sobre los datos y señales espectrales y, de esta manera, descifrar qué señales contienen información biológica relevante.

La disminución en los depósitos tisulares de hierro mediante flebotomías programadas no mejora las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, e incluso podría acompañarse de un deterioro del perfil glucémico asociado a la deficiencia de hierro, en mujeres con hiperandrogenismo funcional (Ortiz-Flores et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2021, doi.org/10.1210/clinem/dgaa978)

La actividad del tejido adiposo marrón (TAM) y las concentraciones de su marcador CXCL14 son específicos del sexo en el primer año de vida. La actividad del TAM se asocia inversamente con los índices de adiposidad corporal sólo en niñas (García-Beltrán et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2021, doi: 10.1210/clinem/dgab761).

Se ha iniciado un proyecto coordinado, para estudiar desde una visión integral, la conexión metabólica mediada por succinato del intestino-tejido adiposo-cerebro, financiada por la convocatoria Caixa Health Research. En esta línea, se ha descrito el succinato en sangre periférica como un elemento clave en la regulación del metabolismo energético, modulable a través de la ingesta, el cual presenta además un valor predictivo como biomarcador precoz del riesgo cardiovascular en población joven, aparentemente sana (Osuna-Prieto et al., *Cardiovasc Diabetol.* 2021).



PROGRAMA 4

Formación

COORDINADOR:
Ángel Nadal Navajas

El Programa de Formación CIBERDEM ha tenido como principales objetivos promover la cohesión y colaboración entre los grupos de investigación del área e impulsar la competitividad de sus investigadores jóvenes. Las acciones más destacables se detallan a continuación.

Se ha abierto una nueva convocatoria de proyectos intramurales para jóvenes, que ha financiado 3 proyectos intramurales, con la participación de un total de 7 grupos CIBERDEM y se han finalizado los tres proyectos intramurales concedidos en la anterior convocatoria.

Las Acciones de Movilidad han posibilitado la realización de 3 estancias en grupos CIBER y 3 estancias internacionales.

La XII Reunión Anual CIBERDEM ha recuperado el formato presencial, celebrándose los días 3 y 4 de noviembre con la participación de más de 130 investigadores. Además de constituir un importante elemento cohesionador, se han abordado los aspectos más innovadores de la investigación en diabetes que se desarrollan en CIBERDEM.

La segunda Reunión de Investigadores Jóvenes, organizada por y para los jóvenes, ha tenido lugar el 20 y 21 de octubre en formato virtual y ha contado con la participación de más de 70 investigadores jóvenes.

En 2021 se han organizado Seminarios de Investigación de Programa en formato online, para potenciar las capacidades científicas de los grupos de trabajo y dinamizar sus líneas de investigación.

CIBERDEM ha organizado por cuarto año consecutivo el Simposio conjunto SED-CIBERDEM en el XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes (17 junio). El Simposio se ha centrado en los nuevos datos del estudio di@bet.es, en la investigación sobre vulnerabilidad neuronal por hiperglucemia y conexión entre diabetes y enfermedad de Parkinson y en el papel del receptor de la vitamina D en el desarrollo de diabetes.

En el contexto de las diversas actividades formativas que CIBERDEM organiza en la colaboración con Merck Sharp & Dohme España, este año el Simposio Anual CIBERDEM/MSD 2021 ha recuperado la presencialidad, celebrándose el 3 de noviembre en el contexto de la Reunión Anual y ha tenido como tema la diabetes monogénica.

CIBERDEM ha desarrollado la tercera edición del Curso de Postgrado Experto de la Universidad de Barcelona 2020-2021 "Complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus," que otorga 15 créditos europeos ECTS y ha iniciado su cuarta edición 2021-2022.

En base a los lazos institucionales establecidos con German Center for Diabetes Research (DZD), CIBERDEM ha facilitado la participación de los investigadores Jóvenes en el DZD Diabetes Research School (5-14 octubre, online).

Finalmente, es importante dejar constancia de la imposibilidad de detallar en la Memoria las numerosas actividades de formación organizadas a nivel individual por los grupos de CIBERDEM.

Comunicación y difusión a la sociedad

CIBERDEM mantiene su compromiso de acercar los resultados de la investigación a la sociedad, participando en acciones de divulgación y ha colaborado a lo largo del año con diversas iniciativas de las asociaciones de pacientes, Federación Española de Diabetes (FEDE) y DiabetesCero, así como con Canal Diabetes.

En cuanto a la presencia a nivel institucional en las sociedades científicas, CIBERDEM ha estado presente en los Congresos de la Sociedad Española de Diabetes, de la European Association for the Study of Diabetes y ha participado en las reuniones de EURADIA.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

PUBLICACIONES

Nº de publicaciones en 2021



Colaboraciones

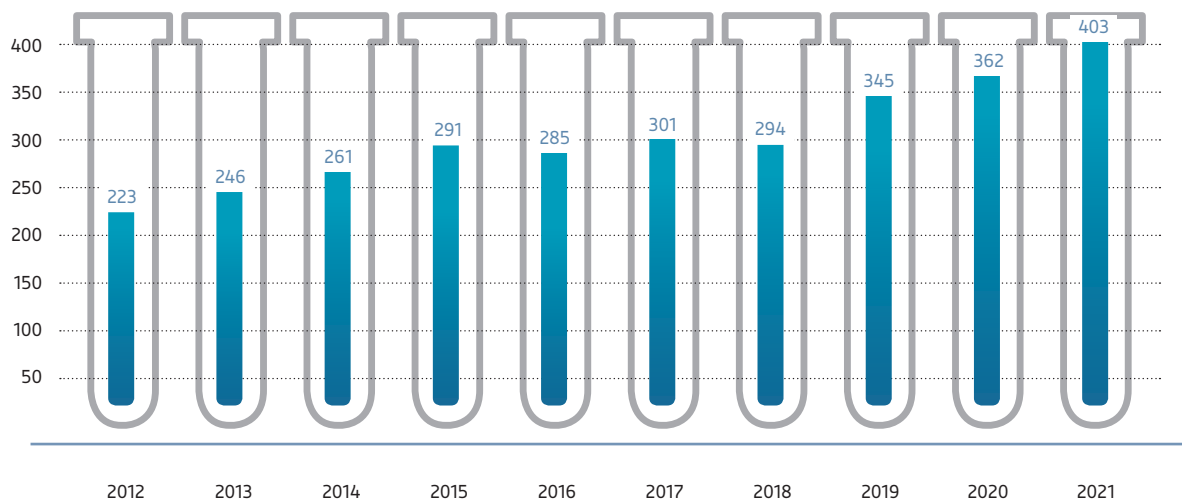
CIBERDEM

CIBER*



*Entre varias áreas temáticas

Evolución de las publicaciones



10 publicaciones más relevantes según factor de impacto

FI	Publicación
79,321	Borobia A.M., Carcas A.J., Perez-Olmeda M., Castano L., Bertran M.J., Garcia-Perez J. et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. <i>The Lancet</i> . 2021;398(10295):121-130.
43,33	Escobar-Morreale H.F., Bayona A., Nattero-Chavez L., Luque-Ramirez M. Type 1 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. <i>Nature Reviews Endocrinology</i> . 2021;17(12):701-702.
32,069	Magliano D.J., Chen L., Islam R.M., Carstensen B., Gregg E.W., Pavkov M.E. et al. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> . 2021;9(4):203-211.
29,983	Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. <i>European Heart Journal</i> . 2021; Oct 12;ehab718. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718. Online ahead of print.
28,547	Gine R., Capellades J., Badia J.M., Vughs D., Schwaiger-Haber M., Alexandrov T. et al. HERMES: a molecular-formula-oriented method to target the metabolome. <i>Nature Methods</i> . 2021;18(11):1370-1376.
27,287	Gomez-Valades A.G., Pozo M., Varela L., Boudjadja M.B., Ramirez S., Chivite I. et al. Mitochondrial cristae-remodeling protein OPA1 in POMC neurons couples Ca ²⁺ homeostasis with adipose tissue lipolysis. <i>Cell Metabolism</i> . 2021;33(9):1820-1835.e9.
25,083	Simon J., Goikoetxea-Usandizaga N., Serrano-Macia M., Fernandez-Ramos D., Saenz de Urturi D., Gruskos J.J. et al. Magnesium accumulation upon cyclin M4 silencing activates microsomal triglyceride transfer protein improving NASH. <i>Journal of Hepatology</i> 2021; 75(1):34-45.
25,083	Claria J., Curto A., Moreau R., Colsch B., Lopez-Vicario C., Lozano J.J. et al. Untargeted lipidomics uncovers lipid signatures that distinguish severe from moderate forms of acutely decompensated cirrhosis. <i>Journal of Hepatology</i> . 2021; 75(5):1116-1127.
21,566	Boada M., Rodrigo A., Jessen F., Wimblad B., Kramberger M., Visser P.J. et al. Complementary pre-screening strategies to uncover hidden prodromal and mild Alzheimer's disease: Results from the MOPEAD project. <i>Alzheimer's and Dementia</i> . 2021; Jul 26. doi: 10.1002/alz.12441. Online ahead of print.
19,112	Ludvigsson J., Sumnik Z., Pelikanova T., Chavez L.N., Lundberg E., Rica I. et al. Intralymphatic glutamic acid decarboxylase with vitamin d supplementation in recent-onset type 1 diabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase iib trial. <i>Diabetes Care</i> . 2021;44(7):1604-1612.

Grupos CIBERDEM, Publicaciones 2021

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Álvarez Escolá, Carmen	5	3	2	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
▶	Balsinde Rodríguez, Jesús	8	5	0	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Valladolid
▶	Benito de las Heras, Manuel R.	8	4	3	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
▶	Blanco Vaca, Francisco	39	31	6	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
▶	Bondia, Jorge	16	11	3	Universidad Politécnica de Valencia	Valencia
▶	Bosch Tubert, Fàtima	5	3	2	Universidad Autónoma de Barcelona	Barcelona
▶	Burks, Deborah	3	3	0	Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe	Valencia
▶	Calle Pascual, Alfonso L.	13	12	3	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Castaño González, Luis	22	17	4	Asociación Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces	Vizcaya
▶	Correig Blanchart, Francesc X.	27	23	8	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili	Tarragona
▶	Egido de los Ríos, Jesús	14	11	6	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
▶	Escobar Morreale, Héctor F.	7	5	1	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Ferrer Marrades, Jorge	6	5	3	Fundación Centro de Regulación Genómica	Barcelona
▶	Ibáñez Toda, Lourdes	11	7	1	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu	Barcelona
▶	Martín Bermudo, Francisco	16	11	4	Universidad Pablo de Olavide	Sevilla
▶	Martínez Valverde, Ángela María	10	9	4	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Masana Marín, Luis	31	17	5	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili	Tarragona
▶	Mauricio Puente, Diego	51	33	9	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
▶	Montanya Mias, Eduard	10	7	1	Fundación IDIBELL	Barcelona
▶	Nadal Navajas, Ángel	10	8	2	Universidad Miguel Hernández	Alicante

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Novials Sardà, Anna María	5	4	1	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
▶	Tomás Real, José	22	11	1	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA)	Valencia
▶	Rojo Martínez, Gemma	22	17	8	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)	Málaga
▶	Simó Canonge, Rafael	42	26	5	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Vallejo-Fernández de la Regera, Mario	4	4	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Vázquez Carrera, Manuel	8	6	2	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Vendrell Ortega, Joan J.	26	22	11	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili	Tarragona
▶	Vidal Cortada, Josep	48	30	14	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
▶	Zorzano Olarte, Antonio	15	15	6	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)	Barcelona



Patentes con titularidad CIBER 2021

Solicitadas

- Biomarcadores y método de diagnóstico de la diabetes monogénica en adultos jóvenes portadores de alelos HNF1A deletéreos
- Biomarcadores epigenéticos para el diagnóstico y prevención de la evolución de sujetos obesos metabólicamente sanos a sujetos obesos metabólicamente enfermos (con CIBEROBN)

Extensiones PCT solicitadas

- Método y sistema para la identificación de compuestos en muestras biológicas o ambientales complejas.



Guías clínicas 2021

- Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. M Aversa , M Banach , E Bruckert , H Drexel, M Farnie et al. *Atherosclerosis* 2021, 325:99-109.
- A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. S Seidu, X Cos, S Brunton, SB Harris, SPO Jansson, M Mata-Cases, AMJ Neijens, P Topsever, K Khunti. *Primary Care Diabetes* 2021, 15:31-51. doi: 10.1016/j.pcd.2020.05.004.
- Diabetes mellitus and cardiovascular risk: an update of the recommendations of the Diabetes and Cardiovascular Disease Working Group of the Spanish Society of Diabetes (SED, 2021). F Arrieta , J Pedro-Botet , P Iglesias , JC Obaya , L Montanez , et al. *Clin Investig Arterioscler* 2021, doi: 10.1016/j.arteri.2021.05.002. Epub 2021 Jul 28.
- Consensus document on actions to prevent and to improve the management of diabetic foot in Spain. Sociedad Española de Diabetes (SED) y Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV). JL Lázaro Martínez, MC Almaraz, Á Álvarez, I Blanes, JR Escudero et al. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 2021, 68: 509-513.
- Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta: resumen ejecutivo. Grupo de Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (GOSEEN), Área de Nutrición (NutriSEEN) y Grupo de trabajo de Endocrinología, Nutrición y Ejercicio Físico (GENEFSEEN). M D Ballesteros, N Vilarrasa, MÁ Rubio, MJ Barahona, Marta Bueno et al. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 2021, 68:130-136.

- Resumen ejecutivo: actualización en el tratamiento dietético de la prediabetes y la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Diabetes y Sociedad Española de Medicina Interna. V Pascual Fuster, A Pérez Pérez, J Carretero Gómez, A Caixàs Pedragós, R Gómez-Huelgas y P Pérez-Martínez. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 2021, 68: 277-287.

- Obesidad y COVID-19. Un posicionamiento necesario. Grupo de Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (GOSEEN) y Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). IBretóna, A de Hollanda, N Vilarrasa, MA. Rubio, A Lecube et al. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 2021, 68:573-576.

- Guía de uso: Sistemas de Asa Cerrada. Grupo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Sociedad Española de Diabetes (2021). Nuria Alonso, María Pilar Bahílo, Raquel Barrio, Pilar Isabel Beato, Jorge Bondia, et al. (https://www.sediabetes.org/consensos_guias_reco/guia-de-sistemas-de-asa-cerrada/)







CIBEREHD

Enfermedades
Hepáticas y Digestivas



Presentación del director científico

Rafael Bañares Cañizares

Durante el año 2021 el área de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBEREHD), ha mantenido su desarrollo investigador en torno a las enfermedades del hígado y del tracto gastrointestinal, caracterizadas en su conjunto por su elevada prevalencia, por su marcada influencia negativa en la calidad de vida de los pacientes y por su no despreciable mortalidad.

La actividad investigadora del CIBEREHD mantiene su estructura en torno a tres grandes programas i) Mecanismos de daño hepático, evolución a cirrosis avanzada y trasplante ii) Fisiopatología gastrointestinal: enfermedad inflamatoria y trastornos de la motilidad y iii) Oncología hepática y digestiva. Cada programa cuenta con grupos de investigación clínicos y traslacionales, lo que permite un enfoque multidisciplinar que está claramente potenciado por la política científica del área.

El CIBEREHD siempre se ha caracterizado por la elevada cantidad y calidad de su producción científica. En el año 2021, se han sobrepasado las 700 publicaciones mostrando además un gran liderazgo internacional. Además, esta actividad se refleja de forma clara en la generación de documentos de práctica clínica de gran valor para la Sociedad.

El CIBEREHD ha mantenido este año su estrategia global encaminada a la formación de investigadores guiada a afrontar el relevo generacional. Por esta razón, durante este año 2021 se ha iniciado el programa de formación pre-doctoral (contrato Jaume Bosch) orientado a potenciar la actividad colaborativa de grupos traslacionales. Por otra parte, y dentro de la misma estrategia de generar actividades formativas con valor añadido, se han desarrollado interesantes programas transversales como el curso de bioinformática, y muy importantemente, la primera edición de la Escuela de Investigación CIBEREHD. Esta acción

dirigida a investigadores en las fases iniciales de sus carreras investigadoras ha permitido la formación en técnicas avanzadas de investigación traslacional.

En el contexto global del CIBERISCIII de aportar a sus grupos servicios de apoyo a la investigación, el CIBEREHD ha remodelado y afianzado en el año 2021 su plataforma de bioinformática con incremento notable de su visibilidad.

No podemos olvidar que en el año 2021 las jornadas de investigación del CIBEREHD volvieron, al menos parcialmente, a la presencialidad, lo que ha permitido sin duda renovar las relaciones entre los grupos y la vertebración del proyecto investigador colectivo. En estas jornadas se dieron los primeros pasos para incorporar la voz de los pacientes tanto en el diseño de la estrategia investigadora del área como en su participación en los órganos de gobierno, que esperamos cristalicen en avances sustanciales en el año 2022.

Sin duda el área se enfrentará a retos importantes en los próximos años: la adaptación de su estrategia al contexto cambiante de las enfermedades del área (especialmente la enfermedad hepática grasa metabólica, la enfermedad inflamatoria intestinal, el hepatocarcinoma o el cáncer de colon), la necesidad de incrementar su financiación, la definitiva incorporación de la voz de los pacientes, así como comunicar a la Sociedad de forma clara los resultados obtenidos. Nuestro compromiso es estar a la altura de los retos planteados para proporcionar a la Sociedad el necesario retorno de nuestra actividad investigadora.

PROGRAMAS

PROGRAMA 1

Mecanismo de daño hepático, evolución y progresión de la cirrosis y trasplante hepático.



COORDINADORES:

***Jordi Gracia Sancho, Javier Ampuero Herrojo
y Manuel Luis Rodríguez Perálvarez***

Durante el año 2021 en lo relativo a los mecanismos de daño hepático, evolución a cirrosis avanzada y trasplante se han publicado durante el año 2021 estudios de gran impacto. Concretamente en el área de trasplante hepático, los grupos CIBEREHD han colaborado estrechamente con la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) y con la International Liver Transplant Society (ILTS) para realizar dos documentos de consenso, uno sobre antiagregación y la anticoagulación en el seno del trasplante, y otro sobre el cribado y manejo del cáncer en la población trasplantada (PMID: 34999660 y PMID:

34905760, respectivamente). Asimismo, en línea con el estudio multicéntrico nacional sobre COVID-19 en trasplante hepático publicado en *Journal of Hepatology* (PMID: 32750442), se ha analizado la respuesta humoral a las vacunas frente al SARS-CoV-2 en pacientes inmunodeprimidos, obteniendo resultados de gran interés (PMID: 33835707 y PMID: 34919762).

En la enfermedad hepática metabólica, investigadores del CIBEREHD han mostrado cómo esta entidad puede perder elementos histológicos a medida que progresa lo que podría hacer que haya pacientes que no puedan ser incluidos en ensayos clínicos y recibir una terapia que podría beneficiarles (PMID: 33896100). Por su parte, en las hepatopatías virales se han obtenido resultados interesantes publicados en revistas de máximo impacto internacional. Por un lado, se ha demostrado como el número de ingresos por complicaciones de las cirrosis asociadas a hepatitis C se redujo más del 50% a partir 2015, coincidiendo con la introducción de los antivirales de acción directa y que en 2025 serán una causa marginal (PMID: 32697948). Por otro, se han identificado ciertas características basales en pacientes tratados con antivirales para la hepatitis B que permitirían anticipar la curación funcional de la infección tras la suspensión del tratamiento (PMID: 34762906). Finalmente, en la cirrosis hepática, se ha contribuido entre otros a la realización del documento de consenso de Baveno VII (PMID: 35120736) y revisiones pioneras sobre la disfunción del sistema inmune en la cirrosis hepática (PMID: 34703031).

Desde el punto de vista de investigación traslacional, se han propuesto nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica, la fibrosis y la hipertensión portal incluyendo antagonistas de la esfingosina 1-fosfato (PMID: 34890841), agonistas de los receptores activados por proliferación de peroxisomas (PMID: 33278455) y nuevos inhibidores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PMID: 33720693). Además, se describió una nueva diana terapéutica para promover la regeneración hepática en animales añosos (PMID:34510498) y se publicó el protocolo para obtener células hepáticas estrelladas a partir de células progenitoras (PMID: 33864055).

PROGRAMA 2

Fisiopatología gastrointestinal: enfermedad inflamatoria y trastornos de la motilidad



COORDINADOR:
Pere Clavé Civit

El programa 2 del CIBEREHD abarca un grupo de patologías digestivas muy prevalentes y de gran impacto en la salud y la calidad de vida de los pacientes. Este alberga tres grandes líneas de Investigación: Enfermedades Esófago-gastroduodenales; Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII); y Trastornos funcionales digestivos y neuro-gastroenterología; y este año la participación de los grupos en estudios COVID-19. Los estudios del programa se focalizan en la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento de estas enfermedades mediante investigación cooperativa, muy frecuentemente internacional y multidisciplinar, clínica y básica; y con un gran nivel de traslación clínica gracias a la gran participación en documentos de consenso y guías de práctica clínica nacionales e internacionales. Los resultados más significativos en 2021 son:

1

PATOLOGÍA ESÓFAGO- GASTRO-DUODENAL

La publicación de diferentes estudios procedentes del European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-Eu-Reg) sobre la eficacia erradicadora de diversas combinaciones de fármacos en primera y segunda línea, sus potenciales efectos adversos y las resistencias a los antibióticos en pacientes infectados con *Helicobacter pylori* (HP). Cabe también resaltar la publicación del V Congreso Español de Consenso sobre el tratamiento de la infección por HP incluyendo las pautas de primera línea, las terapias de rescate después del fracaso de la erradicación, y el tratamiento del HP en la úlcera péptica. También un grupo de estudios cooperativos y documentos de consenso desarrollados con diferentes sociedades españolas (AEG, SED, SEAP) sobre el cribaje de las lesiones premalignas asociadas al cáncer gástrico.

2

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

Un año más, esta es probablemente el área con la máxima interacción entre los grupos de investigación del CIBEREHD debido a la gran actividad del Grupo GETECCU y del Registro Eneida y la participación en múltiples consorcios internacionales que ha permitido ensayar nuevos agentes emergentes todavía en fases precoces del desarrollo clínico-preclínico, destacando diversos tratamientos biológicos y células progenitoras mesenquimales. Destacan también avances en el diagnóstico de la enfermedad celíaca mediante el patrón citométrico de linfocitos intraepiteliales y un interesante grupo de estudios que sitúan al paciente con la calidad de la atención evaluada por el paciente y su impacto en los resultados clínicos de la enfermedad inflamatoria intestinal.

3

NEURO- GASTROENTEROLOGÍA Y TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS

Destaca la publicación de diferentes consensos de práctica clínica con sociedades europeas sobre el manejo de la disfagia asociada a fenotipos (Ictus, Parkinson, Parálisis Cerebral y Cáncer de Cabeza y Cuello). También la publicación de estudios randomizados sobre las técnicas de neurorrehabilitación mediante estímulos sensoriales periféricos eléctricos o farmacológicos (agonistas TRPV1). La respuesta gastrointestinal sensorial y motora a la ingesta, el ensayo de diferentes alternativas de tratamiento para los pacientes con SII-subtipo diarrea, y la participación de los investigadores en grandes estudios epidemiológicos con los nuevos criterios Roma IV para los trastornos funcionales digestivos han sido otro gran hito de esta área.

4

ESTUDIOS COOPERATIVOS COVID-19

Muchos de los grupos del área han participado en estudios cooperativos internacionales sobre la COVID-19. Las disfunciones sensoriales gustatorias y orofaríngeas y su relación con la aparición de trastornos deglutorios; el impacto de la COVID-19 en pacientes con EI y su afectación digestiva, el estado nutricional de los pacientes, y los factores genéticos asociados al pronóstico de los pacientes COVID-19 han sido objeto de estudios y publicaciones relevantes.

PROGRAMA 3

Oncología Hepática y Digestiva



COORDINADORA:
María Reig Monzón

La actividad científica en Oncología Hepática y Digestiva ha mantenido su alto nivel de calidad y el avance del conocimiento se ha trasladado a la sociedad mediante diversas guías de práctica clínica.

Se ha explorado el perfil molecular del colangiocarcinoma con su impacto en la resistencia al tratamiento y la utilidad de la biopsia líquida o la secuenciación de DNA libre en bilis para su diagnóstico y se ha caracterizado el patrón clínico de este cáncer en Europa, así como la necesidad de refinar la definición de su estadio evolutivo. Investigadores CIBEREHD lideran una extensa red internacional de investigación colaborativa.

Se ha definido el riesgo de recidiva tumoral post-tratamiento curativo y de cáncer de hígado post-curación de hepatitis C, se ha actualizado el modelo de decisión BCLC seguido internacionalmente para tratamiento del cáncer hepático, se ha avanzado en la evaluación y predicción de beneficio de tratamientos quirúrgicos o locoregionales, se ha aportado la base racional para el tratamiento combinado mediante agentes inmunológicos y se han actualizado las guías españolas de

cáncer de hígado que han sido incorporadas a las Guías del Sistema nacional de Salud y las guías europeas de tratamiento sistémico.

En cáncer gastrointestinal se ha continuado la investigación en el entorno del cribado de cáncer colorrectal con especial interés en las formas hereditarias, su perfil molecular y su detección en fase inicial. Se ha identificado la necesidad de armonizar los criterios anatómo-patológicos para la clasificación de pólipos serrados vs sésiles, y se ha definido la utilidad de diversas técnicas endoscópicas tanto en diagnóstico como en tratamiento no invasivo.

Al mismo tiempo y tal como se refleja en la Memoria, se han publicado innumerables revisiones de alto impacto que han actualizado el conocimiento en relación a epidemiología, diagnóstico, patrón molecular y aplicación de tratamiento.

En hígado

- Reig M et al. *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. 2021 May*
- Yau T et al. *Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Jan*
- Kelley RK et al. *Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. J Clin Oncol. 2021 Sep*
- Arechederra M et al. *Next-generation sequencing of bile cell-free DNA for the early detection of patients with malignant biliary strictures. Gut. 2021 Jul*

En colorectal

- Wada Y et al. *A Liquid Biopsy Assay for Noninvasive Identification of Lymph Node Metastases in T1 Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2021 Jul*
- Burke CA et al. *Eflornithine plus Sulindac for Prevention of Progression in Familial Adenomatous Polyposis. N Engl J Med. 2020 Sep*
- Carballal S et al. *Prevalence of adenomatous polyposis in a fecal immunochemical test-based colorectal cancer screening program and risk of advanced neoplasia during follow-up. Endoscopy. 2021 Oct*
- Soares de Lima Y et al. *Germline and Somatic Whole-Exome Sequencing Identifies New Candidate Genes Involved in Familial Predisposition to Serrated Polyposis Syndrome. Cancers (Basel). 2021 Feb*
- Guo X et al. *Identifying Novel Susceptibility Genes for Colorectal Cancer Risk From a Transcriptome-Wide Association Study of 125,478 Subjects. Gastroenterology. 2021 Mar*

PROGRAMA 4

Formación



COORDINADORA:
Sofía Pérez del Pulgar Gallart

El programa de formación del CIBEREHD este año ha realizado numerosas acciones y de elevado interés para los investigadores, sobre todo los más jóvenes:

- **Acción de Formación Predoctoral “Jaume Bosch” CIBEREHD:** Se ha establecido un procedimiento para seleccionar un grupo de investigación CIBEREHD con la mejor propuesta científica y formativa para que pueda contratar un investigador que realice una tesis doctoral en investigación básica/traslacional en un proyecto colaborativo entre grupos del área EHD.
 - > **1ª Acción de Formación Predoctoral “Jaume Bosch” CIBEREHD 2021,** el proyecto seleccionado se titula Role of mitochondrial cholesterol and gender influence in NASH development: from bench to bedside. Tutorizado por los Investigadores principales José Carlos Fernández Checa como coordinador y Manuel Romero como grupo que acogerá la estancia de mínimo un año de duración. La investigadora predoctoral contratada es Laura Fabrega.

- > **2ª Acción de Formación Predoctoral “Jaume Bosch” CIBEREHD 2022** la convocatoria de esta acción se celebró durante el último trimestre del 2021, ya evaluada se resolverá en el primer trimestre del año 2022.
- **Curso de Bioinformática CIBEREHD**, esta primera edición coordinada por Juanjo Lozano y Sofía Pérez del Pulgar con una duración de 5 días en formato online. La metodología del curso fue 3 clases teóricas (conceptos fundamentales de estadística, el análisis de datos masivos con R y el análisis de expresión diferencial) y 2 sesiones prácticas (ejemplos de investigación con bioinformática). Número de inscritos: **60 personas**.
- **Escuela de investigación CIBEREHD** acción formativa que nace con el objetivo que crear una edición anual para tratar diferentes temáticas, ámbitos (básico, traslacional, tecnológico, clínico...) y en diferentes lugares.
- **1ª Escuela de investigación CIBEREHD: Actualización en métodos de investigación traslacional EHD**, esta primera edición es organizado por los investigadores CIBEREHD Jordi Gracia y Sofía Pérez del Pulgar, se celebra durante 2 días (26 y 27 de noviembre de 2021) en el IDIBAPS en Barcelona. La metodología se organizó: el primer día por la tarde se impartieron las sesiones teóricas y la conferencia magistral; y el segundo día por la mañana, cada asistente realizó dos actividades prácticas (a elegir entre cinco propuestas) en los laboratorios del IDIBAPS. El número total de personas inscritas fue de 23.
- **Taller de Jóvenes Investigadores - XV Jornadas Científicas CIBEREHD** esta acción fue una novedad en el año 2020 y tiene dos propósitos fundamentales: dar a conocer las posibilidades que ofrece el Programa de Formación del CIBEREHD a los investigadores jóvenes y ofrecer la posibilidad de que los jóvenes investigadores puedan presentar los resultados de sus trabajos y/o proyectos de investigación. Este año 2021 se han realizado las siguientes acciones:
 - > **Casos de éxito de las Acciones de Movilidad:** Marina Fuertes (Grupo Paloma Martín Sanz, Instituto de Investigaciones Biomedicas Alberto Sols, Madrid) y Mario Sanduzzi (Grupo María Reig, Hospital Clínic, Barcelona) explicaron su experiencia y resultados obtenidos durante sus estancias en el grupo Pau Sancho (IDIBAPS, Barcelona) y Johannes Hov (Oslo University, Noruega), respectivamente.
 - > **Premios a los mejores pósteres:** Los galardonados fueron Ester González Sánchez (IDIBELL, UB), Miriam Tarrado Castellarnau (IBUB, UB) y Marina Fuertes Agudo (IIBM Alberto Sols; IBV-CSIC).

Otras acciones formativas:

- **Participación en cursos/talleres/seminarios:** 23 acciones nacionales y 3 internacionales.
- **Organización de seminarios/simposios:** 17 acciones avaladas por CIBEREHD, 4 de ellas desarrolladas en el ámbito internacional: “OGiP Seminars” organizados por Sergi Castellví, “The future in liver cancer – The BCLC 35th Anniversary Celebration” organizado

por María Reig y Jordi Bruix, “Baveno VII” presidido por Jaume Bosch y “Liver Seminars” (<https://liverseminars.eu/>), una iniciativa liderada por Jordi Gracia y Rafael Bañares.

- **Acciones de Movilidad 2021:** Rocío Montero (Grupo: Manuel Romero) realizó una estancia internacional de 3 meses en la Universidad de Lisboa (Portugal). Petar Dianov Petrov (Grupo: José Vicente Castell) realizó una estancia nacional de 4 meses bajo la supervisión de Malu Martínez-Chantar en el Laboratorio de Enfermedades Hepáticas del CIC BioGUNE (Derio).

A continuación, se muestra unas tablas con las diferentes acciones de formación realizadas:

CIRROSIS			GASTROENTEROLOGÍA			ONCOLOGÍA		
IP	Cursos	Aval	IP	Cursos	Aval	IP	Cursos	Aval
A. Albillos	•		F. Azpiroz		•	C. Armengol	•	
R. Andrade		•	X. Calvet			J. Bruix	•	•
R. Bañares	•		P. Clavé		•	L. Bujanda	•	
M. Berenguer	•		E. Domenech			M. Cascante		
M. Buti	•••		J.V. Esplugues		•	A. Castells		•
J.V. Castell			M. Esteve			I. Fabregat		
J.I. Esteban			A. Lanas	•		Marín		
J.C. Fernández-Checa	••		A. Salas	•		M. Pastor		
C. Fondevila			J. Pérez Gisbert	•••	•••	B. Sangro	•	
X. Forns	•••••		Medina					
J.C. Gracia Pagán	•••••	•••						
J. García-Samaniego								
J. Genescà								
P. Ginés	•	•						
J. Gómez								
J. González Gallego								
C. Guarner	•							
P. Martín Sanz								
M. de la Mata								
J.M. Mato	•							
A. Parés								
M. Romero	••••	•						
P. Zapater	•							

GRUPOS VINCULADOS		
IP	Cursos	Aval
L. Caballería		
J.L. Calleja		
J. Crespo		
J. Cubiella		••
C. García		
J. Molina		
F.J. Padillo	•	

PLATAFORMA BIOINFORMÁTICA		
IP	Cursos	Aval
J.J. Lozano	••	

● Internacional
● Nacional

PLATAFORMAS

Bioinformática

El año 2021 ha sido fructífero tal como reflejan el número de publicaciones como fruto del soporte ofrecido por la plataforma de Bioinformática del CIBEREHD.

Se ha organizado y coordinado junto con la Dra. Sofía Pérez del Pulgar la Coordinadora: de formación y docencia el primer curso de bioinformática del CIBEREHD. El cuestionario muestra que fue evaluado favorablemente por los alumnos con una aceptación notable.

La colaboración establecida con el área Oncología Gastrointestinal y Pancreática ha generado una publicación muy relevante que está relacionada con la función biológica del microRNA mir-181a-5p en la regulación de los cambios en la estructura y metabolismo de las células pancreáticas durante los estadios previos a un cáncer. La plataforma participó en todo el análisis bioinformático incluyendo el procesamiento de los datos, así como el desarrollo de nuevo software para el análisis de las redes miRNA-mRNA.

- Fernández-Castañer E, Vila-Casadesus M, Vila-Navarro E, Parra C, Lozano JJ, Castells A, Gironella M. MicroRNAs Dereglated in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Converge on Actin Cytoskeleton-Related Pathways That Are Maintained in Pancreatic Ductal Adenocarcino-

ma. *Cancers* (Basel). 2021 May 14;13(10):2369. doi: 10.3390/cancers13102369. PMID: 34069007; PMCID: PMC8155860.

Con el grupo de investigación en enfermedad inflamatoria intestinal del CIBEREHD que lidera la Dra. Azucena Salas se ha desarrollado una nueva metodología para identificar interacciones entre diferentes estudios omicos y sus variables clínicas más relevantes que ha sido publicado durante el año 2021.

- Revilla L, Mayorgas A, Corraliza AM, Masamunt MC, Metwaly A, Haller D, Tristán E, Carrasco A, Esteve M, Panés J, Ricart E, Lozano JJ, Salas A. Multi-omic modelling of inflammatory bowel disease with regularized canonical correlation analysis. *PLoS One*. 2021 Feb 8;16(2):e0246367. doi: 10.1371/journal.pone.0246367. PMID: 33556098; PMCID: PMC7870068.

El personal de la plataforma ha formado parte de un equipo de investigadores en el ámbito internacional -entre ellas el CIBEREHD- y organismos de nueve países europeos, coordinado y liderado desde Barcelona por la European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif), generando publicaciones de alto impacto como:

- Clària J, Curto A, Moreau R, Colsch B, López-Vicario C, Lozano JJ, Aguilar F, Castelli FA, Fenaille F, Junot C, Zhang I, Vinaixa M, Yanes O, Caraceni P, Trebicka J, Fernández J, Angeli P, Jalan R, Arroyo V. Untargeted lipidomics uncovers lipid signatures that distinguish severe from moderate forms of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Nov;75(5):1116-1127. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.043. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34245803.

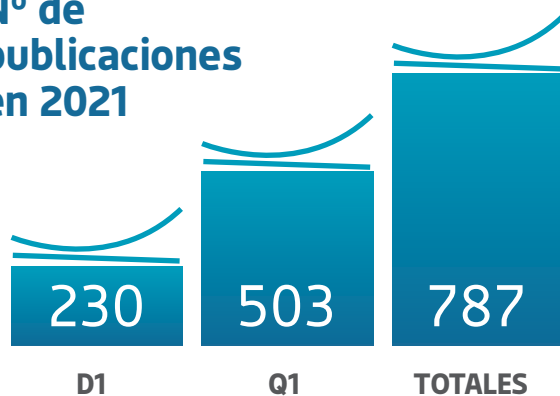
En el área de Inflamación en enfermedad hepática se ha publicado un estudio en el que se investiga los genes involucrados en la disfunción del endotelio en hepatitis alcohólica y que están relacionados con un aumento de mortalidad.

- Blaya D, Rubio-Tomás T, Rodrigo-Torres D, Lozano J, Coll M, Argemi J, Altamirano J, Affò S, Morales-Ibanez O, Gratacós-Ginès J, Pose E, Tanguy M, Issoufaly T, Rautou PE, Battaller R, Caballería J, Sancho-Bru P. Endothelial dysfunction markers predict short-term mortality in patients with severe alcoholic hepatitis. *Hepatol Int*. 2021 Aug;15(4):1006-1017. doi: 10.1007/s12072-021-10165-y. Epub 2021 May 5. PMID: 33954832.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

PUBLICACIONES

Nº de publicaciones en 2021



Colaboraciones

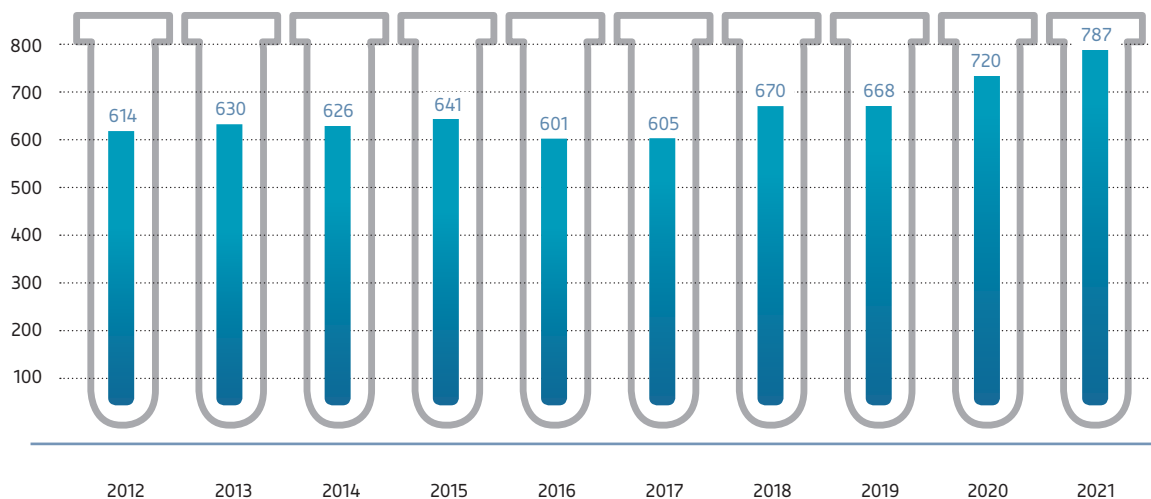
CIBEREHD

CIBER*



*Entre varias áreas temáticas

Evolución de las publicaciones



10 publicaciones más relevantes según factor de impacto

FI	Publicación
46,802	Gracia-Sancho J., Caparros E., Fernandez-Iglesias A., Frances R. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases. <i>Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology</i> . 2021.
46,802	Sangro B., Sarobe P., Hervás-Stubbs S., Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. <i>Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology</i> . 2021.
46,802	Lazarus J.V., Anstee Q.M., Hagstrom H., Cusi K., Cortez-Pinto H., Mark H.E. et al. Defining comprehensive models of care for NAFLD. <i>Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology</i> . 2021;18(10):717-729.
46,802	Masoodi M., Gastaldelli A., Hyotylainen T., Arretxe E., Alonso C., Gaggini M. et al. Metabolomics and lipidomics in NAFLD: biomarkers and non-invasive diagnostic tests. <i>Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology</i> . 2021;18(12):835-856.
46,802	Gomollon F. Inflammatory bowel disease and corticosteroids: the first RCT. <i>Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology</i> . 2021;18(12):833.
39,397	Fresquet V, Garcia-Barchino MJ, Larrayoz MJ, Celay J, Vicente C, Fernandez-Galilea M et al. Endogenous retroelement activation by epigenetic therapy reverses the Warburg effect and elicits mitochondrial-mediated cancer cell death. <i>Cancer discovery</i> . 2021.
31,777	Yau T., Kang Y.-K., Kim T.-Y., El-Khoueiry A.B., Santoro A., Sangro B. et al. Efficacy and Safety of Nivolumab plus Ipilimumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncology</i> . 2021.
25,841	Seras-Franzoso J., Diaz-Riascos Z.V., Corchero J.L., Gonzalez P., Garcia-Aranda N., Mandaña M. et al. Extracellular vesicles from recombinant cell factories improve the activity and efficacy of enzymes defective in lysosomal storage disorders. <i>Journal of Extracellular Vesicles</i> . 2021;10(5).
25,083	Ferrusquia-Acosta J., Bassegoda O., Turco L., Reverter E., Pellone M., Bianchini M. et al. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. <i>Journal of Hepatology</i> . 2021.
25,083	Boyer-Diaz Z., Aristu-Zabalza P., Andres-Rozas M., Robert C., Ortega-Ribera M., Fernandez-Iglesias A. et al. Pan-PPAR agonist lanifibranor improves portal hypertension and hepatic fibrosis in experimental advanced chronic liver disease. <i>Journal of Hepatology</i> . 2021.

Grupos CIBEREHD, Publicaciones 2021

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Albillos Martínez, Agustín	26	16	10	Universidad de Alcalá	Madrid
▶	Andrade, Raúl	23	20	9	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)	Málaga
▶	Armengol Niell, Carolina	13	8	5	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol	Barcelona
▶	Azpiroz Vidaur, Fernando	33	17	3	Fund. Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Bañares Cañizares, Rafael	42	24	12	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Berenguer Haym, Marina	24	15	11	Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de la Comunidad Valenciana	Valencia
▶	Bruix Tudó, Jordi	33	22	13	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
▶	Bujanda Fernández de Pierola, Luis	56	40	23	Asociación Instituto Biodonostia	Guipúzcoa
▶	Buti Ferrer, María Asunción	40	21	13	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Calvet Calvo, Xavier	21	6	2	Corporación Sanitaria Parc Taulí	Barcelona
▶	Cascante Serratosa, Marta	15	10	1	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Castell Ripoll, José Vicente	8	7	3	Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de la Comunidad Valenciana	Valencia
▶	Castells Garangou, Antoni	64	41	18	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
▶	Clave Civit, Pere	17	11	3	Fundación Privada Salud del Consorcio Sanitario del Maresme	Barcelona
▶	Domenech Morral, Eugeni	25	6	2	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol	Barcelona
▶	Esplugues Mota, Juan Vicente	16	12	5	Universidad de Valencia	Valencia
▶	Esteban Mur, Juan Ignacio	22	11	7	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Esteve Comas, María	37	17	7	Fundación Mutua Terrassa	Barcelona
▶	Fabregat Romero, M ^a Isabel	15	11	4	Fundación IDIBELL	Barcelona
▶	Fernández-Checa Torres, José Carlos	20	17	12	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Barcelona

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
►	Fondevila Campo, Constantino	47	29	18	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Forns Bernhardt, Xavier	16	8	4	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
►	García Marín, José Juan	14	13	4	Universidad de Salamanca	Salamanca
►	García Pagán, Juan Carlos	50	39	22	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
►	García-Samaniego Rey, Javier	6	3	2	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Genesca Ferrer, Joan	34	22	13	Fund. Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
►	Gines Gibert, Pere	45	37	29	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
►	Gómez Castilla, Jordi	9	4	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Granada
►	González Gallego, Javier	14	12	6	Universidad de León	León
►	Guarner Aguilar, Carlos	13	8	5	Inst. de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
►	Lanas Arbeloa, Ángel	30	18	5	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón	Zaragoza
►	Martín Sanz, Paloma	6	4	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
►	Mata García, Manuel de la	8	6	3	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (FIBICO)	Córdoba
►	Mato De La Paz, José María	40	31	17	CIC BIOGUNE	Vizcaya
►	Pares Darnaculleta, Albert	12	6	4	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
►	Pastor Anglada, Marçal	3	3	0	Universidad de Barcelona	Barcelona
►	Pérez Gisbert, Javier	64	33	13	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Romero Gómez, Manuel	29	19	11	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla	Sevilla
►	Salas Martínez, Azucena	23	13	3	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
►	Sánchez De Medina López Huertas, Fermín	20	19	5	Universidad de Granada	Granada
►	Sangro Gómez-Acebo, Bruno Carlos	54	41	23	Universidad de Navarra	Navarra
►	Zapater Hernández, Pedro	22	13	6	Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante	Alicante

Grupos clínicos vinculados

	Jefe de grupo	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Caballería Rovira, Llorenç	Universidad Autónoma de Barcelona	Barcelona
▶	Calleja Panero, Jose Luis	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Crespo García, Javier	Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla	Cantabria
▶	Cubiella Fernández, Joaquín	Servicio Gallego de Salud	Coruña, A
▶	García Monzón, Carmelo	Servicio Madrileño de Salud Madrid	Madrid
▶	Minguela Puras, Alfredo	Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)	Murcia
▶	Molina Infante, Javier	Fundación para la Formación y la Investigación de los Profesionales de la Salud (FUNDESALUD)	Cáceres
▶	Padillo Ruiz, Francisco Javier	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla	Sevilla



Patentes con titularidad CIBER 2021

Solicitadas

- Método para el diagnóstico y/o pronóstico de esofagitis eosinofílica en saliva. (Patente que ha pasado a PCT).
- Informative Biomarkers of Portal Hypertension.

Concedidas

- In vitro method for identifying pancreatic cancer.



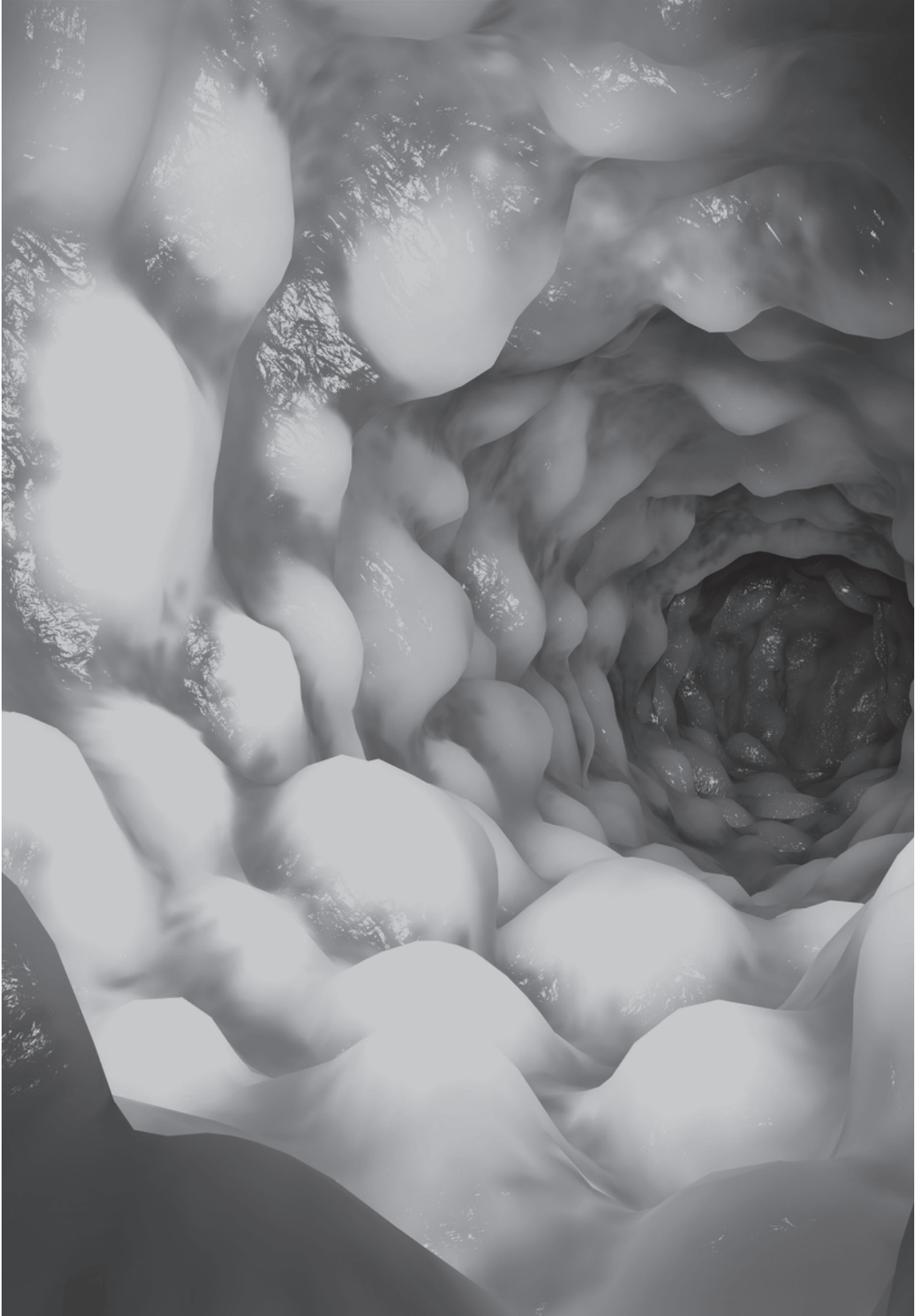
Guías clínicas 2021

- [2020 position statement and recommendations of the European Liver and Intestine Transplantation Association \(ELITA\): management of hepatitis B virus-related infection before and after liver transplantation](#)
- [BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update](#)
- [Chronic pancreatitis for the clinician. Part 2: Treatment and follow-up. Interdisciplinary Position Paper of the Societat Catalana de Digestologia and the Societat Catalana de Pàncrees](#)
- [Clinical Considerations Regarding the Use of Thiopurines in Older Patients with Inflammatory Bowel Disease](#)
- [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH](#)
- [Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases](#)
- [Documento de posicionamiento de la AEG, la SEED y la SEAP sobre cribado de cáncer gástrico en poblaciones con baja incidencia](#)
- [ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease](#)
- [Endoscopic evaluation of surgically altered bowel in inflammatory bowel disease: a consensus guideline from the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group](#)
- [Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy \(ESGE\) Guideline - Update 2021](#)
- [Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain: Consensus Statement and Recommendations by](#)

the Spanish Society of Liver Transplantation

- Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)
- Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in the time of COVID-19: EBMT guidelines and recommendations
- Indicacions i valoració del risc de les exploracions endoscòpiques en persones d'edat avançada o fràgils
- International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases
- International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres
- Pancreatitis crónica para el clínico. Parte 1: etiología y diagnóstico. Documento de posicionamiento interdisciplinar de la Societat Catalana de Digestologia y la Societat Catalana de Pàncrees
- Pancreatitis crónica para el clínico. Parte 2: Tratamiento y seguimiento. Documento de posicionamiento interdisciplinar de la Societat Catalana de Digestologia y la Societat Catalana de Pàncrees
- Patient-Evaluated Quality of Care is Related to Better Inflammatory Bowel Disease Outcomes: The IQCARO II Project
- Position Statement. Recommendations of the Spanish Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the treatment of strictures in Crohn's disease
- Quality in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy for the detection and surveillance of gastric cancer precursor lesions: Position paper of AEG, SEED and SEAP
- Recomendaciones sobre el uso de inmunosupresores genéricos en el trasplante: Segundo documento de consenso. Promovido por la Sociedad Española de Trasplante (SET). Mayo 2021

- [Recommendations and Guidance on Nutritional Supplementation in the Liver Transplant Setting](#)
- [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis \(GETECCU\) on screening and treatment of tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease](#)
- [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis \(GETECCU\) on the use of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease](#)
- [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's disease and Ulcerative Colitis \(Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa - GETECCU\) on dysplasia screening in inflammatory bowel disease patients](#)
- [Society for Immunotherapy of Cancer \(SITC\) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma](#)
- [Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper](#)
- [United European Gastroenterology \(UEG\) and European Society for Neurogastroenterology and Motility \(ESNM\) consensus on functional dyspepsia](#)
- [United European Gastroenterology \(UEG\) and European Society for Neurogastroenterology and Motility \(ESNM\) consensus on gastroparesis](#)
- [V Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment](#)
- [When and How to Use Endoscopic Tattooing in the Colon: An International Delphi Agreement](#)







Presentación del director científico

Pablo Lapunzina Badía

Los principales retos del CIBERER, alineados con el Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDiRC), son desarrollar nuevas terapias y apoyar los desarrollos diagnósticos, para que cualquier afectado por una enfermedad rara conocida sea diagnosticado en menos de un año.

En este sentido, estoy orgulloso presentar en esta memoria una muestra de algunos de nuestros hitos que demuestran que estamos cumpliendo con dichos objetivos. Poniendo en valor el arduo trabajo colaborativo y la increíble implicación de todos los integrantes del CIBERER, incluyendo al colectivo de pacientes, que forma parte activa del funcionamiento de nuestro centro.

Los 78 grupos que componen actualmente el CIBERER (entre grupos de investigación y grupos clínicos vinculados) han realizado grandes avances en la búsqueda de terapias para diferentes enfermedades y grupos de patologías, como las leucodistrofias, anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia, anemia de Blackfan Diamond, telangiectasia hemorrágica hereditaria, epidermólisis bullosa o enfermedades metabólicas hereditarias. Estos proyectos se encuentran en diferentes etapas del proceso investigador, desde la búsqueda de dianas terapéuticas en modelos celulares, animales o bioinformáticos, pasando por la designación de medicamentos huérfanos hasta los ensayos clínicos con terapias celulares o génicas en sus últimas fases.

Prueba de ello, CIBERER sigue siendo abanderado en el desarrollo de medicamentos huérfanos, ya que ha sido patrocinador de 14 designaciones de medicamentos huérfanos europeos. En concreto, en 2021 se han designado 4 nuevos medicamentos para la adrenoleucodistro-

fia, la anemia de Diamond-Blackfan, la cistinuria y la leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales.

Además, desde el CIBERER se está contribuyendo a la mejora del diagnóstico de las enfermedades raras, entre otros aspectos gracias a la identificación de más de 100 nuevos genes causantes de enfermedades raras. En este resultado está contribuyendo uno de los programas estrella del centro, el Programa de Enfermedades No Diagnosticadas (ENoD), que alcanza una tasa diagnóstica de un 30%.

En este campo, se suma un gran proyecto nacional liderado por el CIBERER, IMPaCT-GENÓMICA, que gracias a la experiencia de ENoD, está sentando las bases de una infraestructura que posibilitará la mejora en el diagnóstico de las enfermedades raras de una forma equitativa en todo el territorio nacional.

Quisiera resaltar también la consolidación del Registro de Enfermedades Genéticas y de Baja Prevalencia (GenRaRe), que actualmente alberga 5 subregistros que permitirán avanzar en el conocimiento de las enfermedades mitocondriales, la enfermedad de Pompe, la amiloidosis por trastirretina, encefalopatía epiléptica por mutación en el gen KCNA2 y defectos congénitos de la glicosilación (CDG).

Por último, CIBERER está también presente a nivel internacional, prueba de ello es su participación en los proyectos más importantes en el campo de las ER, tales y como el European Joint Programme on Rare Diseases (EJP-RD), cuyo objetivo es establecer una estrategia integral de mejora de la investigación, así como Orphanet España, que es el portal internacional de referencia en ER.

Gracias a tod@s por hacer posible el CIBERER.

PROGRAMAS

PROGRAMA 1

Medicina Genómica Traslacional



COORDINADOR:
Ángel Carracedo

El programa de Medicina Genómica Traslacional tiene como principal objetivo la implementación de la nueva medicina genómica y las aplicaciones ómicas a la práctica diagnóstica de los hospitales.

Entre los principales hitos del programa en 2021 podemos destacar la puesta en marcha del Programa IMPACT-Genómica uno de los 3 financiados en la Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología (IMPACT) del ISCIII. El programa está dotado con 7,25 millones de euros. El objetivo del Programa IMPACT sobre Medicina Genómica es crear una estructura colaborativa para la implementación de la medicina genómica en coordinación con el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Entre los resultados más destacados de 2021 podemos encontrar un nuevo trabajo publicado en la revista *Blood* por la unidad que lidera Santiago Rodríguez de Córdoba en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC) que proporciona la caracterización funcional de las variantes del Factor H (FH) asociadas al Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa). Este estudio racionaliza la clasificación de las variantes de FH encontradas en los estudios genéticos de pacientes con un diagnóstico clínico de SHUa y, por lo tanto, pretende mejorar el uso médico de la información genética.



PROGRAMA 2

Medicina mitocondrial y metabólica hereditaria



COORDINADOR:
Rafael Artuch

Como hito importante, resaltar la consolidación del Registro de Enfermedades Genética y de Baja Prevalencia (GenRaRe). El subregistro español de enfermedades mitocondriales ha permitido el primer estudio epidemiológico de enfermedades mitocondriales de España: 2761 casos de 49 provincias. Participan grupos clínicos del CIBERER (PMID: 34680984), coordinados por los grupos de Julio Montoya, MA. Martín y Rafael Artuch.

Diagnóstico:

- Identifican nuevos genes implicados en enfermedades del desarrollo del cerebro (Raúl Estévez - PMID: 34186028), y en una nueva enfermedad neurológica (gen 'PI4KA', Aurora Pujol y Alfons Macaya, PMID: 34415322).
- Roser Urreizti, Andrés Nascimento y Aurora Pujol aportan evidencias de que mutaciones en la proteína GEMIN5 puede ser la causa de trastornos neurológicos raros caracterizados por un retraso en el desarrollo. (PMID: 33963192).
- El grupo de Antònia Ribes caracteriza clínicamente y funcionalmente a dos familias con trastornos mitocondriales asociados a los genes 'NDUFAF4' y 'NDUFA8'. (PMIDs: 32949790 y 33153867).

- Se identifica un nuevo biomarcador para el estudio de las enfermedades mitocondriales: el ADN mitocondrial circulante libre, participando los grupos de Rafael Artuch, Julio Montoya y Glòria Garrabou. (PMID: 34352085).
- El grupo de Ramon Martí en colaboración con el grupo de JM Grau describe un fenotipo ampliado en pacientes con mutaciones en YARS2 y participa en una iniciativa internacional para fijar recomendaciones de diagnóstico y tratamiento para el MNGIE (PMIDs: PMID: 34441767 y 32898308).
- El grupo de Plácido Navas (Carlos Santos) ha desarrollado una plataforma online de consulta de las características fenotípicas de la deficiencia primaria de Coenzima Q10 para su uso en el establecimiento de su diagnóstico y para facilitar el estudio de la correlación genotipo-fenotipo. (PMID: 33677064).

Terapias:

- Los grupos de Vicente Rubio y Belén Pérez apoyan la utilización de chaperonas farmacológicas como tratamiento en PMM2-CDG gracias a estudios de biología estructural. (PMID: 34859900).
- El grupo de Aurora Pujol avanza en el desarrollo de tratamientos para la adrenoleucodistrofia: ensayo clínico con el dimetilfumato y la designación como medicamento huérfano del fingo-limod.
- Los grupos de José M. Cuezva y Francesc Palau proponen prevenir el daño oxidativo mitocondrial como diana terapéutica de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. (PMID: 34274972).
- La terapia génica para tratar la leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales (MLC) ha sido designada medicamento huérfano gracias al trabajo del grupo de Raúl Estévez.
- El grupo de Cecilia Jiménez recupera la producción normal de la proteína deficiente en la distrofia muscular por déficit de colágeno VI gracias a la edición génica con CRISPR-Cas9.

Otros hitos:

- Los grupos del programa describen nuevos avances en:
 - > el transporte heteromérico de aminoácidos. Manuel Palacín (PMID: 34848541).
 - > la genética de las fracturas femorales atípicas. Susanna Balcells (PMID: 34299011).
 - > los aspectos fisiopatológicos en las hiperoxalurias. Eduardo Salido (PMID: 34433051).
 - > el desarrollo de modelos celulares para deficiencias de CoQ. Carlos Santos-Ocaña (PMID: 34638552).
 - > desarrollo de un modelo murino de deficiencia de OXPHOS debida a mutaciones en GFM1. Ramon Martí (PMID: 34919756).
- También destacar el trabajo colaborativo de varios grupos del programa (Ramon Martí, MA Martín Casanueva) para el diagnóstico y tratamiento del déficit de timidina quinasa 2. (PMID: 34600563).

PROGRAMA 3

Enfermedades neurológicas



COORDINADORA:
Pía Gallano

Este Programa de Investigación (Pdl) está compuesto por 7 grupos de diferentes ámbitos, desde la clínica, la genética y la fisiopatología en patologías neurológicas, tanto de origen genético como adquirido.

A nivel científico destacan las publicaciones de Jordi Díaz-Manera (unidad Eduard Gallardo) en *The Lancet Neurology*, sobre los resultados de dos ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad de Pompe.

Se publicó un estudio sobre neuropatías hereditarias motoras distales coordinado por Teresa Sevilla y con participación de Eduard Gallardo, seleccionado por la revista *European Journal of Neurology* para su número especial sobre Neurogenética.

En *Expert Reviews in Molecular Medicine*, se publicó una revisión sobre neuroinflamación y epilepsias mioclónicas progresivas cuyos autores son Pascual Sanz y José María Serratosa. Además, se publicaron dos artículos de Pascual Sanz en *GLIA* y *Molecular Neurobiology*, sobre la potencial eficacia terapéutica de distintas sustancias en la enfermedad de Lafora.

Asimismo, la investigación publicada en *Redox Biology*, liderada por Pilar González-Cabo (unidad Federico Pallardó) junto con investiga-

dores del INCLIVA, muestra que el facilitar el transporte de calcio a las mitocondrias permite revertir los defectos por la pérdida de frataxina, abriendo nuevas propuestas de potenciales terapias para la ataxia de Friedrich.

En la Convocatoria de Grupos de Trabajo se financiaron 7 propuestas, en 3 de las cuales participan grupos del Programa: Federico Pallardó, Pascual Sanz y José Serratosa.

Cabe destacar el éxito de los grupos del Pdl en la Convocatoria de Acciones Complementarias Cooperativas Intramurales, donde de los 9 proyectos concedidos, dos están coordinados por investigadoras del Pdl, y en ellos participan 6 grupos del programa.

Lidia González-Quereda (unidad Pía Gallano) coordina un proyecto sobre el síndrome de CANVAS, que cuenta con la participación de las unidades de Federico Pallardó, Teresa Sevilla y Eduard Gallardo. En el proyecto de Marina Sánchez (unidad José Serratosa) sobre búsqueda de biomarcadores y nuevas terapias para la enfermedad de Lafora, participan las unidades de Federico Pallardó y Pascual Sanz.

EpiDisease, empresa especializada en epigenética y spin-off del CIBER, cuyo director ejecutivo es José Luis García (unidad Federico Pallardó), ha obtenido una nueva inversión de Arquimea y Fundación Botín por un valor total de 535.000€. Este impulso permitirá a la empresa avanzar en el desarrollo de tests diagnósticos basados en biomarcadores epigenéticos.

José Luis García, ha sido editor del libro *Epigenetics in Precision Medicine*, publicado por *Elsevier-Academic Press* el cual recoge los últimos avances en los marcadores epigenéticos en medicina de precisión.

Este Pdl destaca por su gran sintonía con las asociaciones de pacientes. En el marco de la Academia CIBERER para pacientes, han tenido lugar dos seminarios sobre terapia génica organizados en colaboración con Federación ASEM: "Aplicabilidad de la terapia génica en enfermedades raras" (17 de marzo), impartido por Lluís Montoliu y "Terapia génica en enfermedades neuromusculares" (13 de abril), impartido por Andrés Nascimiento y Jordi Díaz-Manera.

Pía Gallano, fue galardonada por ASEM-Catalunya con el premio "*Fem Pinya*" al reconocimiento de su trayectoria profesional y por su activa colaboración con esta asociación de pacientes durante muchos años.

PROGRAMA 4

Medicina pediátrica y del desarrollo



COORDINADORA:
Cristina Fillat

A continuación, se resumen las principales actividades y resultados ligados a los objetivos definidos en el Plan de Acción 2021.

Dentro de los objetivos de fomentar el desarrollo de herramientas de diagnóstico genómico y profundizar en terapias para las enfermedades de interés del Programa destacamos:

- identificación de las causas genéticas de un nuevo síndrome con afectación multisistémica, liderado por el grupo coordinado por Pablo Lapunzina;
- propuesta de prevención del daño oxidativo mitocondrial como futura diana terapéutica, observado los defectos en el transporte mitocondrial y de calcio en los axones neuronales causados por el déficit de GDAP1 en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, liderado por el grupo coordinado por Francesc Palau;
- demostración, en un modelo celular del potencial terapéutico de las herramientas CRISPR/Cas9 en sarcoma de Ewing, liderado por el grupo de Javier Alonso;
- participación en la descripción del dismorfismo facial asociado al síndrome de Axenfeld-Rieger y en el de-

sarrollo en modelo murino de una terapia preventiva de los defectos cognitivos del síndrome de Williams-Beuren, liderado por el grupo coordinado por Luis Pérez Jurado.

Más allá de estas contribuciones son numerosas las publicaciones individuales o en colaboración de los diferentes grupos en aspectos relacionados con los objetivos del Programa.

También cabe destacar la participación de 4 grupos del programa en 6 proyectos intramurales concedidos durante 2021 en las convocatorias ACCI y de Desarrollo de Nuevos Modelos Experimentales en Enfermedades Raras.

Además, se ha contribuido a la formación de jóvenes investigadores, de profesionales sanitarios y a la de la población general mediante la organización de cursos y jornadas hospitalarias auspiciadas desde este Programa de Investigación. Señalar también que se ha colaborado en la formación a pacientes sobre el proceso diagnóstico, en el contexto de la segunda escuela de verano EURORDIS.



PROGRAMA 5

Patología neurosensorial



COORDINADOR:
Lluís Montoliu

Durante 2021 los 7 grupos que componen el Programa de Investigación (Pdl) han obtenido importantes resultados científicos, de difusión y de colaboración con asociaciones de pacientes, tanto de manera independiente, como en colaboración con otros grupos del CIBERER.

Ha sido un año fructífero para los grupos que componen este programa, ya que todos ellos han conseguido financiación en alguna de las 4 convocatorias intramurales que CIBERER publicó.

En la Convocatoria de Grupos de Trabajo se financiaron 7 propuestas, 4 de las cuales están coordinadas por grupos del Programa: Matías Moreno, Almudena Fernández, José María Millán y Silvia Murillo, y además cuentan con la participación de 6 grupos del Pdl.

En la Convocatoria de Acciones Complementarias Cooperativas Intramurales, de los 9 proyectos concedidos, uno está coordinado por Gemma Marfany, sobre la regulación de la proteostasis en la formación del cilio.

En la Convocatoria de nuevos modelos experimentales para en-

fermedades raras, los grupos del programa participan en 2 de los 5 proyectos concedidos, uno sobre el síndrome de haploinsuficiencia en DYRK1A en el que participa Paola Bovolenta y otro sobre anomalías del desarrollo sexual en el que participa Almudena Fernández.

En la Convocatoria de Proyectos de Investigación Traslacional, de los dos proyectos concedidos uno de ellos está liderado por el Grupo Clínico Vinculado recientemente incorporado al programa, cuyo Coordinador es José Antonio López Escámez, en el que participan las unidades de Carmen Ayuso, Joaquín Dopazo, Miguel Ángel Moreno Pelayo y José María Millán. El objetivo es diseñar y validar una herramienta informática basada en datos de secuenciación para clasificar a los pacientes con enfermedades raras.

En 2021 se constituyó una unidad del CIBER incorporada a la nueva **Plataforma de Biobancos y Biomodelos** (2021-2023) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Es una de las 41 unidades que conforman esta plataforma. En ella participan los grupos de Isabel Varela y Lluís Montoliu.

Eventos organizados:

- **Jornada Investigación: La clave para avanzar en el diagnóstico y tratamiento de la hipoacusia**, 10 de marzo (*on line*) coordinado por Isabel Varela.
- **Seminario sobre Terapia génica en enfermedades raras para pacientes y familias**, 17 de marzo (*on line*) Academia CIBERER para pacientes, impartido por Lluís Montoliu.
- V Curso **“Análisis bioinformático de datos de secuenciación masiva aplicado al diagnóstico genético e investigación traslacional”**, 31 de mayo al 9 de junio (*on line*) coordinado por Miguel Ángel Moreno y Matías Morín.
- IV Curso Práctico de **“Edición Genómica y Terapia Génica”**, 12 de julio (*on line*) coordinado por Lluís Montoliu y Almudena Fernández, con Gemma Marfany y Matías Morín.
- **Curso de Oftalmogenética: Entender la genética a través de casos clínicos**, 12 de noviembre (*on line*) coordinado por Carmen Ayuso y Elena Vallespín.
- **International Symposium Novel approaches to study rare genetic diseases**, 12 de noviembre, coordinado por Gemma Marfany, Susana Balcells, Daniel Grinberg y Roser Corominas.
- **Tres seminarios Academia CIBERER para pacientes sobre sorderas** (*on line*) coorganizados con FIAPAS, Miguel Ángel Moreno e Isabel Varela.

PROGRAMA 6

Medicina endocrina

COORDINADORA:
Susan Webb

Este Programa de Investigación está conformado por tan solo dos grupos de investigación de pleno derecho y un tercer grupo asociado, de ahí lo importante que resulta incorporar la fuerza adicional de los Grupos Clínicos Vinculados.

Al ser un programa conformado por grupos clínicos, sus capacidades han estado muy afectadas por la situación pandémica durante este periodo debido al aumento de la carga asistencial sufrida. De entre las publicaciones de los grupos asociados a este Programa de Investigación durante 2021 podemos destacar varios trabajos sobre Síndrome de Cushing.

Los trabajos más relevantes en el síndrome de Cushing son el resultado de las investigaciones en los grupos liderados por Susan Webb en el que uno de ellos está centrado en la actualización de la guía de diagnóstico y manejo del síndrome de Cushing (Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Dec;9(12):847-875) y el otro en la descripción de sus complicaciones psicológicas (Psychological complications of Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021 Jun 1;28(3):325-329). Así mismo, se han publicado va-

rios vídeos dirigidos a los pacientes en los que se ofrecen estrategias para mejorar la vida de los pacientes con esta enfermedad.

También es de destacar los trabajos colaborativos entre varios grupos del programa centrado en adenomas pituitarios esporádicos en pacientes jóvenes (Clinical and genetic characteristics in patients under 30 years with sporadic pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):485-496) y en adenomas somatotrópicos (Molecular determinants of enhanced response to somatostatin receptor ligands after debulking in large GH-producing adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 May;94(5):811-819).



PROGRAMA 7

Cáncer hereditario, enfermedades hematológicas y dermatológicas



COORDINADOR:
Juan Antonio Bueren

Durante el año 2021 los grupos de este programa de investigación han continuado trabajando hacia los objetivos IRDiRC. Este año debido a la limitación por la pandemia se ha mantenido limitado los actos presenciales, entre ellos la reunión anual del programa. Entre los principales hitos podemos destacar los siguientes:

En cuanto al desarrollo de herramientas para el estudio de enfermedades, un estudio liderado por Guillermo Güenechea, investigador del grupo de Juan Bueren en el CIEMAT/IIS-FJD, y Rosario Perona, en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC/UAM), ha logrado desarrollar un nuevo modelo celular de disqueratosis congénita ligada al cromosoma X en progenitores y células madre hematopoyéticas

En diagnóstico, destacamos los estudios del grupo de Javier Corral del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia, que ha identificado una nueva variante genética responsable de la patología congénita de la enzima ciclooxygenasa-1 (COX-1), un **trastorno hematológico** caracterizado por un aumento del sangrado. Además, ha publicado Un estudio de aplicación de la secuenciación de alto rendimiento en la práctica clínica

habitual ha permitido obtener el diagnóstico genético del 70% de los pacientes con trastornos plaquetarios congénitos. Por otra parte, el grupo de Víctor Mulero en la Universidad de Murcia y el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB) ha descubierto que los afectados por disqueratosis congénita con una determinada mutación genética tienen mayor probabilidad de padecer leucemia mieloide aguda. El estudio ha sido publicado en la revista PNAS.

Diversos grupos del CIBERER coordinados por Julián Sevilla, del Grupo Clínico Vinculado del Hospital Niño Jesús de Madrid, han desarrollado un proyecto basado en el estudio genético mediante paneles de secuenciación masiva para el diagnóstico de los síndromes de fallo medular congénitos. Este panel se ha mostrado como una herramienta útil para el diagnóstico molecular de estas enfermedades.

En relación a desarrollos terapéuticos, este año ha sido otra vez muy productivo pudiendo destacar el trabajo del grupo de Javier Corral en el IMIB, que ha liderado un estudio que sugiere que los pacientes con deficiencia de FXI pueden ser tratados con anticoagulantes sin que por ello aumente el riesgo de hemorragia grave, y el del grupo de Rosario Perona que ha publicado un estudio donde ha logrado prevenir y revertir la fibrosis pulmonar en modelos experimentales con nanopartículas PLGA/PEI cargadas con el péptido GSE4. Estos resultados son el primer paso para estudiar su posible efecto antifibrótico en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas fibrosantes progresivas que presentan alteración de la función telomérica.

Por último, es de destacar los avances del grupo de Marcela del Río que han conseguido incrementar los niveles de precisión y eficacia de la tecnología de edición genómica para el tratamiento de la epidermólisis bullosa distrófica recesiva, lo que abre la puerta a futuros ensayos clínicos.

PROGRAMA 8

Formación



COORDINADOR:
Luis Pérez Jurado

El Programa de Formación CIBERER ha desarrollado sus actuaciones fundamentales en 2021 en tres líneas generales:

- Cursos: Organización y convocatoria de ayudas para la asistencia.
- Organización de un programa orientado a los pacientes con enfermedades raras.
- Ayudas a la movilidad.

El desarrollo normal de las actividades de este programa se ha visto alterado por la pandemia de COVID-19. Algunos cursos pudieron ser reorganizados en un formato online, pero otros fueron cancelados debido a la imposibilidad de llevarlos a ese formato por tener un marcado carácter presencial.

Organización de cursos y seminarios

Desde el Programa de formación CIBERER se participó en la organización o coorganización de los siguientes cursos y seminarios:

- *EURORDIS SUMMER SCHOOL*, 5ª Edición. Desarrollado en formato online.
- *Orphanet nomenclature and RD ontologies for RD research*.

- IV Curso de edición génica con CRISPR.
- Presentación del registro de enfermedades plaquetarias congénitas.

Convocatoria de ayudas para la asistencia

También se ofrecieron ayudas para asistir a estos curso y congresos coordinados por investigadores CIBERER:

- Análisis bioinformático de datos de secuenciación masiva aplicado al diagnóstico genético e investigación traslacional. 10 ayudas.
- XLII Congreso de la Sociedad Española de Genética. 14 ayudas.
- Curso de verano: diagnóstico de enfermedades mitocondriales y metabólicas hereditarias: un paso adelante. 7 ayudas.
- Organización de un programa orientado a los pacientes con enfermedades raras.

En 2020 iniciamos el programa “Academia CIBERER para pacientes” para contribuir a la capacitación de las personas afectadas por enfermedades raras y sus familias en aspectos relevantes de la investigación en enfermedades raras. Una vez concluidos los seminarios se hacen públicos en el canal de Youtube del CIBER.

En 2021, el programa ha consistido en dos seminarios centrados en terapia génica:

- Terapia génica en enfermedades raras.
- Terapia génica en enfermedades neuromusculares.

Ayudas a la movilidad

En 2021, las ayudas a la movilidad siguieron abiertas a movilidades internas y externas, nacionales e internacionales, siendo las primeras facilitadas de forma preferente. De este modo, diversos investigadores pudieron beneficiarse de este programa para ampliar su formación y hacer avanzar los proyectos en los que estaban implicados.

La siguiente tabla recoge las movilidades realizadas en 2021:

Beneficiario	Grupo Emisor	Grupo Receptor
Laura Castilla Vallmanya	IP: Susanna Balcells Comas	Stem Cells, Aging and Neurodegeneration Group (Lund)
Alicia Vilas Lagoa	IP: Belén Pérez González	IP: Alberto Marina Moreno
Rebeca Osca Verdegall	IP: Federico Pallardó Calatayud	Instituto de Bioingeniería de Cataluña (Barcelona)
Serena Mirra	IP: Gemma Marfany Nadal	Istituto di Genetica e Biofisica Adriano Buzzati-Traverso (IGB), CNR (Napoli)
Jordi Minguillón Pedreño	IP: Jordi Surrallés Calonge	IP: Juan Antonio Bueren
Marisa Flook Pereira	IP: José Antonio López Escámez	Charité - Universitätsmedizin Berlin (Berlin)
Elena Torres Campos	IP: Isabel Varela Nieto	Institute for Neuroscience of Montpellier (Montpellier)
Laura Ugalde Díaz	IP: Juan Antonio Bueren	Institute for Molecular Health Sciences, ETH Zurich (Zurich)
Yolanda Benítez Quesada	IP: Pablo D. Lapunzina Badía	IP: Joaquín Dopazo Blázquez

PLATAFORMAS

PLATAFORMA 1

CIBERER Biobank

Las actividades llevadas a cabo por el CIBERER Biobank han estado alineadas con los objetivos estratégicos recogidos en el Plan de Acción y encaminadas a fomentar el buen funcionamiento de la plataforma. En líneas generales cabe destacar los siguientes puntos:

El número de muestras biológicas en régimen de Biobanco es de 920 de 84 patologías diferentes que se pueden consultar en el buscador del catálogo on line (<http://www.ciberer-biobank.es/Catalogo/>). Durante esta anualidad, el **número de muestras biológicas cedidas** ha a proyectos de investigación ha sido un total de 486 muestras.

También, se han establecido dos nuevos servicios **de custodia** y se mantienen otros dos iniciados en años anteriores. Se ha dado continuidad a la prestación de servicios a investigadores CIBERER y nuestra oferta creciente de servicios de procesamiento ha supuesto que el **número de los servicios de procesamiento prestados** siga aumentando anualmente, siendo en 2021 un total de 318 servicios.

Una parte de los servicios de custodia y procesamiento se ha realizado a grupos externos y empresas biotecnológicas lo que ha permitido su facturación (3.830 €).

Continuamos manteniendo **colaboraciones con redes de Biobancos**. Somos miembro de la Red Valenciana de Biobancos, de la Plataforma ISCIII Red Nacional de Biobancos y Biomodelos del y del Eurobiobank. Se han firmado convenios de colaboración vigentes durante este año con Biobanco IBSP-CV/FISABIO y Banco Nacional de ADN y un acuerdo de depósito de muestras con el INCLIVA para la creación de una colección de fibroblastos de donantes control. Se está colaborando **con asociaciones de pacientes** (ENACH Asociación y AFASW, Alianza de familias afectadas por el Síndrome de Wolfram) para hacer colecciones prospectivas que quedarán depositadas en régimen de biobanco. En cuanto a **acuerdos con la industria** se mantienen acuerdos de colaboración con EpiDisease SL en dos proyectos TEST Scolipro® y TESTIVDEIA y con Seqplexing SL una licencia de *Know how* para el desarrollo de un kit para la detección del SARS-Cov-2 en celulares en cultivo.

Hemos asistido y participado en siete eventos diferentes **para difundir nuestra actividad**. La participación del biobanco en **Proyectos Investigación** ha sido: i) Plataforma ISCIII de Biobancos y Biomodelos (PT20). Apoyo a la I+D+I en Biomedicina y Ciencias de la Salud de la Acción Estratégica en Salud PT20/00118. ii) Convocatoria ACCI-CIBERER y iii) Actualización de Infraestructuras de Biobancos y de Incorporación de Innovación Tecnológica y Refuerzo de la Red Valenciana de Biobancos (Innovación Tecnológica y Refuerzo de la RVB (2022 - 2028). Estos proyectos han permitido obtener una financiación de 8.000 € para el CBK.

Publicaciones, como resultado de la cesión a grupos de investigación se ha publicado un artículo: Parrado, A. et al. (2021). Dissecting the transcriptional program of phosphomannomutase 2 deficient cells: B-LCL as a valuable model for congenital disorders of glycosylation studies.

PLATAFORMA 2

Bioinformática para las Enfermedades Raras (BIER)

Una de las actividades principales del BiER es su dedicación al proyecto ENoD en el cual, no solo busca variantes de tipo SNP o pequeños indels en los datos de secuenciación de los pacientes, sino también otras variantes más complejas como variantes estructurales o expansiones de tripletes.

Es importante remarcar que la tasa de detección de variantes con una confianza fuerte (STRONG) es del 23%, casi el doble de lo reportado en la literatura para el reanálisis de casos no diagnosticados. Aunque no recibimos feedback de todas, en general el *feedback* que recibimos es confirmatorio. También se han extendido las colaboraciones a más grupos, entre ellos el de A. Moreno del VHIR, V. Mulero del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria.

Siguiendo la pauta de años anteriores, los datos de ENoD pasan a aumentar y hacer más precisa la base de datos de variabilidad genética de la población española, CSVS, (<http://csvs.babelomics.org/>), que ha seguido mostrando su utilidad para el filtrado de variantes polimórficas locales en numerosos estudios, así como para poner en contacto a diferentes investigadores, haciendo así descubribles las muestras que contiene. La CSVS ha sido publicada este año en un artículo muy colaborativo (Peña-Chilet et al. *Nucleic Acids Res.* 2021; 49,D1:D1130-D1137) que constituye un ejemplo de *crowd-sourcing*. Como una derivación de CSVS se ha puesto a punto la base de datos SPACNACS, el servidor colaborativo de variación genética de número de copia (<http://csvs.clinbioinfo.es/spacnacs/>).

Conscientes de la importancia de tener en cuenta otros tipos de mutaciones no detectables claramente con priorización convencional de exomas se ha desarrollado una herramienta bioinformática, MIGNON, para el análisis de datos de expresión génica. Detecta mutaciones en los transcritos y permite cuantificar sus niveles expresión (Garrido-Rodriguez M, Lopez-Lopez D, Ortuno FM, Peña-Chilet M, Muñoz E, Calzado MA, Dopazo J. PLoS Comput Biol. 2021;17:e1008748). Esta aplicación es parte de la aportación de BiER al GdT RNAseq, en el que participa activamente. También participa en otros GdT, como Modald-ER y el de Bioinformática.

El ACCI “Modelos matemáticos de mecanismos de enfermedad para la reformulación de fármacos en enfermedades raras”, dirigido por María Peña, para proponer segundos usos de fármacos para enfermedades raras usando *machine learning* se extendió a 2021 por la pandemia y generaron nuevos resultados. Varios de estos fármacos han sido validados (en anemia de Fanconi) o están en proceso de validación con resultados iniciales prometedores (retinosis pigmentaria).

También, con la apertura de las posibilidades de viajar, tuvimos a Yolanda Benítez del grupo de Beatriz Morte en una estancia formativa.

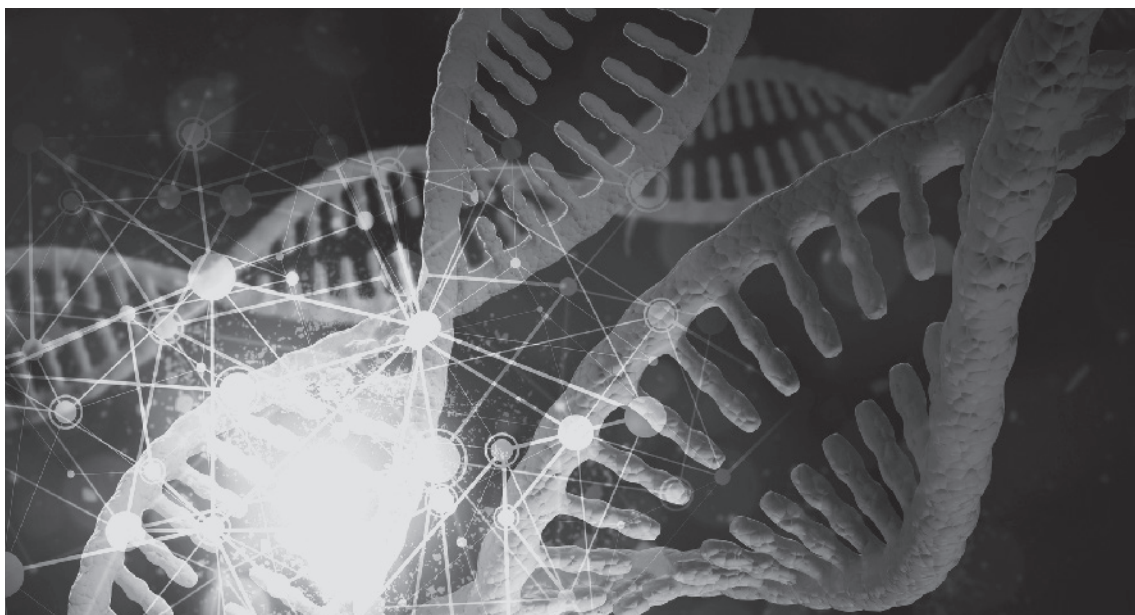
Finalmente, se ha formalizado acuerdo con Ipsen para la detección de sospechosos de enfermedades raras dentro de la Base Poblacional de Salud del sistema de salud andaluz, en concreto fibrodisplasia osificante progresiva, pero que es un modelo a exportar para la búsqueda de otras enfermedades raras y puede ser de gran ayuda para el registro regional de enfermedades raras.

PLATAFORMA 3

Mapa de recursos para Enfermedades Raras (MAPER)

En 2021 se continuó recopilando información para la base de datos del MAPER. Los datos sobre los proyectos de investigación y ensayos clínicos accesibles a través de la web MAPER son los siguientes:

- 1258 proyectos de investigación biomédica incluidos y 797 ensayos clínicos recogidos.
- 896 Investigadores Principales con al menos 1 proyecto o ensayo incluidos en la base de datos.

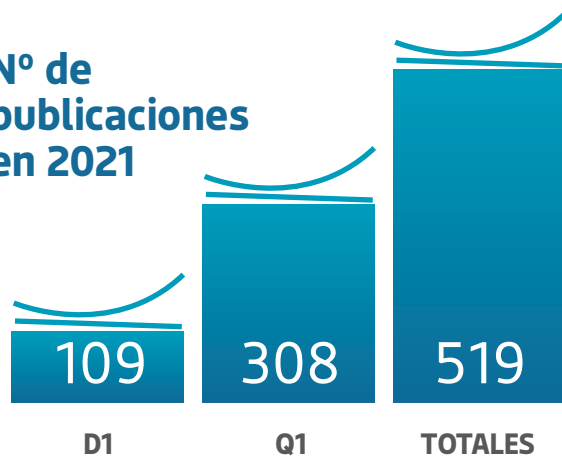


PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

ER

PUBLICACIONES

Nº de publicaciones en 2021



Colaboraciones

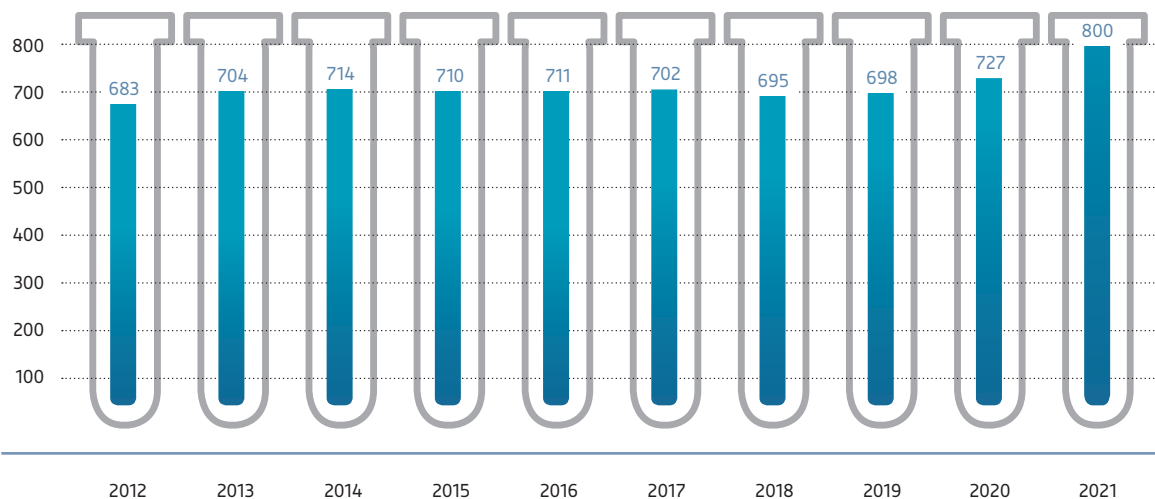
CIBERER

CIBER*



*Entre varias áreas temáticas

Evolución de las publicaciones



10 publicaciones más relevantes según factor de impacto

FI	Publicación
91,245	Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. N Engl J Med. 2021;384(5):428-439. doi:10.1056/NEJMoa1913948
79,321	Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial [published correction appears in Lancet. 2021 Aug 14;398(10300):582]. Lancet.2021;398(10295):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(21)01420-3
43,330	Amar L, Pacak K, Steichen O, et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(7):435-444. doi:10.1038/s41574-021-00492-3
41,316	Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):643-654. doi:10.1016/S1470-2045(21)00065-6
41,316	Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):848-857. doi:10.1016/S1470-2045(21)00126-1
38,330	Conti DV, Darst BF, Moss LC, et al. Trans-ancestry genome-wide association meta-analysis of prostate cancer identifies new susceptibility loci and informs genetic risk prediction [published correction appears in Nat Genet. 2021 Jan 20;:]. Nat Genet. 2021;53(1):65-75. doi:10.1038/s41588-020-00748-0
22,113	Martin Merinero H, Subías M, Pereda A, et al. Molecular bases for the association of FHR-1 with atypical hemolytic uremic syndrome and other diseases. Blood. 2021;137(25):3484-3494. doi:10.1182/blood.2020010069
22,113	Martín Merinero H, Zhang Y, Arjona E, et al. Functional characterization of 105 factor H variants associated with aHUS: lessons for variant classification. Blood.2021;138(22):2185-2201. doi:10.1182/blood.2021012037
20,808	Bayona-Bafaluy MP, Montoya J, Ruiz-Pesini E. Oxidative phosphorylation system and cell culture media. Trends Cell Biol. 2021;31(8):618-620. doi:10.1016/j.tcb.2021.05.003
17,956	Hedrich UBS, Lauxmann S, Wolff M, et al. 4-Aminopyridine is a promising treatment option for patients with gain-of-function KCNA2-encephalopathy. Sci Transl Med. 2021;13(609):eaaz4957. doi:10.1126/scitranslmed.aaz4957

Grupos CIBERER, Publicaciones 2021

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Alonso García de la Rosa, Francisco Javier	10	3	6	Instituto de Salud Carlos III	Madrid
▶	Artuch Iriberry, Rafael	50	8	30	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu	Barcelona
▶	Ayuso, Carmen	30	6	14	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
▶	Balcells Comas, Susanna	17	3	14	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Borrego, Salud	11	1	5	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla	Sevilla
▶	Botella Cubells, Luisa María	11	0	10	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Bovolenta, Paola	5	3	5	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Bueren, Juan Antonio	17	3	15	Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)	Madrid
▶	Caballero Molina, María Teresa	25	4	15	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Carracedo, Ángel	19	5	15	Universidad de Santiago de Compostela	A Coruña
▶	Castaño González, Luis	23	0	18	Asociación Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces	Vizcaya
▶	Corral de la Calle, Javier	28	4	20	Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)	Murcia
▶	Cuezva, José M.	3	2	3	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
▶	Dalmau Obrador, Josep	9	9	9	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
▶	del Río Nechaevsky, Marcela	12	4	8	Universidad Carlos III	Madrid
▶	Dopazo Blázquez, Joaquín	14	3	12	Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud	Sevilla
▶	Fernández Fraga, Mario	6	2	5	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Asturias
▶	Fillat, Cristina	17	1	9	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
▶	Gallano Petit, Pía	22	1	13	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Gallardo Vigo, Eduardo	24	8	15	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
▶	Gratacòs, Eduard	56	19	33	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
▶	Grau Junyent, Josep María	13	2	10	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Lapunzina Badía, Pablo D	27	6	12	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	López Granados, Eduardo	14	3	8	Fundación para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental (FIBAO)	Granada
▶	Marfany Nadal, Gemma	5	1	4	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Marina Moreno, Alberto	13	7	11	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Martí Seves, Ramón	10	0	7	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Martín Casanueva, Miguel Ángel	20	1	8	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Medina Torres, Miguel Ángel	12	3	8	Universidad de Málaga	Málaga
▶	Millán Salvador, José María	21	3	13	Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de la Comunidad Valenciana	Valencia
▶	Montoliu José, Lluís	7	0	4	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Moreno Galdó, Antonio José	8	0	1	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Moreno Pelayo, Miguel Ángel	8	3	4	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Mulero Méndez, Víctor	7	4	7	Universidad de Murcia	Murcia
▶	Nieto Toledano, María Ángela	1	0	0	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Alicante
▶	Palacín , Manuel	13	0	9	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB- Barcelona)	Barcelona
▶	Palau Martínez, Francesc	12	1	10	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu	Barcelona
▶	Pallardó Calatayud, Federico	13	2	9	Universidad de Valencia	Valencia
▶	Pérez González, Belén	10	2	7	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
▶	Pérez Jurado, Luis	15	5	10	Universidad Pompeu Fabra	Barcelona

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
►	Perona Abellón, Rosario	8	4	7	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
►	Puig Sardà, Susana	43	15	29	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
►	Pujol Onofre, Aurora	18	12	17	Fundación IDIBELL	Barcelona
►	Ribes, Antonia	15	2	6	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
►	Robledo Batanero, Mercedes	30	12	26	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	Madrid
►	Rodríguez de Córdoba, Santiago	8	3	7	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
►	Ruiz Pérez, Víctor Luis	6	2	3	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
►	Ruiz Pesini, Eduardo	11	3	6	Universidad de Zaragoza	Zaragoza
►	Salido, Eduardo	7	2	6	Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias	Las Palmas de Gran Canaria
►	Santos Ocaña, Carlos	9	0	5	Universidad Pablo de Olavide	Sevilla
►	Sanz, Pascual	6	0	6	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
►	Serratosa, José	4	1	4	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
►	Sevilla Mantecón, María Teresa	16	2	10	Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de la Comunidad Valenciana	Valencia
►	Surrallés, Jordi	8	1	3	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
►	Varela Nieto, Isabel	13	4	8	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
►	Webb, Susan	19	1	10	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona



Patentes con titularidad CIBER 2021

Solicitudes

- [P202130576. Tratamiento de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.](#)
- [PCT/ES2021/070343-Vectores lentivirales y usos de los mismos.](#)
- [EP21382363.6 In vivo lentiviral gene therapy for the treatment of primary hyperoxaluria type 1.](#)
- [EP21382173. Methods for the measurement of protein c and activated protein c.](#)



Guías clínicas 2021

- [Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: A global Delphi initiative.](#)
- [Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy \(MNGIE\): Position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE International Network.](#)
- [International consensus guidelines for phosphoglucomutase 1 deficiency \(PGM1-CDG\): Diagnosis, follow-up, and management.](#)
- [Genetics and epidemiology of aniridia: Updated guidelines for genetic study.](#)
- [The first European consensus on principles of management for achondroplasia.](#)
- [A standard of care for individuals with PIK3CA-related disorders: An international expert consensus statement.](#)
- [Screen Time and Bone Status in Children and Adolescents: A Systematic Review.](#)
- [Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report.](#)

- Corticotroph tumor progression after bilateral adrenalectomy (Nelson's syndrome): systematic review and expert consensus recommendations.
- Perspective of the GEMSTONE Consortium on Current and Future Approaches to Functional Validation for Skeletal Genetic Disease Using Cellular, Molecular and Animal-Modeling Techniques.
- The association of telomere length with substance use disorders: a systematic review and meta-analysis of observational studies.
- Cycloid psychosis as a psychiatric expression of anti-NMDAR encephalitis. A systematic review of case reports accomplished with the authors' cooperation.
- International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives.
- Consensus recommendations on flow cytometry for the assessment of inherited and acquired disorders of platelet number and function: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Physiology.
- Current Practices on Diagnosis, Prevention and Treatment of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Pediatric Patients after Solid Organ Transplantation: Results of ERN TransplantChild Healthcare Working Group Survey.
- Social Camouflaging in Females with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review.
- Guidelines of the Spanish ITP Group for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with immune thrombopenia.





CIBERES

Enfermedades
Respiratorias



Presentación del director científico

Ferran Barbé Illa

Estimados amigos/as:

Presentamos un año más en la siguiente memoria los datos más relevantes de la actividad científica CIBERES referidos en esta ocasión al ejercicio de 2021.

En primer lugar, permitidme dar la bienvenida a Esther Barreiro, Jaime Corral y Julio Cortijo quienes en 2021 fueron nombrados por el Consejo rector CIBER como jefes de sus respectivos grupos. Estoy seguro de que seguirán la excelente labor investigadora de sus predecesores, Joaquín Gea, Fernando Masa y Esteban Morcillo a quienes quiero agradecer su trabajo en CIBERES en los últimos años.

2021 fue un año aún muy marcado por la incidencia de la pandemia de COVID-tanto en lo referido a la actividad asistencial de los grupos clínicos como a gran parte de la actividad investigadora. Quiero destacar que CIBERES finalizó con éxito el proyecto CIBERESUCICOVID liderado por Antoni Torres, los resultados se presentaron en una [Jornada](#) que tuvo lugar en el ISCiii el pasado mes de diciembre. Me gustaría felicitar al Dr. Torres por su excelente dirección del proyecto y a todos los investigadores, gestores e instituciones implicadas en el mismo. El volumen y la calidad de los resultados obtenidos hablan por si solos del éxito del proyecto y de su modelo de gestión.

En cualquier caso, al margen de la COVID-19, CIBERES mantuvo una muy buena actividad científica en el resto de sus líneas de investigación con resultados muy destacables en algunas de ellas. Os animo a revisar las [noticias](#) publicadas en nuestra web en las que encon-

traréis una importante cantidad de ejemplos de los excelentes resultados alcanzados por nuestros investigadores.

Permitidme finalizar con dos dolorosas despedidas. En primer lugar quiero recordar a Vicente Ausina, impulsor de la investigación de la Tuberculosis en nuestro país quien fuera Coordinador: de la línea de Tuberculosis y miembro del comité directivo de CIBERES. En segundo lugar, a Manuel Sánchez Delgado, Gerente de CIBER, un ejemplo de profesionalidad y esfuerzo sin cuya figura no se entendería CIBER tal y como es ahora; su trabajo nos deja una enorme huella tanto en lo profesional como en lo personal. Descansen en paz. Recibid un cordial saludo y mis mejores deseos para todos/as.



PROGRAMAS

PROGRAMA 1

Enfermedades respiratorias crónicas



COORDINADOR:
José Luis López Campos

1

LÍNEA ASMA

La línea ha seguido trabajando en el desarrollo de su proyecto estratégico:

Bases de datos con las que se están trabajando:

- Estudio MEGA: 530 pacientes asmáticos con seguimiento alrededor de 4 años.
- Pacientes asmáticos tratados con biológicos con un seguimiento de 4 años (545 pacientes).

Publicaciones más relevantes:

- Rial MJ, Valverde M, Del Pozo V, González-Barcala FJ, et al. Clinical characteristics in 545 patients with severe asthma on biological treatment during the COVID-19 outbreak. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):487-489.e1.

- Rial MJ, Álvarez-Puebla MJ, Arismendi E, et al. Clinical and inflammatory characteristics of patients with asthma in the Spanish MEGA project cohort. *Clin Transl Allergy*. 2021 Mar;11(1):e12001.
- Baptista-Serna L, Rodrigo-Muñoz JM, Mínguez P, et al. Anxiety and body mass index affect asthma control: data from a prospective Spanish cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Mar;10(3):863-866.e1.
- Rodrigo-Muñoz JM, Cañas JA, Sastre B, et al. Role of miR-185-5p as modulator of periostin synthesis and smooth muscle contraction in asthma. *J Cell Physiol*. 2022 Feb;237(2):1498-1508.



LÍNEA EPOC

Durante 2021 la línea estratégica de EPOC de CIBERES ha continuado con el desarrollo de cada uno de los paquetes de trabajo del proyecto. La cohorte DELICATO finalizó según cronograma, lo que permitió avanzar en el procesamiento final de la línea de biomarcadores. En concreto, se ha publicado un artículo sobre el envejecimiento celular en pacientes con EPOC, tanto jóvenes como mayores y están en fase de redacción final tres artículos más sobre proteómica sobre la fase estable del fenotipo exacerbador frecuente y los hallazgos durante la propia exacerbación y sobre el análisis de la huella transcriptómica del fenotipo eosinofílico. Se ha creado una cohorte propia de cribado de cáncer sobre pacientes con EPOC-enfisema, con 1600 casos recogidos y se ha avanzado en la identificación experimental in vitro e in vivo de marcadores de daño por el humo del tabaco.

La actividad de la EPOC y su relación con el microbioma se ha estudiado la azitromicina para mejorar el control de las exacerbaciones. Además, se ha evaluado el microbioma pulmonar por lavado broncoalveolar y el microbioma de la orofaringe.

En relación al análisis de las diferentes trayectorias de función pulmonar se han completado análisis sobre cohortes de pacientes con diversas publicaciones. Se han validado las observaciones de proyectos previos otras cohortes nacionales y europeas y se han descrito las características clínicas y biológicas de los pacientes con EPOC jóvenes. Finalmente, la

identificación de biomarcadores asociados al perfil clínico y a respuesta terapéutica ha completado su reclutamiento y se están realizando los estudios de proteómica.

3

LÍNEA CÁNCER DE PULMÓN

Se ha continuado trabajando en la línea de cáncer de pulmón y EPOC. Se han publicado diversos trabajos originales en revistas de Q1 a lo largo del 2021 destacando el trabajo que identifica el papel de los marcadores sistémicos oxidativos y antioxidantes, que se expresan diferencialmente en estos pacientes con enfermedades crónicas respiratorias, y que, por tanto, están implicados en el desarrollo del cáncer de pulmón.

Se ha continuado con los trabajos de los estudios SAIL y SAILS de hipoxia nocturna y cáncer de pulmón. Continúa en marcha proyecto TRAIL 1 de radiómica y respuesta a la inmunoterapia en CP y continúan proyectos relacionados con metabolómica y Cáncer de Pulmón. En biomarcadores proyecto REFINE integrado en el PII de oncología de SEPAR que consta de registro del uso del test de auto anticuerpos EarlyCDT en la caracterización de nódulos pulmonares.

Se han publicado diversos manuscritos relacionados con estos trabajos en revistas Q1.

4

LÍNEA DE SUEÑO

Al igual que en el año anterior se ha continuado trabajando en los objetivos clave de la propuesta combinando la investigación experimental y clínica:

- Caracterizar los fenotipos de los trastornos respiratorios del sueño mediante el uso de Big Data y biomarcadores.
- Implementar, la telemedicina y sistemas de diagnóstico simplificado, un modelo innovador para la atención personalizada de los pacientes con apnea del sueño.
- Estudio del impacto de los trastornos respiratorios del sueño a nivel sistémico y sobre enfermedades relacionadas con el envejecimiento como son el cáncer, alteraciones y los mecanismos moleculares implicados.
- Relación entre las alteraciones del sueño y la cronicidad.

PROGRAMA 2

Enfermedades respiratorias infecciosas



COORDINADOR:
Antoni Torres Martí

1

LÍNEA DE TUBERCULOSIS

Se han presentado 40 publicaciones nuevas relacionadas con las diferentes investigaciones de la línea.

9 proyectos nuevos: i) tuberculosis y COVID-19: vigilancia por secuenciación genómica; respuesta inmune. ii) tuberculosis: control mediante epidemiología genómica; biomarcadores para personalizar tratamientos; susceptibilidad según sexo; respuesta a terapias dirigidas al hospedador.

7 ensayos clínicos: MTBVAC en adultos con y sin infección latente de tuberculosis, seguridad e inmunogenicidad en neonatos; eficacia de Nyaditum Resae contra tuberculosis y COVID-19, impacto en microbiota; regímenes cortos contra micobacterias; AINES contra tuberculosis.

2

LÍNEA
NEUMONÍA

Durante el año 2021, parte de la investigación de la Línea se ha dirigido a la pandemia COVID y se ha contribuido con numerosas publicaciones mejorando el conocimiento de la enfermedad, la identificación de marcadores, diseño de nuevas terapias (anticuerpos monoclonales) el manejo y tratamiento y la inmunidad tras la vacunación.

Además la investigación de la línea ha generado diferentes publicaciones colaborativas.

Así, se han identificado por biomarcadores asociados con la infección viral por transcriptómica y también marcadores asociados al desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes hospitalizados por CAP.

La vacunación antineumocócica de 13 serotipos (VCN13) de niños ha disminuido la enfermedad invasiva y no invasiva causada por estos serotipos en niños y adultos. Se ha analizado también el impacto a largo plazo con disminución de la resistencia antibiótica.

Se han generado resultados novedosos entorno al microbioma e importancia de los biofilms en pacientes con bronquiectasias así como entorno a nuevas terapias con Organismos modificados genéticamente (OMG) y sinergias de antimicrobianos contra los biofilms.

Se ha participado en la elaboración de guías nacionales e internacionales para el manejo de la neumonía en población general, en patologías concretas (gripe, aspergilosis) o en situaciones especiales (antibióticos nebulizados). Además se han validado scores para predecir situaciones especiales.

Se han defendido 2 tesis doctorales.



LÍNEA NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

Diseminación: 42 publicaciones y 25 comunicaciones.

Defensa de 3 tesis doctorales.

Solicitud de 2 patentes.

Hitos:

- Caracterización de serotipos emergentes, patrones de resistencia, candidatos vacunales y antimicrobianos frente a neumococo.
- Patrones de glicosilación y reconocimiento molecular de carbohidratos presentes en patógenos, exosomas séricos u otras superficies celulares, por receptores y lectinas. Método de identificación de interacciones galectina-ligando de forma residuo-específica.
- Potenciación de la respuesta inmune de la vacuna DTP mediada por vacunas contra la TB. Nuevas rutas de administración de vacunas atenuadas contra TB, y su aplicación para la protección contra TB y asma.
- Asociación del efecto positivo del tratamiento con azitromicina en el control de exacerbaciones EPOC con reemplazamiento de patógenos oportunistas circulantes y aumento de resistencia a macrólidos.
- Haemophilus parainfluenzae emerge como reservorio y posible fuente de transmisión de resistencia antibiótica.
- Desarrollo de modelo animal de exacerbador EPOC frecuente.
- Bases moleculares que controlan la transición invasión epitelial-formación de biopelículas durante infección persistente por Haemophilus influenzae.

PROGRAMA 3

Enfermedades respiratorias difusas



COORDINADOR:
Francisco Pérez Vizcaino

LÍNEAS DE
HIPERTENSIÓN
PULMONAR,
DAÑO PULMONAR
AGUDO Y FIBROSIS
PULMONAR.

- El estudio CIBERESUCICOVID, un estudio estratégico multicéntrico, observacional, prospectivo/retrospectivo que ha seguido una cohorte de más 8000 pacientes con COVID-19 y ha recogido miles de muestras biológicas.
- Cambios metabólicos en COVID-19.
- Marcadores pronósticos clínicos y biológicos y características radiológicas en COVID-19.
- Papel de la IL-6 en el shunt intrapulmonar en COVID-19
- MicroRNAs en COVID-19.
- El eje hígado-pulmón en SDRA.
- Nuevos modelos de SDRA y neumonía.
- Terapia celular en daño pulmonar agudo en modelos animales.
- Aprendizaje automático en clasificación de SDRA.
- Corticoides tempranos y mortalidad por COVID-19.
- Papel de los estimuladores de la guanilato ciclasa en el daño inducido por humo de tabaco.

- El ejercicio es factible, seguro y efectivo en la hipertensión arterial pulmonar.
- El déficit severo de vitamina D predice una pobre función endotelial y mala respuesta terapéutica a inhibidores de fosfodiesterasa en HAP.
- Riesgo asociado al COVID-19 en pacientes con hipertensión pulmonar.
- Marcadores circulantes de hipertensión pulmonar.
- Transcriptoma de canales catiónicos en el pulmón de pacientes con hipertensión pulmonar.
- Predictores de respuesta a inhibidores de fosfodiesterasa en la hipertensión arterial pulmonar.
- Caracterización de células endoteliales en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
- Celebrada la 5ª Reunión de Investigación en Hipertensión Pulmonar (Ciberes), online, marzo de 2021.
- Puesta en marcha del Biobanco de tejidos de modelos animales de hipertensión pulmonar.
- Papel de la IL11 en hipertensión pulmonar.
- MicroRNAs en plasma en pacientes hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
- Senescencia celular en hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar.
- Papel de JAK/STAT en enfermedades intersticiales difusas.
- MUC1 en la fibrosis pulmonar.
- La IL-8 como marcador de silicosis y predictor de mortalidad.
- Obtención FIS PI21/01287 Looking for predictive factors and preventive Measures of post-covid19 interstitial lung sequelae (POST-COVIL).
- Inclusión en CIBERES de nuevos investigadores en EPID de reconocido prestigio y elevado índice H a través del grupo CB21/06/00007 recientemente incorporado al consorcio; Claudia Valenzuela, Diego Castillo, M.A. Pujana.
- 6 artículos originales destacados en los que participan diferentes grupos CIBERES del Programa Fibrosis Pulmonar, en 2 de ellos en colaboración CIBERES-CIBERER. Todos ellos Q1.
- Obtención de financiación para llevar a cabo el ENSAYO CLÍNICO FIBRO-COVID, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, nacional multicéntrico para evaluar el efecto de Pirfenidona como prevención de persistencia de fibrosis pulmonar en aquellos pacientes que tras 1-2 meses del alta (tras sufrir neumonía grave por covid) presentan más del 5% de fibrosis pulmonar en TCAR tórax + alteración restrictiva en PFRs.

PROGRAMA 4

Formación



COORDINADORA:
Laura Amado

A pesar de seguir en pandemia, las acciones llevadas a cabo por el Programa de Formación CIBERES en 2021 han aumentado respecto la anualidad anterior. En el subprograma de perfeccionamiento y movilidad, se ha concedido una ayuda para estancia intraCIBER, seis ayudas de inscripción a cursos formativos online, y dos ayudas de inscripción a congreso (uno online, otro presencial) en los que se presentaron resultados de investigaciones CIBER.

Dentro del subprograma de fomento del interés en la investigación respiratoria, se han celebrado las Jornadas de Formación CIBERES en formato telemático los días 26 y 27 de octubre en sesión de mañana y tarde. En esta edición, se ha aumentado el número de asistentes con respecto al año anterior, y ha aumentado el número de comunicaciones recibidas, teniendo en cuenta el impacto de la pandemia en la actividad científica de los grupos clínicos-asistenciales.

Número de inscritos: 166 investigadores.

Número de comunicaciones recibidas y evaluadas: 53.

Número de comunicaciones orales seleccionadas: 28.

Número de posters: 25.

El programa de las Jornadas, así como el enlace a las sesiones online y los posters está accesible a través de la página web específica de las Jornadas: <https://jornadasdocencia.ciberes.org/>

Como en años anteriores, se han publicado todos los abstracts evaluados en el Suplemento Congreso de la revista Archivos de Bronconeumología. La publicación está disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-vol-57-num-sc2-sumario-X0300289621X00C20>

Por otra parte, la remodelación de numerosos eventos de presenciales a telemáticos ha supuesto una reducción drástica en el número de avales solicitados, que ha resultado en un total de 6 avales concedidos, frente a los 10 concedidos en la anualidad anterior.

Para acabar, en el marco de las Jornadas de Formación se lanzó una convocatoria para la organización e impartición de workshops formativos para conformar un programa formativo CIBERES propio. Se ofrecieron 2 durante las Jornadas (Modelos in vivo pre-clínicos de EPOC y FPI; y La publicación científica de alto impacto como culminación del ciclo científico: necesidad y relevancia). Los restantes 6 se impartirán durante el primer semestre de 2022, y el calendario se puede consultar en la Agenda Web CIBERES. Están abiertos al público, y las inscripciones deben realizarse por e-mail a formacion@ciberes.org



PLATAFORMAS

PLATAFORMA 1

Biobanco Pulmonar

Además de la actividad propia de la PBP CIBERES, dónde se han recogido 4.426 donaciones con acúmulo de 133.241 de muestras entre tisulares y hemoderivados. Participan para la recogida de muestras el servicio de NML, APA, CTO y UCI, de nuestro hospital y 10 hospitales más del territorio nacional (<https://biobancopulmonar.ciberes.org/>). Esto ha permitido el desarrollo de más de 22 proyectos en el ámbito de las enfermedades respiratorias.

Participación en los siguientes eventos científicos:

Cristina Villena Portella. 4º Congreso Virtual de Bioquímica Clínica, VIRTUALAB 2021. Impacto de los biobancos sobre la reproducibilidad de los datos analíticos en investigación. Ponencia invitada. Virtual Conference. 1/11/2020-13/11/2021. Entidad organizadora: Fundación Bioquímica Argentina.

“Plataforma Biobancos y Biomodelos del Instituto de Salud Carlos III” **Cristina Villena Portella.** XIV Jornadas de Formación CIBERES 2021. 27-28 octubre de 2021. Online

Proyectos de Investigación:

Plataforma Biobancos y Biomodelos (PT20). Plataformas ISCIII de apoyo a la I+D+I en Biomedicina y Ciencias de la Salud de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020. PT20/00118. FIS (ISCIII). 2021- 2023. IP: Cristina Villena Portella. Concedido: 132.825€.

Coordinación de la Plataforma Biobancos (PT17). Plataformas ISCIII de apoyo a la I+D+I en Biomedicina y Ciencias de la Salud de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020. PT17/0015/0001. FIS (ISCIII). 2018- 2021. IP: **Cristina Villena Portella**. Concedido: 597.300€.

Coordinación Paquete de Trabajo 4 Definición de procedimientos de manejo de muestras biológicas y biobanco de la Cohorte del Programa de Medicina Predictiva IMPaCT. 2021- 2023. IP: **Marina Pollán Santamaría** (CIBERESP). Concedido: 14.000.000€.

Actividades extraordinarias:

Elaboración y ejecución del **Plan de transición** de la coordinación de la Plataforma Biobancos (PT17). Plataformas ISCIII de apoyo a la I+D+I en Biomedicina y Ciencias de la Salud de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020. PT17/0015/0001, a la nueva Plataforma Biobancos y Biomodelos (PT20).

Diseño, inicio y gestión de una acción transversal del CIBER, coordinada por Cristina Villena, formada por equipos de 4 áreas temáticas del CIBER (CIBERES, CIBERER, CIBER-BBN y CIBERONC) financiada por la nueva Plataforma de Biobancos y Biomodelos del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), para la (i) crear un **catálogo CIBER de muestras biológicas y servicios de biomodelos** disponibles a la I+D+i consultable, y con una gestión integrada común para poder desarrollar un Biobanco Virtual CIBER; (ii) identificar nuevos biomodelos existentes en el CIBER, así como capacidades técnicas y servicios que pudieran ser de interés, que se puedan también ofrecer a los investigadores externos a la propia institución; y (iii) crear alianzas con otras estructuras similares para armonizar procedimientos y procesos en la prestación de servicios a la investigación.

Participación en el grupo de trabajo de Pilotaje del inicio de reclutamiento de participantes en la Cohorte del Programa de Medicina Predictiva IMPaCT.

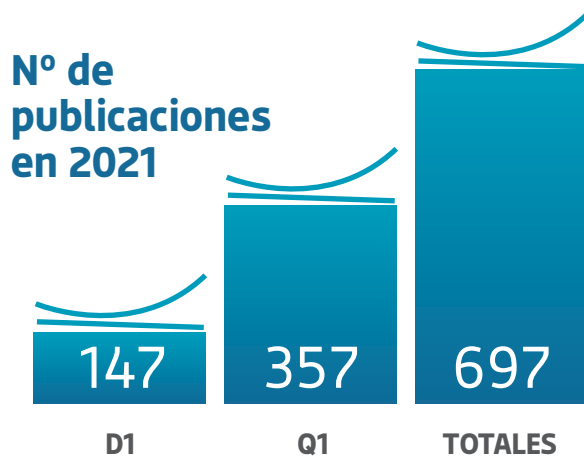
Tesis Doctorales dirigidas:

Optimización de muestras de tejido para el desarrollo y la validación de biomarcadores de enfermedad: proyecto OPTIMARK. Universidad de las Islas Baleares. Doctorando: **Esteva Socías, Margalida**. Director: **Cristina Villena Portella**; Antònia Obrador Hevia.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

RES

PUBLICACIONES

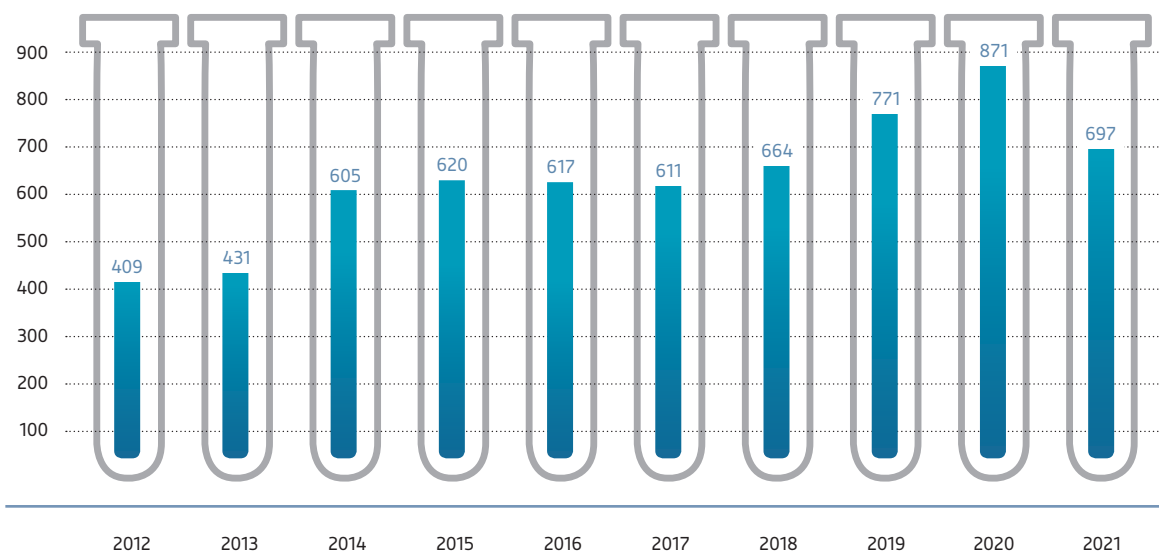


Colaboraciones



*Entre varias áreas temáticas

Evolución de las publicaciones



10 publicaciones más relevantes según factor de impacto

FI	Publicación
56,270	Jimenez D., Agusti A., Tabernero E., Jara-Palomares L., Hernando A., Ruiz-Artacho P. et al. Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2021;326(13):1277-1285.
52,320	Torres A., Cilloniz C., Niederman M.S., Menendez R., Chalmers J.D., Wunderink R.G. et al. Pneumonia. Nature Reviews Disease Primers. 2021;7(1).
44,180	Iranzo A., Fairfoul G., Ayudhaya A.C.N., Serradell M., Gelpi E., Vilaseca I. et al. Detection of α -synuclein in CSF by RT-QuIC in patients with isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a longitudinal observational study. The Lancet Neurology. 2021;20(3):203-212.
39,890	Perez-Lopez A., Irwin A., Rodrigo C., Prat-Aymerich C. Role of C reactive protein and procalcitonin in the diagnosis of lower respiratory tract infection in children in the outpatient setting. The BMJ. 2021;373(11).
38,330	Lopez M.G., Chiner-Oms A., Garcia de Viedma D., Ruiz-Rodriguez P., Bracho M.A., Cancino-Munoz I. et al. The first wave of the COVID-19 epidemic in Spain was associated with early introductions and fast spread of a dominating genetic variant. Nature Genetics. 2021;53(10):1405-1414.
30,700	Agusti A., Torres F., Faner R. Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19. The Lancet Respiratory Medicine. 2021.
24,090	Clemente-Moragon A., Martinez-Milla J., Oliver E., Santos A., Flandes J., Fernandez I. et al. Metoprolol in Critically Ill Patients With COVID-19. Journal of the American College of Cardiology. 2021;78(10):1001-101.
22,110	Martin Merinero H., Subias M., Pereda A., Gomez-Rubio E., Juana Lopez L., Fernandez C. et al. Molecular bases for the association of FHR-1 with atypical hemolytic uremic syndrome and other diseases. Blood. 2021;137(25):3484-3494.
21,400	Casas-Recasens S., Noell G., Mendoza N., Lopez-Giraldo A., Garcia T., Guirao A. et al. Lung DNA Methylation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Relationship with Smoking Status and Airflow Limitation Severity. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021;203(1):129-134.
21,400	López-Campos JL, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Triple Therapy Trials for COPD: Methodological Considerations in the Mortality Effect. American journal of respiratory and critical care medicine. 2021.

Grupos CIBERES, Publicaciones 2021

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Agusti García Navarro, Alvar	63	32	19	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
▶	Almendros López, Isaac	8	7	2	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Álvarez Martínez, Carlos José	7	3	2	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Ardanuy Tisaire, María Carmen	14	7	1	Fundación IDIBELL	Barcelona
▶	Barbé Illa, Ferrán	52	25	9	Instituto de investigación Biomédica de Lleida. Fundación Dr. Pifarre	Lleida
▶	Barberá Mir, Joan Albert	26	15	8	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
▶	Barreiro Portela, Esther	25	10	3	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
▶	Blanch Torra, Lluís	38	29	8	Corporación Sanitaria Parc Taulí	Barcelona
▶	Cardona Iglesias, Pere Joan	11	8	3	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol	Barcelona
▶	Corral Peñafiel, Jaime	14	2	0	Fundación para la Formación y la Investigación de los Profesionales de la Salud (FUNDESALUD)	Cáceres
▶	Cortijo Gimeno, Julio	12	7	4	Universidad de Valencia	Valencia
▶	Fernandez Muñoz, Ángel Esteve	18	10	4	Fundación IDIBELL	Barcelona
▶	García Río, Francisco José	33	5	2	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Garmendia García, Juncal	10	7	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Jiménez Castro, David	33	21	9	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	López-Campos Bodineau, José Luis	41	11	6	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla	Sevilla
▶	Lorente Balanza, José Ángel	21	12	7	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Martín Montañés, Carlos	14	9	2	Universidad de Zaragoza	Zaragoza
▶	Monsó Molas, Eduard	15	6	2	Corporación Sanitaria Parc Taulí	Barcelona
▶	Mullol Miret, Joaquim	34	18	13	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
▶	Muñiz Albaiceta, Guillermo	14	9	3	Fundación para la Investigación e innovación Biosanitaria en el Principado de Asturias (FINBA)	Asturias

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Muñoz Gall, Xavier	67	25	13	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Muñoz García, Patricia	57	28	12	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Peces Barba Romero, Germán	16	7	3	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
▶	Pérez Vizcaíno, Francisco	9	7	6	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
▶	Pozo Abejón, M ^a Victoria del	19	13	4	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
▶	Relló Condomines, Jordi	43	17	11	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Ruiz Cabello Osuna, Jesús	14	12	3	CIC biomaGUNE	Guipúzcoa
▶	Torres Martí, Antoni	76	42	21	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
▶	Villar Hernández, Jesús	42	23	8	Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias	Palmas, Las
▶	Yuste Lobo, José Enrique	7	4	2	Instituto de Salud Carlos III	Madrid



Patentes con titularidad CIBER 2021

Solicitadas

- P202130180 Fecha 03/03/2021 Biomarcadores para el pronóstico de pacientes que han sufrido una hemorragia subaracnoidea aneurismática (SAH) Titulares FIBHULP y CIBER.
- EP21382403.0 05/05/2021 Carvacrol as disinfectant against legionell.
- 26/07/2021 In vitro method for prognosis of patients suffering from sepsis.
- PCT/EP2021/070131 19/07/2021 In vitro method for predicting mortality in COVID-19 patients. Titulares: IECSCYL-IBSAL, David J. Kelvin, CIBER, UVA, GRS, IDIBAPS, FBG, HCB.

Licenciadas

- EP18382403.6, PCT/EP2019/064885 In vitro method for the diagnosis or detection of non-tuberculous mycobacteria.



Guías clínicas 2021

- Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome.
- Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD.
- COVID-19 pandemic: Practical considerations on the organization of an allergy clinic-An EAACI/ARIA Position Paper.
- Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies.
- Clinical Practice Guideline recommendations on examination of the upper airway for adults with suspected obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome.
- Validation of the DECA criteria for allergic conjunctivitis severity and control.
- Position statement and recommendations on climate change and respiratory health 2021.
- Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease.





CIBERESP

Epidemiología
y Salud Pública



Presentación de la directora científica

Marina Pollán Santamaría

En el año 2021, un año más marcado por la pandemia, los grupos de CIBERESP han continuado aportando información y nuevas evidencias sobre COVID-19. Destacamos la colaboración con el Área de respiratorio en el proyecto CIBERPOSTCOVID, en el que CIBERESP lidera dos paquetes de trabajo destinados a proponer una definición operativa de lo que se ha venido a llamar long-COVID o COVID persistente, y el proyecto MIND-COVID, que proporciona información sobre el impacto de la pandemia en salud mental de los profesionales sanitarios y los pacientes. Además, en verano de 2021, tras la aprobación del Plan Estratégico, iniciamos la puesta en marcha de la infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y la Tecnología (IMPACT), en la que CIBERESP juega un papel relevante coordinando la creación de la cohorte IMPACT, en la que colaboran de manera activa más de 100 investigadores del conjunto del país, a través de los grupos de trabajo creados para desarrollar esta importante infraestructura. En cuanto a la labor desarrollada en los Programas CIBERESP, en el Programa de Enfermedades Crónicas un nuevo convenio CIBER-Asociación Española Contra el Cáncer permitirá desarrollar una web interactiva que proporcione información actualizada sobre los principales indicadores de esta enfermedad en nuestro país en colaboración con la Red de Registros de Cáncer (REDECAN). En el Programa de Prevención, Vigilancia y Control de Enfermedades Transmisibles (PREVICET), destacamos la determinación de la Efectividad de las vacunas de la gripe, así como de las nuevas vacunas frente a SARS-CoV-2 y la investigación desarrollada en enfermedades emergentes. En el Programa de Determinantes Biológicos y Conductuales de las Enfermedades Transmisibles (DAPET) la investigación también ha estado centrada en la pandemia, en aspectos de epidemiología molecular, modelización de dispersión viral e impacto en población vulnerable. El Programa de Determinantes Sociales de la Salud ha venido

aportando información sobre violencia de género, generando un Informe sobre el Impacto de la pandemia en este relevante problema de salud pública. En el Programa de Epidemiología y Prevención de la Salud Ambiental y Laboral, el subprograma de Infancia y Medio Ambiente (INMA) ha seguido contribuyendo con una importante producción científica iniciando nuevas líneas de investigación. El Programa de Servicios de Salud ha jugado un importante papel en el mencionado proyecto CIBERPOSTCOVID, y ha puesta en marcha de un nuevo subprograma sobre Evaluación de la efectividad, costes y calidad de los servicios sanitarios. En el Programa de Epidemiología Clínica el subprograma MAPAC ha creado una red colaborativa de hospitales del SNS para desarrollar protocolos de procedimientos dirigidos a mejorar la práctica asistencial y clínica. Estos dos últimos Programas han ido preparando su fusión que se hace efectiva desde 2022, desarrollando un plan conjunto. De la Plataforma BIBLIOPRO destacamos la organización de un Webinar internacional sobre Salud autoreportada en la práctica clínica. Finalmente, el Programa de Formación ha mantenido en 2021 las acciones de movilidad para fomentar la colaboración con grupos nacionales e internacionales.



PROGRAMAS

ESP

PROGRAMA 1

Epidemiología y control de enfermedades crónicas



COORDINADORA:
Mª José Sánchez Pérez

1

MCC-SPAIN

El proyecto MCC-Spain, liderado por Manolis Kogevinas y Marina Pollán, se está utilizando como estudio de factores pronósticos de pacientes con cáncer colorrectal, mama o próstata. Se han contactado de nuevo con los controles para realizar 2 encuestas: 1) encuesta de seguimiento de cohorte de controles, y 2) encuesta enmarcada en el proyecto CONTENT (financiado por La Caixa, IP: Manolis Kogevinas) sobre COVID, salud mental y desigualdades sociales, recogiendo también datos sobre otras variables, como vacunación, exposiciones ambientales y estilos de vida.

En 2021 se han publicado 17 artículos científicos en revistas indexadas, algunos en los consorcios SToP y PRACTICAL, y otros 2 del proyecto CONTENT/COVICAT.

2

GEN-RISK

El proyecto Genrisk, liderado por Victor Moreno, se apoya en gran medida en el estudio MCC-Spain. En 2021 se ha finalizado el genotipado con el array GSA (660945 SNPs) de un total de 5188 muestras del consorcio MCC-Spain. Además, se ha generado la base de datos GWAS de todo el consorcio, con un total de 7.103 muestras y en proceso de imputar los SNPs con el panel de referencia TOPMED, lo que permitirá obtener más de 30 millones de SNPs útiles para el análisis genético. Se realizó un taller formativo sobre imputación de SNPs en mayo, con más de 100 participantes.

Se obtuvieron datos epidemiológicos y genéticos del UK Biobank para validar los resultados obtenidos en los estudios realizados en España y construir instrumentos de análisis por Mendelian Randomization (MR), o aleatorización mendeliana.

Está en marcha la plataforma informática y analítica remota para facilitar el análisis genético y estadístico de todos los grupos. En: <https://remote.genrisk.org/jhub>

3

VIGILANCIA
EPIDEMIOLÓGICA
DEL CÁNCER

El subprograma de **Vigilancia Epidemiológica del Cáncer**, coordinado por M^a José Sánchez y Pablo Fernández, ha firmado, a través de CIBER, un convenio de colaboración AECC-CIBER para el desarrollo del Sistema de Información Epidemiológica del Cáncer en España (SIEC), en colaboración con la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

En 2021 se ha validado y publicado la metodología que se emplea para la estimación de la incidencia de cáncer en España, a partir de datos de mortalidad y de la razón mortalidad/incidencia de datos disponibles en los registros de cáncer poblacionales, y se han analizado y publicado los datos sobre desigualdades socioeconómicas en la incidencia de cáncer de colon-recto, pulmón y mama en España. Los hombres de nivel socioeconómico más bajo, comparados con los de nivel socioeconómico más alto, tuvieron mayor riesgo de cáncer de pulmón (débil evidencia) y menor riesgo de cáncer de colon-recto. Las

mujeres de nivel socioeconómico más bajo, comparadas con las de nivel socioeconómico más alto, tuvieron menor riesgo de cáncer de mama.

Se realizaron dos talleres de formación sobre análisis avanzado de supervivencia y sobre análisis de procesos puntuales para Salud Pública y se ha publicado la página web del subprograma (<https://vica-ciberesp.isciii.es/>).

Se han publicado 6 artículos científicos colaborativos en revistas indexadas y se han presentado cuatro comunicaciones a congresos científicos (2 a congresos nacionales y 2 a internacionales).



PROGRAMA 2

Prevención, vigilancia y control de enfermedades transmisibles (PREVICET)



COORDINADOR:
Pere Godoy García

1

GRIPE Y VIRUS RESPIRATORIOS

Los grupos de Ángela Domínguez y Cristina Rius han trabajado en las características de pacientes hospitalizados con gripe graves y no graves, de la temporada 2017-18 de Cataluña (Sci Rep.11; 13587 y Viruses.13;1465). Se ha continuado trabajando en el proyecto colaborativo sobre efectividad de la vacunación antigripal y antineumocócica (PI19/00354) y se ha obtenido financiación para el proyecto sobre transmisión del SARS-CoV-2 en los contactos en los domicilios y medidas no farmacológica y vacunas para reducir la transmisión (PI21/01883).

Los grupos de Juan E. Echevarría y Amparo Larrauri han participado en publicaciones colaborativas con otros grupos CIBER. Varias derivan de estudios nacionales e internacionales sobre enfermedades respiratorias como ENE COVID, I-MOVE-COVID-19, ECDC SARI NETWORK, ECDC COVID-VE o SeroSOS sobre COVID-19.

2

ENFERMEDADES
INMUNOPREVENIBLES

Publicado un artículo (J Infect. 83:554-58) sobre efectividad de la vacunación de tos ferina en madres en tercer trimestre del embarazo para prevenir la enfermedad en menores de 3 meses resultado del proyecto PI15/01348.

Los grupos de Juan E. Echevarría, María Carmen Muñoz y Amparo Larrauri han participado en el estudio PSERENADE sobre infección pneumocócica y han publicado sobre infecciones del tracto respiratorio inferior por enterovirus, enfermedad boca-mano-pie, y sarampión en vacunados (Viruses 13;1982).

Los grupos de Juan E. Echevarría y Amparo Larrauri con el grupo de M^a Dolores Chirlaque trabajaron en la respuesta al caso de polio importado y publicaron una comunicación en Euro Surveill.26(50).

3

HEPATITIS
VÍRICAS

Publicado un artículo (Vaccines. 9:1214) sobre las características de los brotes de hepatitis A para comparar las diferentes estrategias de vacunación entre comunidades entre 2010 y 2018 con participación de los grupos de Ángela Domínguez, Jesús Castilla, Cristina Rius, Juan E. Echevarría y Amparo Larrauri, y seroprevalencia de hepatitis C a nivel nacional.

Se está trabajando en un estudio de brotes de hepatitis A en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, notificados en España en 2016 y 2017.

4

TUBERCULOSIS

Trabajado de forma colaborativa el proyecto sobre factores de riesgo de tuberculosis en contactos de casos de TB pulmonar (PI18/01751) presentando resultados preliminares en el Día Internacional de la Tuberculosis 2021 en Barcelona.

5

BROTOS

Presentados resultados en tres artículos (Viruses. 13:1100; Viruses. 13:1792 y Sci Rep. 11:23218) del proyecto colaborativo sobre brotes de Norovirus (PI16/02005).

6

ENFERMEDADES
EMERGENTES Y
RE-EMERGENTES

Los grupos de Juan E. Echevarría y Jordi Figuerola han descrito un nuevo recombinante de VIH muy extendido en Sudamérica y métodos de muestreo no invasivo en pacientes con SIDA. Descrito un caso fatal de Crimea Congo en España y se ha publicado sobre Zika congénito y problemas de desarrollo neurológico. Estos trabajos están realizados en colaboración con grupos de CIBEREHD, CIBERSAM, CIBERESP o CIBERDEM.

Los grupos de Amparo Larrauri y Jordi Figuerola han publicado un artículo sobre la situación de WNV en España en 2020. Preparado un proyecto de WNV que ha sido concedido con varios grupos PREVICET.

Financiado el proyecto colaborativo intramural CIBERESP "*Metagenomic sequencing to identify viral aetiologies in undiagnosed paediatric cases of meningitis and encephalitis*".

PROGRAMA 3

Determinantes biológicos y conductuales en la adquisición y propagación de enfermedades transmisibles en poblaciones vulnerables (programa DAPET)



COORDINADOR:
Juan Carlos Galán Montemayor

Un año más la pandemia de COVID-19 ha marcado las líneas estratégicas del programa. En nuestros objetivos de programa esta “mejorar nuestro conocimiento del diagnóstico y diseminación en la población de enfermedades transmisibles que contribuyen a la mayor carga de enfermedad”. Es evidente que nuestra actividad de COVID ha capitalizado cualquier otra actividad.

4 grupos participaron en el proyecto europeo para la vigilancia epidemiológica de SARS-CoV-2, coordinado desde el ISCIII.

3 grupos de este programa recibieron financiación para proyectos-COVID, en aspectos como epidemiología molecular, modelización matemática de la dispersión viral o impacto del SARS-CoV-2 en poblaciones vulnerables. Otro grupo obtuvo un GRANT para caracterizar el virus en muestras de biopsias de pacientes fallecidos con neumonía bilateral por SARS-CoV-2.

De esos proyectos se obtuvieron publicaciones en revistas como *Nature* (vol 595), *Nature Genetics* (doi: 10.1038/s41588-021-00936-6), para los estudios de epidemiología molecular; *microLife* (doi: 10.1093/femsml/uqab011), para los estudios de modelización matemática; *Thorax* (doi: 10.1136/thorax-jnl-2020-216714), *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (doi: 10.3389/fcvm.2021.748396), para los estudios sobre el impacto de COVID en diferentes órganos del individuo que fallecen por COVID; *Lancet* (doi: 10.1016/S0140-6736(21)00146-X); *Clin Microbiol. Infect* (doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.018) sobre el impacto de COVID en poblaciones vulnerables como embarazadas y personal sanitario. Otros trabajos destacados son el análisis genético sobre la vulnerabilidad a la infección grave por COVID (*Nature* doi: 10.1038/s41586-021-03767-x.)

Asimismo, varios IP participaron en la elaboración de guías de diagnóstico COVID, participación en grupos de asesoramiento del CNM y/o Ministerio para la vigilancia epidemiológica de SARS-CoV-2. Redacción de notas de posicionamiento institucional o presencia en los medios de comunicación.

1

INFECCIONES TRANSMISIBLES POR FLUIDOS ORGÁNICOS

Varios grupos han trabajado en el impacto de COVID en los programas de cribado y vigilancia de ITS. Entre estos trabajos el impacto de HIV en la severidad de COVID grave (*Lancet HIV*, doi: 10.1016/S2352-3018(21)00240-X). La pérdida de oportunidades diagnósticas de ITS/VIH y hepatitis en periodo pandémico (*Euro Surveill* doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.47.2001943), o el incremento de ITS en grupos vulnerables durante el confinamiento (*Euro Surveill* doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.18.2100422). Una mesa espontánea sobre el impacto de COVID en programas de vigilancia ha sido presentada en el congreso de Sociedad Española de Epidemiología con la participación de 4 grupos de este subprograma.

Otros grupos han conseguido importantes avances en la caracterización molecular de sífilis (*Mol Biol Evol.* doi: 10.1093/molbev/msab318) o la respuesta humoral post vacunación frente a VPH-16 (*Nat. Commun* doi: 10.1038/s41467-021-26151-9).

2

RESISTENCIA
A LOS
ANTIMICROBIANOS

De la misma manera que se ha expuesto anteriormente, mucho del trabajo realizado en este subprograma ha estado también condicionado por el impacto de COVID. Por ejemplo, un ensayo clínico sobre hidroxiclороquina en pacientes con COVID (NEJ Med doi: 10.1056/NEJMoa2021801), la alteración de la flora del tracto respiratorio en pacientes UCI en periodo pandémico (Fron Microbiol, doi: 10.3389/fmicb.2021.709421.) o la diseminación de bacterias multirresistentes durante el periodo pandémico (J Hosp Infect 10.1016/j.jhin.2020.10.029).

Otros grupos han mantenido una actividad investigadora independiente del impacto de COVID. Uno de los más destacados trabajos fue publicado en Clin Microbiol. Rev (doi: 10.1128/CMR.00050-19).



PROGRAMA 4

Determinantes sociales de la salud



COORDINADORA:
Mª José López Medina

A continuación, destacamos algunas de las acciones y productos derivados de dos de los subprogramas activos en 2021:

En el marco del subprograma que aborda la línea de investigación relacionada con la **violencia de género**, se han obtenido 4 proyectos en convocatorias nacionales competitivas, entre ellas la convocatoria de proyectos intramurales de CIBERESP, en la que se obtuvo el proyecto *Sexual Violence associated factors and perceptions among youth. A mixed method approach*. Asimismo, cabe destacar el proyecto europeo *Masculinities and violence against women among young people: Identifying discourses and developing strategies for change using a mixed methods approach*. En el marco de este subprograma se han publicado 12 artículos colaborativos en revistas internacionales, mayoritariamente de primer cuartil. Entre las diversas publicaciones se encuentra, por ejemplo, *Positive Masculinities and Gender-Based Violence Educational Interventions Among Young People: A Systematic Review* en la revista *Trauma, violence and abuse* (revista de primer decil).

Es importante destacar también otros productos de transferencia como el Informe de Salud y Género. Impacto de la

pandemia por COVID-19 en la violencia de género y las respuestas del sector salud del Observatorio de Salud de las Mujeres del Ministerio de Sanidad, y el “Análisis temporal de los asesinatos de mujeres por violencia de género en España a lo largo de 15 años (2003-2017)”, de la Delegación de Gobierno contra la violencia de género. Además, y con el objetivo de que los resultados de la investigación reviertan siempre en el desarrollo e implementación de políticas e intervenciones, cabe destacar la publicación del *policy brief* “Aprendizaje del impacto de la pandemia COVID-19 en los recursos de atención a la violencia de género”. Por último, es destacable también que investigadoras de este subprograma han asesorado al ISCIII en la discusión de las enmiendas presentadas por los grupos parlamentarios al Proyecto de Ley Orgánica de protección integral a la infancia y la adolescencia frente a la violencia.

El subprograma *Real World Data* ha publicado en 2021 diversos artículos colaborativos, entre ellos cabe destacar el artículo *Impact of COVID-19 on the health of the general and more vulnerable population and its determinants: health care and social survey-ESSOC, study protocol*, publicado en la revista *International Journal of Environmental Research and Public Health*. En relación a los proyectos de investigación, cabe destacar la finalización del proyecto IMPSEROCOVID19. Impacto y Seroprevalencia de la enfermedad COVID-19 y la realización del proyecto Pfizer Global Medical Grants. COVID-19 Competitive Grant Program ‘Seroprevalence and the socioeconomic and health impact of COVID-19 on general and vulnerable populations’ que se ha desarrollado entre enero y diciembre de 2021.

Por último, cabe destacar que durante este año se ha trabajado en la propuesta de dos nuevos subprogramas que entrarán en vigor el próximo año, y en los que estarán implicados todos los grupos del Programa: uno de ellos sobre “Desigualdades sociales en la Salud y comportamientos de las personas jóvenes” y otro sobre ‘Desigualdades en Salud y COVID-19’.

PROGRAMA 5

Epidemiología y prevención de salud ambiental y laboral



COORDINADORA:
Marieta Fernández Cabrera

El programa han continuado participando en **proyectos internacionales** (ORCHESTRA, HBM4EU), **liderando** muchos de ellos (Air-NB, ATHLETE, LIFECYCLE, HELIX-NAFLD, Traffic-related air pollution and birth weight, MOBILISE-D). Así, el Grupo de Tardon y Vioque han mantenido **colaboraciones en consorcios internacionales en cáncer** (ILCCO: pulmón y supervivencia según sexo, raza, IMC, y tabaco; SYNERGY: C. pulmón en pintores, PanGenEU: Enfermedad en vesícula biliar y c. páncreas; Stop Project; PREDIMED Plus), y el grupo de Sunyer **liderando actividades de advocacy en actividad física** como endpoint (European Medicines Agency, Food & Drug Administration), publicando trabajos de interés en ejercicio y desarrollo de asma (Russell, ERJ Open Res. 2021). En este sentido el grupo de Olea **ha participado en ensayos clínicos en ejercicio terapéutico** y cardiotoxicidad (ATOPE) o neurotoxicidad por quimioterapia (ATENTO). Destaca también la **financiación internacional de liderazgo a joven postdoctoral** (HDSA, Human Biology Project Grant) obtenida por el grupo de Martí-Puig. Los grupos han logrado financiación en proyectos estatales y convocatorias de recursos humanos, defendido varias tesis

doctorales y establecido **colaboraciones con la industria** (Grífols Foundation).

Entre los productos de transferencia resaltar la participación de varios grupos (Lopez-Espinosa y Sunyer) en la nueva Guía de calidad del aire (OMS), y en Guías de calidad del aire nacionales (Tardón-Asturias). Son varios los artículos publicados en esta línea: i) cambio climático y mortalidad (Lancet Planet Health. 2021; Royé. 2021; Urban, 2021); ii) contaminación del aire y morfología cerebral, demencia y Alzheimer Mortamais, Environ Int. 2021; Alemany, Environ Int. 2021; Pujol, Neuroimage. 2021; Lubczyńska, Environ Res. 2021).

Las colaboraciones del grupo de Martí-Puig en la **identificación de biomarcadores moleculares en enfermedades raras y complejas** con grupos CIBERESP (exposición ambiental, epigenética placentaria y aceleración de la edad), CIBERNED (estrategias diagnósticas en enfermedades priónicas y de expansión de tripletes) y CIBERER (en el análisis genómico) son del mayor interés.

También destacables las actividades transversales del grupo de Olea en **validación e implementación de biomarcadores de efecto y daño temprano**, pesticidas no-persistentes y pubertad y alteraciones hormonales en adolescentes, **salud de la mujer** (endometriosis), e **intervención en embarazadas** para reducir su exposición (intramural) así como la de su descendencia.

El grupo de Vioque ha continuado investigando **factores dietéticos, ambientales y sociales asociados a salud** materno-infantil, cardiometabólica y respiratoria salud mental, neurodesarrollo y obesidad. Destacar: 1) Exposición dietética a elementos tóxicos (arsénico) y esenciales en la infancia, 2) Factores dietéticos y estilos de vida y riesgo cardio-metabólico, 3) Café y supervivencia.

La pandemia COVID-19 (López-Espinosa) y su relación con factores ambientales y efectos en salud también han centrado algunos de los trabajos colaborativos.

En el marco del Subprograma INMA, destaca su participación en 32 proyectos colaborativos (19 nacionales, 16 internacionales, 1 CIBERESP-intramural) intra-CIBERESP (otros 16 grupos), inter-CIBERs (CIBEROBN, CIBERDEM, CIBERES, CIBERSAM). Se han publicado 47 artículos, organizado las 17ª Jornadas Científicas, realizado el **seguimiento 1.500 adolescentes** (14-16 años) e **iniciado nuevas líneas investigación**: i) **Salud en adolescencia** (pubertad, obesidad, cardiometabólica y respiratoria, sueño, salud mental; ii) nuevas exposiciones ambientales y sociales: exposoma (y función cognitivo-motora, presión arterial y obesidad), microbioma, desigualdad/exclusión social/pobreza, 5G.

PROGRAMA 6

Evaluación de servicios de salud



COORDINADOR:
Antonio Serrano Blanco

Durante el 2021 el programa 6 ha desarrollado los 2 subprogramas estratégicos “Carga sanitaria y social de la enfermedad” y “Eficiencia y equidad del sistema sanitario”, además de proyectos colaborativos con CIBERESP, CIBERSAM, CIBERES, REDETS, REDISSEC, FECEC y RedIAPP. A su vez sus investigadores lideran la plataforma CIBER BiblioPRO.



CARGA SANITARIA Y SOCIAL DE LA ENFERMEDAD

Continúa trabajando con la **Muestra Continua de Vidas Laborales** (MCVL) y la plataforma WORKs (www.upf.edu/cisal/workss), centrando en el análisis del retorno al trabajo después de un cáncer, mostrando que las personas trabajadoras asalariadas con una incapacidad temporal (IT) por cáncer tienen menos probabilidad de acumular días en empleo que aquellos sin IT. Durante el 2021 se han completado los análisis del impacto de las trayectorias de IT sobre las trayectorias laborales aplicando análisis de secuencias y análisis de clases latentes, se ha analizado la mortalidad prematura por causas específicas según tipo de trayectorias laborales y se ha continuado el proyecto “**Work after cancer. Return to work of a Catalanian working sample after a cancer diagnosis**”. También se ha colaborado con varios hospitales en el estudio de la afectación COVID a los profesionales sanitarios.

Otro estudio centrado en el COVID es **MINDCOVID Mental health Impact and Needs associated with COVID-19** (<https://mindcovid.org>), liderado por Jordi Alonso y participan 6 grupos CIBERESP y 7 CIBERSAM. Se ha realizado el análisis de la primera encuesta y se han publicado 5 artículos.



EFICIENCIA Y EQUIDAD DEL SISTEMA SANITARIO (EYESS)

Ha desarrollado la web <https://costesunitariosprisma.org/> donde se albergarán datos de costes unitarios y tarifas económicas relativas a los servicios sanitarios de acceso gratuito a todos los investigadores CIBER.

Como proyecto colaborativo, destacar el liderazgo del work package 1 (WP1) del proyecto **CIBERPOSTCOVID** en colaboración con grupos del Programa 1 y 7. Este proyecto, comisionado por el Ministerio de Sanidad y financiado con fondos CIBER, está dirigido por el Prof. Ferran Barbé (CIBERES). En WP1 participan los grupos 07, 09, 15 y 58. Su objetivo es identificar, mediante investigación cualitativa y síntesis de la evidencia, la definición del COVID persistente para desarrollar futuros análisis epidemiológicos, de carga y costes, así como factores biológicos.

Otros proyectos colaborativos son: 1) **La Medida del Bienestar Mental como Indicador para la Monitorización de la Salud de la Población (WEMWEBS)** participado entre grupos de CIBERESP y CIBERSAM; 2) **Mental-GPS. Promoting International Comparability of Mental Health Indicators in General Population Surveys**. CIBERESP 2021-23 (con colaboración entre grupos de CIBERESP y CIBERSAM); y 3) **Evaluación de la Adherencia a Antipsicóticos a Partir de Datos de la Práctica Clínica Real** liderado por Antonio Serrano y participado por el grupo de Victoria Serra.

Los grupos del programa han publicado más de 90 artículos (la mayoría Q1) para mejorar la atención en salud y facilitar la gestión clínica, organizativa, investigación o planificación de servicios. Jordi Alonso se ha posicionado entre los "highest cited researchers (Psychiatry/Psychology) 2021" (ranking WOS).

Durante el 2021 se han fusionado P6 y P7.

PROGRAMA 7

Epidemiología clínica



COORDINADOR:
José Ignacio Pijoan Zubizarreta

El programa cuenta con un subprograma estratégico, MAPAC, una línea de investigación de síntesis y una línea de desarrollo metodológico.



MAPAC (MEJORA DE LA ADECUACIÓN DE LA PRÁCTICA ASISTENCIAL Y CLÍNICA)

El subprograma se fundamenta en las comisiones MAPAC hospitalarias lideradas por investigadores del programa. Se ha creado en 2021 una red colaborativa de Comisiones MAPAC que incluye grupos de más de 15 hospitales del SNS. Se ha iniciado un programa de reuniones periódicas para valorar la situación de partida de cada centro y desarrollar protocolos de trabajo colaborativo que garanticen una homogeneidad de procedimientos y una comparabilidad de resultados. Se ha iniciado el trabajo con tres protocolos a desarrollar su trabajo de campo en 2022: evaluación de adecuación de la medicación en pacientes ingresados de más de 74 años, adecuación de la indicación del sondaje vesical en pacientes ingresados y evaluación de la petición de pruebas preoperatorias en cirugía programada. La coordinación de esta red es llevada por el grupo CIBERESP liderado por Xavier Bonfill y su grupo, con participación de otros tres grupos de este programa.

Se han publicado cinco artículos originales cooperativos en esta área. Se han generado más de veinte recomendaciones MAPAC por parte de los grupos MAPAC pertenecientes al programa. Dichas recomendaciones se incorporan progresivamente a Dianasalud (www.dianasalud.com). En 2021, Dianasalud incluye 5.838 recomendaciones, de las que 30 son de producción propia.

Se ha procedido a una labor de difusión científica a través de la publicación y diseminación del libro **“Tratamientos a prueba”** a personas clave del SNS y de instancias relacionadas con la generación, difusión y aplicación del conocimiento científico (gestores sanitarios y de la investigación, investigadores clínicos) así como a representantes de asociaciones de pacientes.

2

INVESTIGACIÓN DE SÍNTESIS

La línea de investigación de síntesis ha publicado en 2021 artículos en relación con el desarrollo metodológico en la realización de revisiones sistemáticas de estudios de pronóstico y está trabajando utilizando métodos mixtos en el área de la toma de decisiones conjuntas con los pacientes en el cribado del cáncer de próstata y la prevención del tromboembolismo en el embarazo, dentro de dos proyectos con financiación competitiva con liderazgo y participación de los grupos de Blanca Lumbreras, Javier Zamora y Xavier Bonfill. También se ha realizado un trabajo de adaptación al español de la herramienta PRESS (*Peer Review of Electronic Search Strategies*) y RIGHT-Adapt Checklist (*Reporting Guidelines under development for other study designs*).

Se han publicado 16 artículos adicionales cooperativos intra y/o inter-programa y/o interCIBER e iniciado la participación en proyectos cooperativos: intramural e iniciativas comisionadas como el proyecto sobre CIBERPOSTCOVID.

Uno de los proyectos cooperativos liderados por investigadores del Programa, ha generado una plataforma educativa online que ha formado y acreditado en buenas prácticas de uso de los catéteres vasculares centrales a más de 6.000 profesionales del SNS e identificado, en medio de una situación complicada por la pandemia, una reducción de las sepsis neonatales asociadas al uso de dichos catéteres de un 13% en las unidades neonatales participantes.

PROGRAMA TRANSVERSAL

Formación



COORDINADORA:
Beatriz Pérez Gómez

El Programa de Formación ha seguido manteniendo en 2021 las dos líneas de acción básicas de su programación: las acciones de movilidad, destinadas a facilitar el contacto y trabajo con otros grupos nacionales o internacionales; y las acciones de perfeccionamiento, orientadas a potenciar la calidad de los trabajos científicos y su difusión en foros de Salud Pública.

En 2021, se han mantenido las modalidades de **acciones de movilidad** creadas para impulsar la colaboración de los investigadores de CIBERESP entre sí y con otros grupos. Estas ayudas tienen carácter intramural, estando dirigidas a todo el personal investigador de CIBERESP. **A nivel nacional**, se han financiado 2 estancias breves entre grupos de CIBERESP. También se ha potenciado la **movilidad internacional** con la financiación de 5 estancias en total en esta anualidad, a través de estancias breves de máximo tres meses en centros de investigación internacionales que CIBERESP convoca anualmente y que permiten la obtención de la mención internacional, en el caso de estudiantes de doctorado, y promover el desarrollo profesional del personal investigador propio.

Dentro de las **acciones de perfeccionamiento**, en 2021 y debido a la incertidumbre por la situación epidemiológica derivada de la pandemia, no se ha podido celebrar el *Encuentro para la Excelencia de la Investigación en Salud Pública*, de carácter extramural, herramienta para potenciar la colaboración con otras áreas CIBER y promover la investigación de calidad en Salud Pública, y que anualmente venía organizando CIBERESP en la Escuela de Verano de Salud Pública en el Lazareto de Maó de Menorca.

Un año más, se ha continuado la colaboración de CIBERESP con la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) con la financiación de los **Premios a las 10 mejores comunicaciones** presentadas por personal investigador joven en la Reunión Científica Anual SEE, que se celebra junto con el Congreso de la Asociación Portuguesa de Epidemiología, Congreso Iberoamericano de Epidemiología y Salud Pública SESPAS/SEE. El galardón incluye un diploma y cubre el coste de la inscripción en la reunión del año siguiente. También, dentro la reunión de la SEE celebrado en septiembre de 2021, tuvo lugar la mesa espontánea de CIBERESP, que a través del *Premio a las mejores comunicaciones presentadas a la mesa CIBERESP*, financia la inscripción de las 7 mejores comunicaciones seleccionadas para su presentación.

Desde el Programa de Formación también se promueve que las actividades formativas o científicas que realicen otras entidades establezcan condiciones especiales para los miembros de CIBERESP, favoreciendo su participación en las mismas.



PLATAFORMAS

Bibliopro



BiblioPRO es un repositorio virtual de Resultados Percibidos por los Pacientes (PROs). Su misión es promover la medición de PROs incluyendo: **inclusión exhaustiva e información estandarizada de instrumentos en español** mediante revisiones sistemáticas; **evaluaciones científicas**; y **formación**.

El Comité Científico BiblioPRO incluye **17 investigadores** de **15 instituciones (CIBERESP, CIBERSAM, CIBERNED y REDISSEC)**.

Repositorio (2021):

- **Usuarios registrados:** 3.222 nuevos usuarios (acumulados=25.538), incremento del 20,1% respecto 2020.
- **Instrumentos:** 40 nuevos PROs (acumulados=2269 instrumentos); más 70 nuevos PROs en BiblioPRO internacional.
- **Visitas Web Anuales:** 51.000, incremento del 24,5% respecto 2020.
- **Sublicencias:** 409 (619 en 2020; acumulado=3.737 licencias). El número de licencias solicitadas es inferior al año anterior porque muchos estudios se paralizaron en 2020.
- **Revisión sistemática:** se ha desarrollado un **algoritmo de búsqueda** mediante PLN (procesamiento del lenguaje natural) con investigadores de la Universidad del País Vasco.

BiblioPRO International:

- Incluidos 70 instrumentos en la **web BiblioPRO International** (www.biblioprointernational.org) lanzada en septiembre de 2020.
- Nuevos acuerdos de distribución:
 - > Computer Vision Syndrome- Questionnaire (4 idiomas);
 - > Angioedema Hereditario-QoL para adultos (19 idiomas).

Plataforma EMPRO:

- Se están realizando 5 evaluaciones con la **plataforma online EMPRO** (<https://empro.imim.es>):
 - > **cardiopatía isquémica** (promotor: grupo 09 CIBERESP)
 - > **salud oral en adultos mayores** (promotor: Universidad de Chile)
 - > **salud vocal** (promotor: Universidad de Argentina)
 - > **calidad de vida en salud mental** (promotor: Grupo 11 CIBERSAM)
 - > instrumento DUKE para **soporte social** (promotor: Grupo 09 REDISSEC).

Investigación:

- Proyectos de **investigación competitiva**:
 - > “CEAD-Contextualizing Evidence for Action in Diabetes in low-resource Settings” (H2020 European Research Council 2018 Starting Grant (804761–CEAD). IP: LA Parker. Comité Asesor Científico.
 - > “SISAQOL-Setting International Standard in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life endpoints. (IMI-Project: 945052) IP: Andrew Bottomley. Comité Asesor Científico.

Actividades formativas y de soporte a la investigación:

- **Webinar internacional** “PROMs & PREMs in Practice: Clinical Care, Healthcare Management and Health Systems Evaluation”. 12/07/2021. Presentadores: Judy Baumhauer, José María Valderas y Tanja Stam; Moderadores: CC BiblioPRO. 230 inscripciones más 121 visualizaciones en YouTube.
- **Asesoría**:
 - > **IMPACT** (Convocatoria infraestructura de medicina de precisión asociada a la ciencia y tecnología). Coordinador: ISCIII.
 - > **Naveta**: plataforma de Telefarmacia con PROMs y PREMs. Coordinador: FARUPEIB (Farmacéuticos Unidades de Pacientes Externos Illes Balears), Premio Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2021.

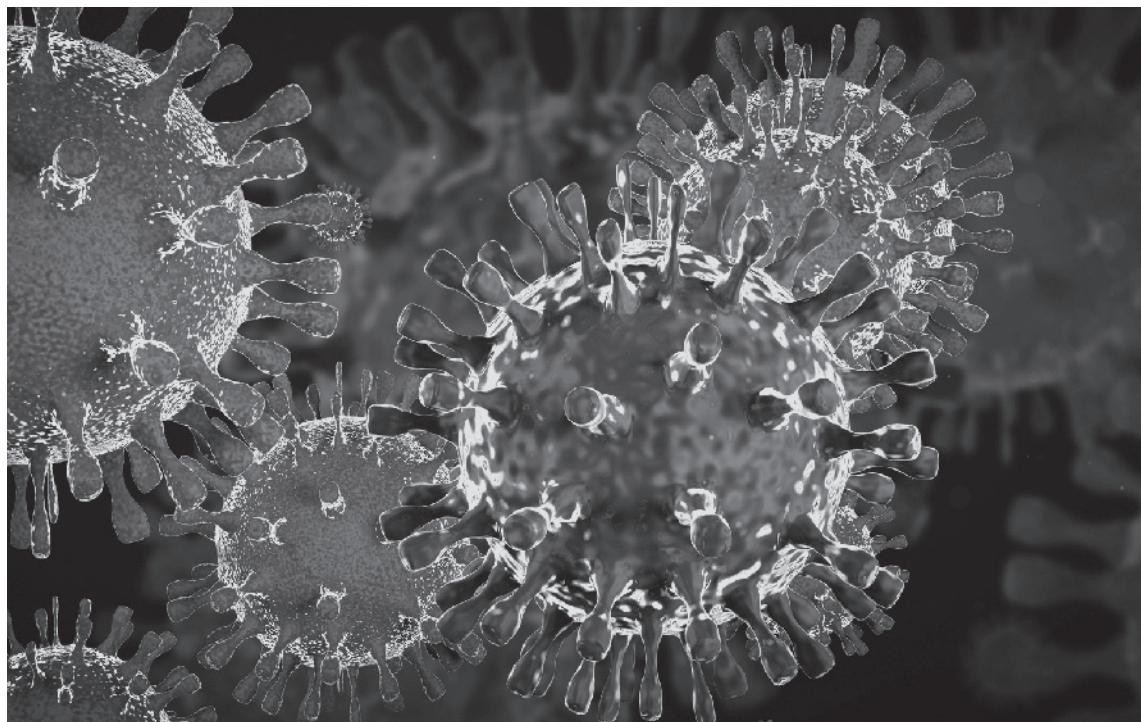
> **Implementación de la Historia Clínica Electrónica en Cataluña.** Coordinador: Departamento de Salud, Generalitat de Cataluña.

> Proyecto H2O (Health Outcomes Observatory). Coordinador: Universidad de Vienna.

- Colaboración con **Banco de Instrumentos de CIBERSAM:** gestión para la conexión entre webs y jornadas divulgativas coordinadas.

Publicaciones 2021:

- Mayoral K, et al. Smartphone App for monitoring Asthma in children and adolescents. *Qual Life Res* 2021; 30(11):3127-3144.
- Benazizi I, et al. Adaptation and psychometric validation of Diabetes Health Profile (DHP-18) in patients with type 2 diabetes in Quito, Ecuador: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2021; 19(1):189.
- Zamora V, et al. Mapping the Patient-Oriented Prostate Utility Scale From the Expanded Prostate Cancer Index Composite and the Short-Form Health Surveys. *Value Health*. 2021 Nov;24(11):1676-1685.

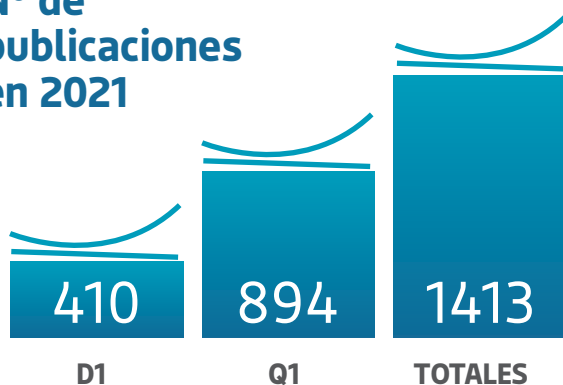


PRODUCCIÓN CIENTÍFICA



PUBLICACIONES

Nº de publicaciones en 2021

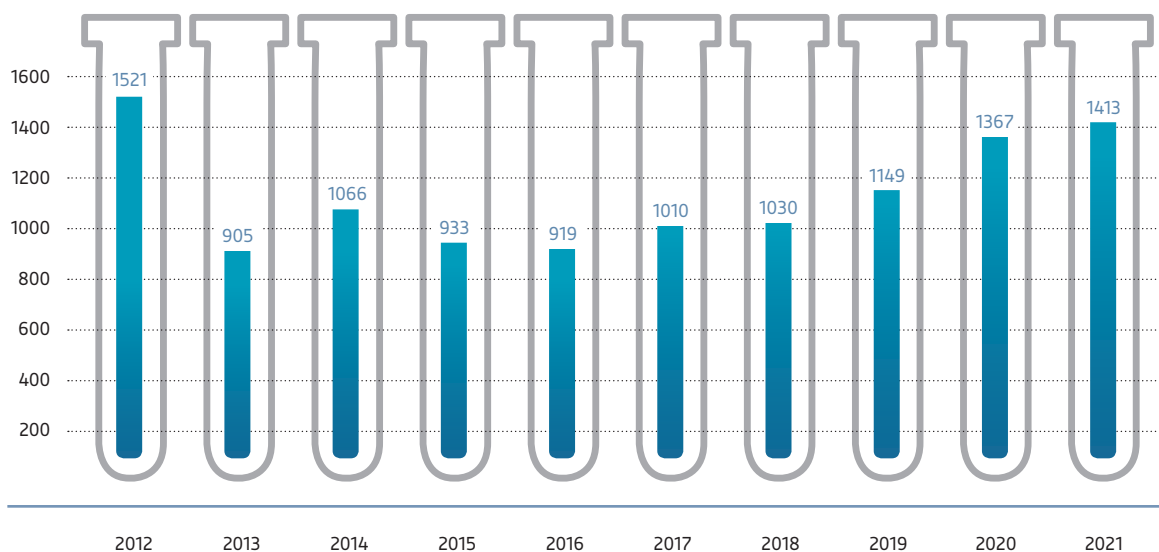


Colaboraciones



*Entre varias áreas temáticas

Evolución de las publicaciones



10 publicaciones más relevantes según factor de impacto

FI	Publicación
38,330	Lopez M.G., Chiner-Oms A., Garcia de Viedma D., Ruiz-Rodriguez P., Bracho M.A., Cancino-Munoz I. et al. The first wave of the COVID-19 epidemic in Spain was associated with early introductions and fast spread of a dominating genetic variant. <i>Nature Genetics</i> . 2021;53(10):1405-1414.
21,648	Arias-de la Torre J., Vilagut G., Ronaldson A., Serrano-Blanco A., Martin V., Peters M. et al. Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: a population-based study. <i>The Lancet Public Health</i> . 2021;6(10):e729-e738.
17,425	Politi J., Guerras J.-M., Donat M., Belza M.J., Ronda E., Barrio G. et al. Favorable impact in hepatitis C-related mortality following free access to direct-acting antivirals in Spain. <i>Hepatology</i> . 2021;.
14,919	Everson T.M., Vives-Usano M., Seyve E., Cardenas A., Lacasana M., Craig J.M. et al. Placental DNA methylation signatures of maternal smoking during pregnancy and potential impacts on fetal growth. <i>Nature Communications</i> . 2021;12(1).
11,799	Garcia-Esquinas E., Carrasco-Rios M., Ortola R., Sotos Prieto M., Perez-Gomez B., Gutierrez-Gonzalez E. et al. Selenium and impaired physical function in US and Spanish older adults. <i>Redox Biology</i> . 2021;38.
11,117	Lopez de Maturana E., Rodriguez J.A., Alonso L., Lao O., Molina-Montes E., Martin-Antoniano I.A. et al. A multilayered post-GWAS assessment on genetic susceptibility to pancreatic cancer. <i>Genome Medicine</i> . 2021;13(1).
10,588	Carrizosa C., Murcia M., Ballesteros V., Costa O., Manzano-Salgado C.B., Ibarluzea J. et al. Prenatal perfluoroalkyl substance exposure and neuropsychological development throughout childhood: The INMA Project. <i>Journal of Hazardous Materials</i> . 2021;416.
10,570	Perez-Martinez V., Marcos-Marcos J., Cerdan-Torregrosa A., Briones-Vozmediano E., Sanz-Barbero B., Davo-Blanes M. et al. Positive Masculinities and Gender-Based Violence Educational Interventions Among Young People: A Systematic Review. <i>Trauma, Violence, and Abuse</i> . 2021;.
9,621	Villanueva C.M., Espinosa A., Gracia-Lavedan E., Vlaanderen J., Vermeulen R., Molina A.J. et al. Exposure to widespread drinking water chemicals, blood inflammation markers, and colorectal cancer. <i>Environment International</i> . 2021;157.
9,621	Barrios-Rodriguez R., Perez-Carrascosa F.M., Gomez-Pena C., Mustieles V., Salcedo-Bellido I., Requena P. et al. Associations of accumulated selected persistent organic pollutants in adipose tissue with insulin sensitivity and risk of incident type-2 diabetes. <i>Environment International</i> . 2021;155.

Grupos CIBERESP, Publicaciones 2021

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Alemaný Vilches, M ^a Eulalia	26	16	5	Instituto Catalan de Oncología	Barcelona
▶	Alonso Caballero, Jordi	42	30	11	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
▶	Belza Egozcue, María José	44	23	5	Instituto de Salud Carlos III	Madrid
▶	Bonfill Cosp, Xavier	82	47	25	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
▶	Borrell Thio, Carme	44	15	3	Agencia de Salud Pública de Barcelona	Barcelona
▶	Bueno Cavanillas, Aurora	74	54	21	Universidad de Granada	Granada
▶	Calderón Sandubete, Enrique	10	7	4	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla	Sevilla
▶	Casabona Barbara, Jordi	29	15	6	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol	Barcelona
▶	Castilla Catalán, Jesús	76	56	26	Instituto de Salud Pública de Navarra	Navarra
▶	Chirlaque López, M ^a Dolores	81	66	28	Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)	Murcia
▶	Daponte Codina, Antonio	20	12	5	Escuela Andaluza de Salud Pública	Granada
▶	Delgado Rodríguez, Miguel	67	49	12	Universidad de Jaén	Jaen
▶	Domínguez García, Ángela	35	13	4	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Echevarría Mayo, Juan Emilio	26	15	7	Instituto de Salud Carlos III	Madrid
▶	Emparanza Knörr, José Ignacio	5	1	1	Asociación Instituto Biodonostia	Guipuzcoa
▶	Ferreira González, Ignacio	28	11	6	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Figueiras Guzmán, Adolfo	74	42	13	Universidad de Santiago de Compostela	Coruña, A
▶	Figuerola Borrás, Jordi	28	20	15	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Sevilla
▶	Galán Montemayor, Juan Carlos	43	25	15	Servicio Madrileño de Salud	Madrid

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	García Benavides, Fernando	28	9	3	Universidad Pompeu Fabra	Barcelona
▶	Gómez de la Cámara, Agustín	16	10	4	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Ibarluzea Maurologoitia, Jesús	73	65	33	Asociación Instituto Biodonostia	Guipuzcoa
▶	Larrauri Cámara, Amparo	29	16	13	Instituto de Salud Carlos III	Madrid
▶	López Espinosa, María José	48	38	27	Fundación para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO)	Valencia
▶	López Medina, María José	33	11	5	Agencia de Salud Pública de Barcelona	Barcelona
▶	Lumbreras Lacarra, Blanca	26	12	2	Universidad Miguel Hernández	Alicante
▶	Martí Puig, Eulalia	8	7	5	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Menéndez Santos, Clara	39	27	18	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
▶	Morales Suárez-Varela, María Manuela	24	15	3	Universidad de Valencia	Valencia
▶	Moreno Aguado, Víctor	38	28	12	Instituto Catalan de Oncología	Barcelona
▶	Moya Simarro, Andrés	69	47	24	Universidad de Valencia	Valencia
▶	Muñoz Almagro, María Carmen	102	53	32	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu	Barcelona
▶	Olea Serrano, Nicolás	48	43	27	Fundación para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental (FIBAO)	Granada
▶	Pollán Santamaría, Marina	48	34	13	Instituto de Salud Carlos III	Madrid
▶	Porta Serra, Miquel	24	18	9	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
▶	Rius Gibert, Cristina	29	17	7	Agencia de Salud Pública de Barcelona	Barcelona
▶	Rodríguez Artalejo, Fernando	55	47	20	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
▶	Ruiz Pérez, Isabel	30	19	6	Escuela Andaluza de Salud Pública	Granada
▶	Sáez Zafra, Marc	30	17	7	Universidad de Gerona	Girona
▶	Sánchez Pérez, Maria José	72	55	22	Escuela Andaluza de Salud Pública	Granada
▶	Schröder, Helmut	38	26	11	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
▶	Serra Sutton, Victoria	20	10	4	Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)	Barcelona

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
►	Serrano Blanco, Antonio	15	12	6	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu	Barcelona
►	Sunyer Deu, Jordi	108	86	61	Fundación Privada Instituto de Salud Global Barcelona (ISGlobal)	Barcelona
►	Tardón García, Adonina	68	51	18	Universidad de Oviedo	Asturias
►	Villanueva Belmonte, Cristina	125	103	72	Fundación Privada Instituto de Salud Global Barcelona (ISGlobal)	Barcelona
►	Vioque López, Jesús	49	34	14	Universidad Miguel Hernández	Alicante
►	Zamora Romero, Javier	71	38	17	Servicio Madrileño de Salud	Madrid





CIBERFES

Fragilidad y
Envejecimiento
Saludable



Presentación del director científico

Leocadio Rodríguez-Mañas

El año 2021 la actividad de CIBERFES ha venido matizada, como tantas otras cosas, por la pandemia del COVID, destacando la cantidad de publicaciones y la participación en Proyectos de investigación nacionales e internacionales relacionados con la pandemia, sus factores y biomarcadores específicos en la población anciana (la función como factor pronóstico) o el papel de la vitamina D en su tratamiento habiendo aportado evidencia experimental (la única disponible a fecha de hoy) sobre su utilidad en pacientes hospitalizados con COVID. En este mismo sentido nuestra área está implicada en el proyecto CIBER para contribuir a la definición del síndrome post-COVID.

Dentro del núcleo de interés de investigación de CIBERFES se ha seguido publicando en mecanismos que explican y condicionan la fragilidad, con una especial mención al papel de la mitocondria y su colapso, de los radicales libres y la autofagia, ejemplificados en el Premio concedido a José Antonio Enríquez, del CNIC, por su artículo sobre mecanismos que contribuyen al mantenimiento de la homeostasis mitocondrial cardíaca. Desde el punto de vista clínica, caben destacar hallazgos en sarcopenia, osteoporosis, y nutrición, aportando evidencias que sugieren la existencia de diferentes fenotipos clínicos de fragilidad (con/sin sarcopenia; con/sin discapacidad), los estudios sobre cronodisrupción asociada al envejecimiento y su papel en el deterioro funcional, así como la revisión liderada por Mikel Izquierdo (Universidad de Navarra) sobre actividad física en personas mayores.

Desde el punto de vista orgánico cabe destacar la renovación completada del Consejo Científico Externo con la incorporación de Alan Sinclair (King's College) y ha continuado la renovación de varios de los IP de grupos. Esperamos poder proceder a la sustitución de uno de los grupos, que abandonó CIBERFES el año 2019, durante el próximo año.

Durante 2021, gracias a un pequeño incremento en la dotación presupuestaria, hemos podido hacer la primera convocatoria de proyectos intramurales colaborativos. En este sentido se han seguido reforzando las colaboraciones con otras áreas CIBER, mientras que se consolidaban colaboraciones con grupos punteros, ya citadas en la memoria del año pasado. Se sigue colaborando con el programa de envejecimiento de la OMS mediante el Clinical Consortium of Healthy Aging-CCHA, en la generación de documentos sobre el manejo del COVID en la población anciana y en el abordaje de estos pacientes cuando están institucionalizados. Tres grupos CIBERFES (IPs: L Rodríguez Mañas, FJ García García y JA Serra) liderarán y participarán junto a un grupo de CIBERESP (IP: F. Rodríguez Artalejo) en la validación de distintos aspectos del programa ICOPE de la OMS.

En 2021, hemos participado y liderado convocatorias europeas. Destaca la continuación del proyecto H2020 DIABFRAIL-LATAM, coordinado por CIBERFES y donde participan 4 grupos de nuestro CIBER y el estudio piloto para validación de la plataforma tecnológica POSITIVE, en el que participan dos grupos CIBERFES y el proyecto CAREPATH.

Finalmente, respecto a las relaciones institucionales con organismos de investigación y de política sanitaria internacionales, cabe destacar los contactos establecidos con nuestra colaboración en la iniciativa “Década del Envejecimiento Saludable” de Naciones Unidas liderada por la OMS

PROGRAMAS

FES

PROGRAMA 1

Mecanismos básicos, clínicos y ambientales asociados al desarrollo de la fragilidad. Impacto en los sistemas asistenciales



COORDINADOR:
José Viña Ribes

El programa 1 reúne un grupo de laboratorios y centros de investigación clínica basados en el análisis de grandes problemas gerontológicos que afectan al envejecimiento saludable y a la fragilidad. Nos reunimos para el estudio de grandes divisiones: la división de metabolismo y la división de intervención. Dentro de la división de metabolismo se distinguen grupos que trabajan en mitocondrias (Enríquez A., Viña J), grupos que trabajan en neurociencia y también en mitocondrias (Bolaños, J) y grupos especializados en metabolismo óseo (Muñoz M). De igual forma se distinguen grupos de intervención, entre los que destaca la Dra. Arévalo y la Dra. Andrés-Lacueva con su trabajo en nutrición. En cuanto al ejercicio como intervención, destacan el tra-

bajo de los grupos como Ignacio Ara, Mikel Izquierdo y José Viña. Hay un grupo específico de análisis del sueño y sus intervenciones, encabezado por María Ángeles Rol. Y, finalmente varios grupos que trabajan en suplementos como el de Germaine Escámez, en melatonina.

El grupo de Ander Matheu ha identificado y validado, en colaboración con otros 3 grupos CIBERfes, un patrón molecular asociado a la fragilidad. Además, con el grupo de Valencia han retomado la actividad del Grupo Español de Investigación en Centenarios.

El grupo de Juan P. Bolaños ha identificado nuevos mecanismos reguladores de: ROS mitocondriales. Se publicó un número especial de la revista *Neurochemical Research* en honor a la trayectoria científica del Dr. Bolaños (<https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-020-03184-y>).

Destacar el trabajo de colaboración entre las investigadoras Rol A., y Moreno M., tanto en publicaciones como en el proyectos intramural: "Preventing chronodisruption by inadequate light exposure though ambulatory circadian monitoring in frailty people. CHRONOFRAIL". La investigadora M^a Ángeles Arévalo y cols. ha descrito que la dieta alta en grasa induce ansiedad, alteraciones en la microbiota intestinal y neuroinflamación, en ratones de tipo salvaje y TgAPP, y ha elaborado "Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy". El investigador Enríquez A., ha recibido el premio: Constantes y Vitales, a la mejor publicación biomédica del año por: "A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart", y ha colaborado intraCIBERFES con el grupo de Valencia en detección de fragilidad y sarcopenia en modelos animales. El grupo de Ignacio Ara, ha trabajado en el proyecto: "Identificación y validación de Biomarcadores de fragilidad". Mikel Izquierdo ha colaborado en la elaboración de "International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines." publicado en *Journal of Nutrition and Healthy Aging*. El grupo de la Dra. Escames ha iniciado dos proyectos de investigación nuevos además de continuar con los existentes. Además, han finalizado el ensayo clínico MELCOVID (2020-001808-42; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001808-42/results>).

El grupo de José Viña, ha identificado modificaciones moleculares (Glucosa 6P deshidrogenasa) y suplementos (glucosamina) que sirven para retrasar la fragilidad y su transición a la dependencia. Finalmente, el grupo de Manuel Muñoz ha publicado estudios dirigidos a desarrollar herramientas diagnósticas de imagen no invasivas que permitan identificar la fragilidad ósea en pacientes con varias endocrinopatías.

PROGRAMA 2

Abordaje de la fragilidad. Detección, cribado, diagnóstico y tratamiento. Modelos asistenciales



COORDINADOR:
Xavier Nogués Solan

La investigación clínica traslacional en fragilidad del programa del CIBERFES, al estar integrado eminentemente por clínicos, se ha visto de nuevo afectada por la necesidad asistencial al ser los pacientes frágiles los más vulnerables por la COVID. Sin embargo, destacamos esta gran actividad del programa en diversos campos:

El Grupo de Granada de Manuel Muñoz, ha publicado relevantes estudios sobre herramientas diagnósticas de imagen no invasivas (Trabecular Bone Score y 3D Shaper) que permiten identificar la fragilidad ósea en pacientes con diabetes tipo 2 (*Diabetes & Metabolism*, 2021) y otros desórdenes endocrinos. (*J Clin Med* 2021).

El grupo de Albacete de Pedro Abizanda ha participado en la elaboración del "Documento de Consenso sobre la prevención de la fragilidad en la persona mayor" del Ministerio de Sanidad, que será la base para la prevención y atención a la fragilidad en todo el territorio español. Ha participado en la elaboración de "Recomendaciones para el abordaje de la Fragilidad en situación de

crisis sanitaria generada por la COVID-19", y continúa con el proyecto europeo H2020 CAREPATH para monitorizar y tratar la fragilidad y la multimorbilidad en personas mayores con deterioro cognitivo leve en el domicilio.

El grupo de Madrid de José Antonio Serra, ha publicado durante el año 2021 más de 20 artículos en revistas indexadas de impacto sobre fragilidad, varios de ellos resultado de colaboración inter o intra-ciber.

El grupo de San Sebastián, de Ander Matheu, ha seguido en la validación de un patrón molecular asociado a fragilidad ya patentado. En colaboración con otros 3 grupos adicionales del CIBERfes han obtenido un proyecto de la Convocatoria intramural Alberto Salgado y Jaime Miquel y un proyecto del Gobierno Vasco.

El grupo de Navarra de Mikel Izquierdo, ha publicado nuevos resultados relevantes relacionados con la fragilidad y el ejercicio, sobretodo en referencia a pacientes con EPOC, pacientes hospitalizados y con cáncer. Ha publicado una guía internacional de recomendaciones para el ejercicio en personas mayores International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines y una revisión en The Lancet Healthy Longevity.

El grupo de Barcelona de Francesc X. Nogués, ha demostrado la importancia de la vitamina D para evitar la hospitalización en UCI y disminuir la mortalidad en los pacientes frágiles afectados de COVID 19. Ha reiniciado los cursos de microindentación para extender la técnica de medición de calidad ósea.

El grupo de Teresa Moreno ha publicado diversos resultados sobre disminución de caídas en mayores a través del ensayo clínico multicéntrico OTAGO (financiado por el FIS) y del Programa de Centros Comprometidos con la Excelencia en Cuidados.

El grupo de Feliciano Priego se ha centrado en la evaluación del metabolismo de la vitamina D en diferentes escenarios. Así, en mujeres premenopáusicas se ha evaluado la influencia de factores externos sobre los niveles de los principales metabolitos [Mena-Bravo et al., The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2021, 211, 105884, Toribio et al., Nutrients, 2021, 13, 3747].

PROGRAMA 3

Formación



COORDINADOR:
Pedro Abizanda Soler

Durante 2021 se reinició la actividad formativa en CIBERFES que había estado detenida en 2020 por la pandemia. Los principales logros fueron la realización de dos reuniones de formación plenarias, que se han denominado “Seminarios Francisco Guillén Llera”. Desde CIBERFES hemos planificado la realización de 2 a 3 seminarios anuales, en metodología presencial o telemática, metodología que permite no solo la difusión de las investigaciones realizadas por los diferentes grupos sino también la identificación de sinergias para futuras colaboraciones.

En la primera, celebrada el día 25 de mayo en modalidad webinar, se presentaron las actividades científicas realizadas durante la pandemia en relación con el COVID-19 y la fragilidad. El evento fue moderado por los Profesores Pedro Abizanda Soler, Coordinador de formación de CIBERFES, y Leocadio Rodríguez Mañas, Director de CIBERFES, y contó con la asistencia de más de 30 nodos on-line. Se presentaron 6 trabajos originales de los grupos de los Drs. Darío Acuña, José Viña, Ignacio Ara, Pedro Abizanda, José Antonio Serra y Leocadio Rodríguez-Mañas. En concreto se abordaron aspectos relacionados con la melatonina en pacientes con COVID-19, el transcriptoma ACE-2 y COVID-19, el uso de inhibidores de renina-angiotensina-aldosterona y COVID-19, así

como las repercusiones del confinamiento en el ámbito comunitario, hospitalario y residencial en personas mayores sobre la fragilidad y la función.

La acogida a este nuevo formato fue excelente, por lo que se está valorando la posibilidad de su apertura a sociedades científicas que realicen investigación en fragilidad y envejecimiento saludable, así como a otros CIBER interesados en este campo. Se comunicaron los resúmenes de las ponencias a través de los canales habituales de CIBER.

El segundo "Seminario Francisco Guillén Llera" acogió un formato presencial, y tuvo lugar en Madrid el día 15 de noviembre de 2021. La moderación corrió a cargo de Leocadio Rodríguez Mañas y José Viña Ribes, y en él se presentaron los principales trabajos de investigación clínica y básica desarrollados por todos los grupos de CIBERFES durante 2021. La asistencia fue superior a 40 personas. El Seminario comenzó con la presentación magistral de Plácido Navas, que versó sobre aspectos del CYB5R3/Coenzima Q como protector del envejecimiento saludable. A continuación se abordaron aspectos clínicos relacionados con la prevalencia de fragilidad en medio residencial, el cribado de la fragilidad en Atención Primaria, fenotipos de fragilidad, modelos, intervenciones y cuidados de salud en la fragilidad y aspectos sobre la respuesta funcional y biológica de la fragilidad a programas de ejercicio en ámbito comunitario y hospitalario. También se abordaron aspectos básicos sobre la función mitocondrial y desincronización de los genes reloj, microbiota intestinal y metaboloma en fragilidad, hábitos alimentarios para un envejecimiento cerebral saludable, modelos mitocondriales de envejecimiento y fragilidad, Influencia del envejecimiento y la disminución de las hormonas sobre la capacidad fagocítica de la glía, aspectos del ritmo circadiano sobre la fragilidad, estudios moleculares en centenarios, aspectos fisiopatológicos del Alzheimer, y la relación entre metabolismo mineral óseo y el envejecimiento. Se está preparando la próxima reunión presencial para marzo-abril 2022.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

FES

PUBLICACIONES

Nº de publicaciones en 2021



Colaboraciones

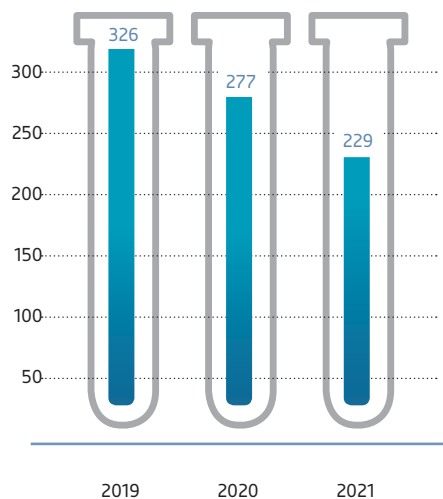
CIBERFES

CIBER*



*Entre varias áreas temáticas

Evolución de las publicaciones



10 publicaciones más relevantes según factor de impacto

FI	Publicación
56,272	Association of Tramadol vs Codeine Prescription Dispensation with Mortality and Other Adverse Clinical Outcomes
47,728	Muscle repair after physiological damage relies on nuclear migration for cellular reconstruction
27,287	Astrocyte-neuron metabolic cooperation shapes brain activity
24,094	Subclinical Atherosclerosis and Brain Metabolism in Middle-Aged Individuals: The PESA Study
21,566	Cerebral amyloid- α load is associated with neurodegeneration and gliosis: Mediation by p-tau and interactions with risk factors early in the Alzheimer's continuum
21,566	The serum metabolome mediates the concert of diet, exercise, and neurogenesis, determining the risk for cognitive decline and dementia
18,302	Longitudinal Associations of Blood Phosphorylated Tau181 and Neurofilament Light Chain with Neurodegeneration in Alzheimer Disease
17,659	Effects of a Mindfulness-Based Intervention versus Health Self-Management on Subclinical Anxiety in Older Adults with Subjective Cognitive Decline: The SCD-Well Randomized Superiority Trial
17,425	A Mammalian Target of Rapamycin-Perilipin 3 (mTORC1-Plin3) Pathway is essential to Activate Lipophagy and Protects Against Hepatosteatosis
16,016	Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition) ¹

Grupos CIBERFES, Publicaciones 2021

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
►	Abizanda Soler, Pedro	8	6	5	Servicio de Salud de Castilla La Mancha	Albacete
►	Andrés Lacueva, María Cristina	8	10	5	Universidad de Barcelona	Barcelona
►	Ara Royo, Ignacio	29	24	11	Universidad de Castilla la Mancha	Toledo
►	Arévalo Arévalo, María Angeles	6	5	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
►	Bolaños Hernández, Juan Pedro	7	7	6	Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la salud de Castilla y León	Salamanca
►	Enríquez Domínguez, José Antonio	5	3	2	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares	Madrid
►	Escames Rosa, Germaine	1	0	0	Fundación para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental (FIBAO)	Granada
►	García García, Francisco José	15	8	4	Fundación del Hospital Nacional de Paraplégicos	Toledo
►	Grau Rivera, Oriol	22	15	8	Fundación Barcelonabeta Brain Research Center	Barcelona
►	Izquierdo Redin, Mikel	33	15	5	Universidad Pública de Navarra	Navarra
►	Matheu Fernández, Ander	9	8	4	Asociación Instituto Biodonostia	Guipuzcoa
►	Moreno Casbas, Teresa	15	9	6	Instituto de Salud Carlos III	Madrid
►	Muñoz Torres, Manuel	6	6	0	Fundación para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental (FIBAO)	Granada
►	Nogués Solan, Francesc Xavier	10	8	2	Cons. Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
►	Priego Capote, Feliciano	8	6	1	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (FIBICO)	Cordoba
►	Rodríguez Mañas, Leocadio	16	11	5	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Rol de Lama, María Ángeles	6	5	2	Universidad de Murcia	Murcia
►	Serra Rexach, José Antonio	22	12	4	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Viña Ribes, José	25	18	5	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA)	Valencia



A microscopic image of neurons, showing cell bodies and long, thin axons. The image is overlaid with a semi-transparent grid pattern. The text "CIBERNED" is written vertically in white, bold, sans-serif font on the left side. The text "Enfermedades Neurodegenerativas" is written horizontally in white, sans-serif font at the bottom left. The page number "211" is at the bottom right.

CIBERNED

Enfermedades
Neurodegenerativas



Presentación del director científico

Adolfo López de Munain Arregui

Estimados colegas

Os decía al final de mi carta introductoria a la Memoria del año pasado, que seguramente 2021 sería mejor que el terrible 2020. A la hora de hacer balance, como casi siempre, el año 2021, ha tenido luces y sombras. A pesar de la vacuna contra el COVID, que estuvo disponible desde principios de año, hemos terminado el año en plena sexta ola epidémica, aunque con un menor coste en vidas y un menor impacto social. Mientras escribo estas líneas, el país está tratando de recuperar el pulso, mientras asistimos a un conflicto bélico cercano, tan anacrónico, injusto y absurdo, como peligroso, con graves consecuencias, en primer lugar, para los ucranianos que lo sufren directamente, y de rebote para toda Europa, con imágenes que creíamos desterradas. Parece por tanto que en 2022 seguiremos abonados a nuevas incertidumbres que, por su impacto social y sobre todo económico, planearán sin duda sobre la actividad científica del país en los próximos meses. Esperemos que impere la cordura y se alcance lo antes posible una paz justa y duradera.

Como institución, CIBERNED cierra 2021 tras completar como entidad independiente una fecunda trayectoria de más de 15 años y manteniéndose en la vanguardia de los centros de Biomedicina españoles tanto por producción científica como por otras actividades como podréis comprobar en las páginas de esta memoria.

A pesar de la mejora de la situación epidémica, no pudimos tampoco en 2021 celebrar el evento de Salamanca 2020, cuya celebración ha quedado definitivamente fijada para el mes de junio de 2022. Gracias al esfuerzo de la Fundación CIEN personalizada en Mari Ángeles Pérez y de Miguel Medina, el programa original se ha mantenido prácticamente

incólume y esperamos que sea un éxito científico y también un hito en la visibilización de la actividad de CIBERNED en la sociedad. A la espera de vernos allí las caras, -aún enmascaradas, me temo-, por primera vez en casi tres años, hemos seguido con las sesiones telemáticas de CIBERNED con una asistencia notable.

Como sabéis desde el 1 de enero estamos en CIBER compartiendo destino, proyectos e ilusiones con otras 13 áreas temáticas. Nuestra entrada coincidió con el inesperado fallecimiento del Gerente de CIBER, D. Manuel Sánchez Delgado lo que supuso un shock emocional para todos. Desde esa fecha Margarita Blazquez se ha incorporado como Gerente al CIBER y estamos comenzando a adecuar con ella nuestras estructuras y formas de hacer, a las vigentes en CIBER. Como muchos de vosotros, esperamos con una mezcla de inquietud y esperanza la aprobación de la nueva Ley de la Ciencia que nos ayude a resolver las complejas situaciones creadas como consecuencia de la aplicación de la reforma laboral, a un ámbito, que en la modesta opinión del que escribe, debería regularse de otra forma, más adecuada a lo que es la actividad de un centro de investigación.

En relación a uno de los objetivos trazados al aceptar la Dirección Científica de CIBERNED, que era el impulsar la transferencia de conocimiento a la empresa, me he encontrado con la agradable sorpresa de que existe en CIBER un equipo muy bregado en estas tareas capitaneado por Luzma García al que os animo a contactar ante cualquier duda que podáis tener en estos temas. En breve este equipo tomara contacto con cada uno de los grupos para conocer sus necesidades al respecto e impulsar esta importante faceta.

Este año es también año de despedidas y bienvenidas. Despedimos como IPs responsables de grupo, que no como investigadores, a Jesús Ávila, Eduardo Tolosa y Lupe Mengód, los 3 con trayectorias ejemplares y cuyo trabajo ha sido fundamental para hacer crecer a CIBERNED Saludamos igualmente la llegada de María Llorens y Fina Martí como investigadores responsables de estos grupos. En los próximos meses se producirán otros relevos y os animo a que preparéis con mimo estos procesos siempre complejos para asegurar la competitividad de CIBERNED. Entretanto y a pesar de todo tratad de mantener vuestro buen hacer con el mismo espíritu de resiliencia con el que abordar las incertidumbres asociadas del oficio de investigador en España. ¡Ánimo y nos vemos en Salamanca!

PROGRAMAS

PROGRAMA 1

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas



COORDINADORES:
Alberto Lleó y Eva Carro

Durante el año 2021 se ha llevado a cabo una importante labor científica en este programa centrada en mejorar el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Para ello se han realizado varios proyectos multicéntricos focalizados en la necesidad de conseguir biomarcadores que permitan diagnosticar la enfermedad en etapas tempranas lo que permitirían una mayor probabilidad de éxito de las estrategias terapéuticas en investigación. En 2021 se han publicado diversos trabajos sobre biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer con especial interés en el uso de fluidos biológicos menos invasivos como la sangre o la saliva. Entre ellos, caben destacar estudios que muestran el valor de neurofilamentos o tau fosforilado en personas con

Alzheimer y en personas con síndrome de Down. La importancia del diagnóstico precoz como gran reto de la investigación en Alzheimer fue también puesto de relieve en el VIII CIIEN/ Congreso Internacional en Innovación e Investigación en Enfermedades Neurodegenerativa presidido por la Reina Doña Sofía.

En 2021 también se ha dedicado un especial esfuerzo a investigar las bases fisiológicas y mecanismos moleculares que contribuyen al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer con el fin de identificar nuevas dianas terapéuticas. Entre ellos se han publicado trabajos focalizados en los procesos de neuroinflamación, incluyendo activación glial o expresión de TREM2 o nuevas formas patológicas de tau en la enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, cabe destacar el trabajo publicado sobre la capacidad de neurogénesis y la presencia de células madre en el cerebro adulto, así como su impacto en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

También señalar que Adolfo López de Munain, director científico de Ciberned y Miguel Calero participaron el pasado mes de febrero en el foro digital “Reforzar la investigación en Alzheimer en tiempos de COVID-19”, organizado por Sigma Dos en colaboración con El Mundo y en la que también participo Raquel Yotti, actual Secretaria General de Investigación. En él se debatió la repercusión que la situación actual de la pandemia está teniendo sobre una población tan especialmente vulnerable como son los enfermos de Alzheimer.

En junio tuvo lugar la Mesa Redonda “Controversias científicas en torno al Aducanumab” con la participación de Alberto Lleó, Mercé Boada, Jordi Alom y Miguel Medina, en la que se debatió sobre los ensayos llevados a cabo por sus respectivos grupos de investigación sobre los efectos del Aducanumab en la enfermedad de Alzheimer, así como las expectativas futuras. Además de esta mesa redonda se han celebrado seminarios periódicos por investigadores jóvenes que han tenido gran afluencia.

En resumen, el programa ha obtenido resultados destacados tanto es la vertiente traslacional como clínica, con descubrimientos con gran potencial de aplicación clínica.

PROGRAMA 2

Enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores neurodegenerativos



COORDINADORES:
José Javier Lucas
y José Ángel Obeso

Los resultados e hitos más relevantes del programa durante 2021 se han traducido en publicaciones de alto impacto y patentes, y en la participación y promoción de ensayos clínicos.

En cuanto a mecanismos moleculares y celulares implicados en neurodegeneración y regeneración, un estudio realizado en ratones ha demostrado que la inflamación sistémica es capaz de preparar transitoriamente a las células madre del cerebro para su activación. Una vez la inflamación cede, y en ausencia de daño local, estas células vuelven a su estado quiescente (Belenguer et al. *Cell Stem Cell* 2021, 28:285-299.e9). Otro estudio ha evidenciado un importante papel del receptor D2 en las neuronas de la estructura cerebral denominada hipocampo. Se trata de un receptor de dopamina, uno de los principales neurotransmisores cerebrales y cuyo déficit juega un papel importante en la enfermedad de Parkinson. El estudio demuestra que este receptor modula los cambios sinápticos responsables de la adquisición y la consolidación de la memoria (Espadas et al. *Cereb Cortex* 2021, 31:2187-2204). Otro estudio ha identificado una proteína clave en el desarrollo de la hidrocefalia. Concretamente, de la

ventriculomegalia, patología en la que los ventrículos de los hemisferios cerebrales presentan un agrandamiento anormal, que es característico de enfermedades psiquiátricas, neurológicas y neurodegenerativas. El estudio indica que la proteína Kidins220 es necesaria para mantener los niveles de la proteína acuaporina-4 (AQP4), principal canal de agua cerebral y clave para evitar la acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo (Del Puerto et al. *Mol Psychiatry* 2021, 26:6411-26)

En cuanto a la enfermedad de Huntington, se han descrito dos nuevos mecanismos patogénicos que pueden dar lugar a sendas estrategias terapéuticas. Por un lado, se ha visto un aumento no-civo de lamina-B1 (LMNB1), una de las proteínas que forman la lámina nuclear. La lámina nuclear es una malla filamentosa en la cara interior de los núcleos de las células que les da estabilidad mecánica y participa en distintos procesos fisiológicos. La investigación demostró que la normalización farmacológica de los niveles de LMNB1 mejora los síntomas cognitivos en un modelo animal de la enfermedad de Huntington (Alcalá-Vida et al. *EMBO Mol Med.* 2021 13:e12105). Por otro lado, se ha visto un déficit en la producción de la proteína ThTr2 codificada por el gen SL-C19A3. La proteína ThTr2 transporta la vitamina B1 (también conocida como tiamina) al interior de las células y, especialmente, en la barrera hematoencefálica. A resultas de ello, los pacientes con Huntington presentan un déficit de tiamina en cerebro y en líquido cefalorraquídeo. La deficiencia cerebral de tiamina se sabe que causa diversos síndromes, algunos de ellos similares al Huntington y que responden bien a altas dosis de tiamina para compensar su escaso transporte y de la vitamina B7 (biotina), porque ésta aumenta la producción de ThTr2. El estudio también demostró un efecto beneficioso de la terapia combinada de tiamina y biotina a altas dosis en modelos animales de la enfermedad de Huntington (Picó et al. *Sci Transl Med.* 2021 13:eabe7104) y ha dado lugar a un ensayo clínico denominado HUNTIAM

PROGRAMA 3

Esclerosis lateral amiotrófica y otros trastornos neuromusculares



COORDINADORES:
Rafael Fernández Chacón
y Carmen Paradas

Durante el año 2021 el grupo de Abraham Acevedo, en colaboración con la Universidad de Londres (UCL), ha desarrollado los primeros modelos completamente humanizados en ratón de genes asociados a ELA, con los que ya están trabajando grupos diversos en academia y en la industria (Devoy et al, *iScience* 2021).

Destacamos el trabajo realizado por el grupo de Xavier Navarro centrado en el estudio de nuevos fármacos ligandos de receptor sigma1 para prevenir muerte de motoneuronas y los ensayos de terapia génica para sobre-expresar neuregulinas y GDNF en el modelo animal de ELA. Han obtenido la designación de medicamento huérfano para el tratamiento de la leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales (EMA/OD/0000059436).

El grupo de Jon Infante Ceberio ha participado en el programa IGOS (*International Guillain-Barré Outcome Study*) desarrollando la escala ERASMUS modificada e identificando biomarcadores diagnósticos y pronósticos (Lleixà et al, *J Neuroinflammation*

2021). El grupo ha contribuido a describir el CMT2P ligada a mutaciones heterocigotas (Palaima et al, *Orphanet J Rare Dis* 2021).

El proyecto liderado por Ana Martínez, en colaboración con los grupos CIBERNED de Eva de Lago y Javier Ruiz, "Targeting TDP-43 with protein kinase inhibitors: an effective and measurable therapy for ALS" ha sido seleccionado por la Fundación La Caixa y Fundación Luzón. Este grupo ha recibido el I Premio de investigación científica en ELA, de la Fundación HNA. Han desarrollado y patentado (P202130653, 9/7/2021) diferentes inhibidores de proteín quinasas capaces de modular TDP-43 en modelos celulares y en modelos animales con potencial terapéutico en ELA y DFT.

El grupo de Rafael Fernández Chacón, enfocado en los mecanismos moleculares del mantenimiento de los terminales nerviosos, ha implementado la microscopía de dos-fotones para monitorizar la actividad neural en la corteza motora de ratones despiertos con degeneración sináptica.

El grupo de la Dra. Carmen Paradas ha participado en el seguimiento de historia natural de la cohorte más amplia de pacientes con distrofia muscular por déficit de disferlina (COS study) definiendo esta cohorte histórica única, útil para el inminente ensayo en terapia génica (Moore et al, *Neuromuscul Disord.* 2021; Jacobs et al, *Ann Neurol.* 2021). Su papel Coordinador: en la descripción de la miopatía mitocondrial por déficit de timidina quinasa-2 en adultos ha dejado patente la importancia del trabajo de centros de referencia en red, colaborativo y dentro de un sistema sanitario público y universal, para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neuromusculares (Domínguez-González et al, *Orphanet J Rare Dis.* 2021).

Como colofón al resumen de la actividad de CIBERNED en el año 2021, la Dra. Pura Muñoz, investigadora principal del programa 3 de CIBERNED y del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), y catedrática de Biología Celular en la Universidad Pompeu Fabra, fue galardonada con el Premio Nacional de Investigación Santiago Ramón y Cajal en el área de Biología. El galardón reconoce la contribución de sus investigaciones en células madre dentro de los ámbitos de la regeneración muscular y el envejecimiento, así como la aplicación de sus descubrimientos al tratamiento de diferentes patologías como la distrofia muscular.

PROGRAMA 4

Formación



COORDINADORA:
Teresa Iglesias Vacas

Durante 2021 se han podido ir retomando lentamente las actividades que forman parte del Plan de Ayudas a la Formación y Movilidad dentro del Programa de Formación de CIBERNED. Este tipo de actividades se vieron interrumpidas por la pandemia de COVID-19 en el año 2020. En mayo de 2021 se lanzó de nuevo la 6ª convocatoria de este tipo de ayudas para disfrutar en el segundo semestre del año. Aunque la participación ha sido claramente más baja que en años anteriores por las dificultades asociadas a la situación de pandemia, se concedieron tres ayudas para la Movilidad y una para formación. En noviembre de 2021 se lanzó la convocatoria para las ayudas a disfrutar durante el primer semestre de 2022.

El Programa de Formación también ha puesto en marcha al inicio del año 2021 una nueva iniciativa con Sesiones Científicas virtuales "*CIBERNED Webinar Series*". El objetivo de esta nueva herramienta ha sido compartir los últimos avances científicos, dar a conocer a distintos integrantes de los grupos mediante su participación activa, así como estimular las interacciones y colaboraciones dentro de CIBERNED. Se han impartido un total de 18 webinars, en los que han participado numerosos estudian-

tes predoctorales (8), así como investigadores posdoctorales (4) y senior (6) de los distintos programas. Dichos seminarios han tenido una acogida magnífica y la asistencia ha sido muy exitosa, con una asistencia media de aproximadamente 70-80 participantes, habiendo superado en algún caso los cien asistentes. Se han emitido certificados como ponentes o como asistentes a los estudiantes predoctorales de CIBERNED, contribuyendo así a incrementar sus actividades científicas dentro de sus respectivos Programas de Doctorado en las distintas Universidades.

Además del programa de seminarios internos con carácter quincenal, se ha realizado una sesión especial, con motivo de la aprobación por parte de la FDA del Aducanumab, un fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Siguiendo un formato de mesa redonda online, esta sesión sobre “Controversias científicas en torno al Aducanumab” contó con la participación de los Dr. Alberto Lleó, Dra. Mercé Boada, Dr. Jordi Alom y el Dr. Miguel Medina como moderador. En ella se debatieron los ensayos llevados a cabo por sus respectivos grupos de investigación sobre los efectos del Aducanumab en la enfermedad de Alzheimer, así como las expectativas futuras y su impacto en el ámbito en la investigación y la práctica clínica.

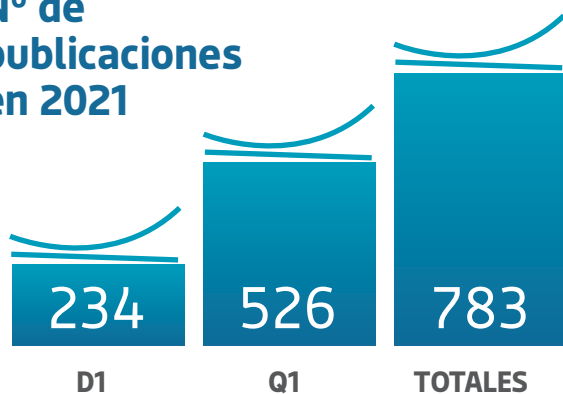
Con motivo del Día Mundial del Alzheimer, S.M. la Reina Doña Sofía presidió la inauguración del VIII Congreso de Investigación e Innovación en Enfermedades Neurodegenerativas – CIIEN, que aborda los últimos avances de la investigación en Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, Huntington y ELA. Como en cada edición, durante el evento se procedió a la entrega de los Premios Joven Investigador y Joven Investigador Clínico, que este año han recaído en los Dres. Germán Belenguer Sánchez e Ignacio Illán Gala, respectivamente



PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

PUBLICACIONES

Nº de publicaciones en 2021



Colaboraciones

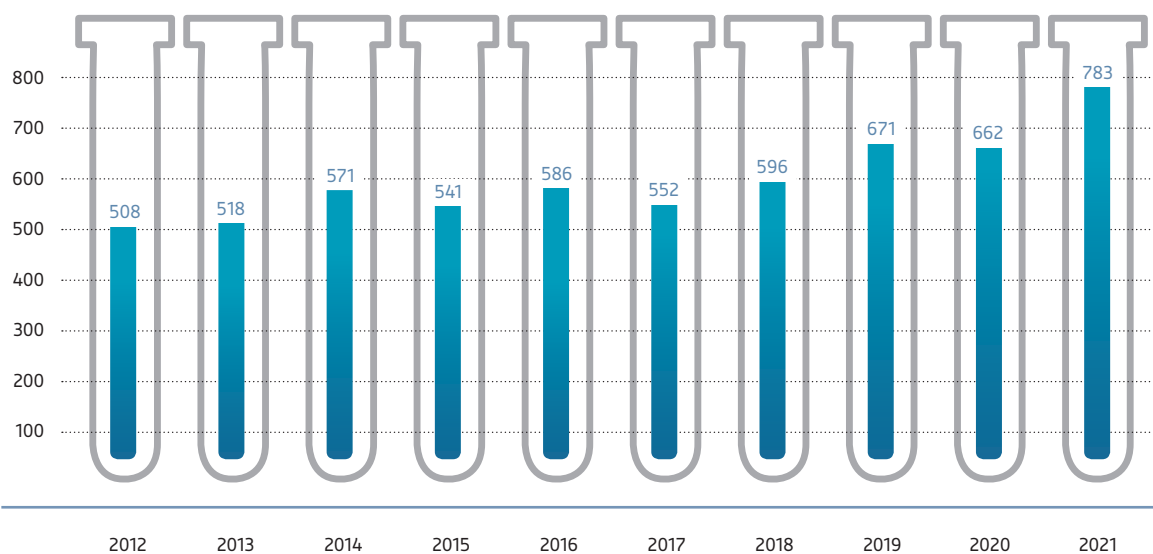
CIBERNED

CIBER*



*Entre varias áreas temáticas

Evolución de las publicaciones



10 publicaciones más relevantes según factor de impacto

FI	Publicación
94,444	Sousa-Victor P, García-Prat L, Muñoz-Cánoves P. Control of satellite cell function in muscle regeneration and its disruption in ageing. <i>Nat Rev Mol Cell Biol.</i> 2022;23(3):204-226. doi:10.1038/s41580-021-00421-2
53,44	Salloway S, Farlow M, McDade E, et al. A trial of gantenerumab or solanezumab in dominantly inherited Alzheimer's disease. <i>Nat Med.</i> 2021;27(7):1187-1196. doi:10.1038/s41591-021-01369-8
49,962	González-Rodríguez P, Zampese E, Stout KA, et al. Disruption of mitochondrial complex I induces progressive parkinsonism [published correction appears in <i>Nature.</i> 2022 Mar;603(7899):E1]. <i>Nature.</i> 2021;599(7886):650-656. doi:10.1038/s41586-021-04059-0
49,962	Hodcroft EB, Zuber M, Nadeau S, et al. Spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. <i>Nature.</i> 2021;595(7869):707-712. doi:10.1038/s41586-021-03677-y
49,962	COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. <i>Nature.</i> 2021;600(7889):472-477. doi:10.1038/s41586-021-03767-x
47,728	Terreros-Roncal J, Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, et al. Impact of neurodegenerative diseases on human adult hippocampal neurogenesis. <i>Science.</i> 2021;374(6571):1106-1113. doi:10.1126/science.abl5163
47,728	Roman W, Pinheiro H, Pimentel MR, et al. Muscle repair after physiological damage relies on nuclear migration for cellular reconstruction. <i>Science.</i> 2021;374(6565):355-359. doi:10.1126/science.abe5620
44,182	Miglis MG, Adler CH, Antelmi E, et al. Biomarkers of conversion to α -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. <i>Lancet Neurol.</i> 2021;20(8):671-684. doi:10.1016/S1474-4422(21)00176-9
44,182	Iranzo A, Fairfoul G, Ayudhaya ACN, et al. Detection of α -synuclein in CSF by RT-QuIC in patients with isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a longitudinal observational study. <i>Lancet Neurol.</i> 2021;20(3):203-212. doi:10.1016/S1474-4422(20)30449-X
44,182	Forste J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. <i>Lancet Neurol.</i> 2021;20(11):930-942. doi:10.1016/S1474-4422(21)00245-3
44,182	Carmona-Iragui M, Alcolea D, Barroeta I, et al. Diagnostic and prognostic performance and longitudinal changes in plasma neurofilament light chain concentrations in adults with Down syndrome: a cohort study. <i>Lancet Neurol.</i> 2021;20(8):605-614. doi:10.1016/S1474-4422(21)00129-0

Grupos CIBERNED, Publicaciones 2021

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Acevedo Arozena, Abraham	2	2	1	Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias	Santa Cruz De Tenerife
▶	Alberch Vie, Jordi	10	6	3	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Boada Rovira, Merce	33	23	12	Fundació ACE, Institut Català de Neurociències Aplicades	Barcelona
▶	Bullido Gómez Heras, María Jesús	6	4	1	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
▶	Calero Lara, Miguel	30	19	8	Instituto de Salud Carlos III	Madrid
▶	Camins Espuny, Antonio	20	14	4	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Cantero Lorente, José Luis	7	6	2	Universidad Pablo de Olavide	Sevilla
▶	Carro, Eva	14	8	3	Instituto de Salud Carlos III	Madrid
▶	Ceña Callejo, Valentín	1	1	1	Universidad de Castilla la Mancha	Albacete
▶	Comella Carnice, Joan Xavier	4	3	0	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Cuadrado Pastor, Antonio	7	7	2	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
▶	de Felipe Oroquieta, Javier	9	7	4	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Del Río Fernández, José Antonio	7	6	3	Fundación Instituto de Bioingeniería de Cataluña	Barcelona
▶	Fariñas Gómez, Isabel	9	4	1	Universidad de Valencia	Valencia
▶	Fernández Chacón, Rafael	-	-	-	Universidad de Sevilla	Sevilla
▶	Fernández Ruiz, Javier	18	12	4	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
▶	Ferrer Abizanda, Isidro	39	28	13	Fundación IDIBELL	Barcelona
▶	Franco Fernandez, Rafael	24	18	6	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Fuentes Rodríguez, José Manuel	12	7	6	Fundación para la Formación y la Investigación de los Profesionales de la Salud (FUNDESALUD)	Cáceres
▶	García Verdugo, José Manuel	14	11	5	Universidad de Valencia	Valencia
▶	Gutiérrez Pérez, Antonia	19	13	6	Universidad de Málaga	Málaga

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Guzmán Pastor, Manuel	6	5	3	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
▶	Iglesias Vacas, Teresa	2	2	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Infante, Jon	39	28	13	Instituto de Investigación Marques de Valdecilla	Cantabria
▶	Kulisevsky Bojarski, Jaime	43	26	12	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
▶	Labandeira García, José Luis	14	13	7	Universidad de Santiago de Compostela	Coruña, A
▶	Lanciego Pérez, José Luis	5	5	1	Fundación para la Investigación Médica Aplicada	Navarra
▶	Lleó Bisa, Alberto	71	55	32	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
▶	Llorens, María	13	11	5	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	López Barneo, José	8	7	4	Universidad de Sevilla	Sevilla
▶	López de Munain Arregui, Adolfo	40	29	16	Asociación Instituto Biodonostia	Guipúzcoa
▶	Lucas Lozano, José Javier	4	4	3	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Martí, María José	64	40	23	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
▶	Martínez Gil, Ana	21	20	9	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Matute Almu, Carlos	13	8	3	Universidad del País Vasco	Vizcaya
▶	Mengod Los Arcos, Guadalupe	1	1	0	Instituto de Investigaciones Biomédicas IDIBAPS-CSIC	Barcelona
▶	Mir Rivera, Pablo	47	30	21	Universidad de Sevilla	Sevilla
▶	Moratalla Villalba, Rosario	3	2	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Muñoz Cánoves, Pura	16	13	7	Universidad Pompeu Fabra	Barcelona
▶	Naranjo Orovio, José Ramón	9	7	3	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Navarro Acebes, Xavier	29	24	5	Universidad Autónoma de Barcelona	Barcelona
▶	Obeso Inchausti, José Ángel	4	3	1	Fundación HM Hospitales Madrid	Madrid
▶	Osta Pinzolas, Rosario	12	12	2	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón	Zaragoza
▶	Paradas López, Carmen	14	9	5	Universidad de Sevilla	Sevilla
▶	Pérez Castillo, Ana María	3	3	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Pérez Tur, Jordi	7	7	3	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Valencia
▶	Rodríguez Álvarez, José	5	3	2	Universidad Autónoma de Barcelona	Barcelona
▶	Rodríguez Díaz, Manuel	7	5	2	Universidad de La Laguna	Santa Cruz De Tenerife
▶	Sáez Valero, Javier	5	4	1	Universidad Miguel Hernández	Alicante
▶	Soriano García, Eduardo	9	9	3	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Torres Alemán, Ignacio	2	2	0	Achucarro Basque Center for Neuroscience	Vizcaya
▶	Trullas Oliva, Ramón	23	20	15	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Barcelona
▶	Vicario Abejón, Carlos	3	2	0	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Vila Bover, Miquel	19	13	7	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Vitorica Ferrández, Francisco Javier	5	3	2	Universidad de Sevilla	Sevilla
▶	Wandosell Jurado, Francisco	7	6	3	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid





CIBEROBN

Fisiopatología
de la Obesidad
y Nutrición



Presentación del director científico

Carlos Diéguez González

Ha pasado un año desde el anterior informe referido a 2020 y, al igual que el año anterior, la pandemia de COVID-19 impactó de forma considerable nuestro quehacer. En cualquier caso lo que sí podemos es certificar que a pesar de ello hemos conseguido seguir en la senda de consolidación y crecimiento del CIBERON a pesar de las adversidades. Ello se refleja en el número de publicaciones en revistas de alta calidad (e.g 159 en D1), formación de investigadores (56 tesis doctorales, 23 de ellas internacionales) o captación de proyectos internacionales incluyendo financiación por el NIH. Además de ello hemos continuado hemos seguido con la captación de nuevos investigadores contribuyendo al recambio generacional y con ello asegurando la persistencia de la calidad inherente a lo esperable en una estructura CIBER de cara al futuro. En el lado negativo es de destacar el que hemos tenido que llevar a cabo todas nuestras actividades formativas de forma virtual y muchas de ellas, la mayoría de índole internacional, han tenido que ser postergadas al año en curso.

Partiendo del hecho de que nuestra misión es mejorar la salud de la población, tanto a nivel de prevención primaria como en base a investigación básica y traslacional, una característica inherente al CIBERON es nuestra interacción continua con los destinatarios finales de nuestra actividad representados por todas aquellas personas implicadas en estudios de cohortes. A pesar del reto que significó la pandemia se ha conseguido a finales de 2021 un seguimiento medio de 5.3 años de los más de 6800 participantes aleatorizados. Que se haya alcanzado este hito en un proyecto de tanta envergadura ilustra el alto nivel de dedicación y profesionalidad de los investigadores implicados. Esto es extensible

al resto de estudios de cohortes llevados a cabo en este periodo. A destacar que en la mayoría de estudios llevados a cabo ha habido una muy alta integración de distintos Grupos CIBEROBN, así como de otras -áreas temáticas CIBER, tanto básicos como clínicos lo que ilustra la necesidad de estructuras de este tipo para llevar a cabo estudios ambiciosos que tengan alto impacto en la salud de nuestra población.



PROGRAMAS

PROGRAMA 1

Nutrición



COORDINADOR:
Jordi Salas-Salvadó

El programa de Nutrición, es uno de los dos programas del CI-BEROBN (Nutrición y Obesidad) que incluye investigación epidemiológica en obesidad y nutrición para los que se han conseguido importantes hitos relacionados con el reclutamiento, seguimiento y/o publicación de resultados, así como colaboraciones nacionales e internacionales. Destacamos los avances en el seguimiento e intervenciones y publicaciones en el estudio PREDIMED Plus –un ensayo clínico aleatorizado y controlado con intervención intensiva con dieta mediterránea restringida en energía, incremento de la actividad física y apoyo conductual en comparación con un grupo control para valorar sus efectos en pérdida de peso y reducción de eventos cardiovasculares. A final de 2021 se ha conseguido un seguimiento medio de 5.3 años de los más de 6800 participantes aleatorizados incluso en tiempos COVID-19. Otros hitos son publicaciones derivadas el estudio

PREDIMED (n=42), así como el seguimiento y publicaciones de la cohorte “Seguimiento Universidad de Navarra” (n=23.000). También se han producido hitos en las publicaciones del estudio CORDIOPREV, ensayo aleatorizado y controlado con intervención con dieta mediterránea en prevención secundaria cardiovascular que ha finalizado con éxito. Son igualmente hitos los avances en reclutamiento, seguimiento y publicación de resultados de estudios iniciados, muchos de ellos en colaboración con diferentes grupos CIBER o fuera de CIBER: PREDI-DEP (Prevención de la depresión recurrente con dieta mediterránea. PREDI-DEP), PREDIMAR (PREvención con Dieta Mediterránea de Arritmias Recurrentes en pacientes con fibrilación auricular, n=720), MEDICAR (En colaboración con SEAT, estudio en 14.000 trabajadores evaluando el estilo de vida y salud), IMPACT “Improving mothers for a better Prenatal Care” del Hospital Clinic de Barcelona en colaboración con otros centros, CORALS (cohorte de niños para evaluar factores de riesgo de obesidad, n=1270), y los estudios Europeos H2020 STOP “Science and Technology in Childhood Obesity Prevention”, sobre políticas de prevención y abordaje de la obesidad infantil, SWEET “Sweeteners and sweetness enhancers: Impact on health, obesity, safety and sustainability”, y PRIME “Prevention and Remediation of Insulin Multimorbidity in Europe”, entre otros. Además, se han continuado otros proyectos como el EU-Project (H2020), titulado: Effects of Nutrition and Lifestyle on Impulsive, Compulsive, and Externalizing behaviours. Eat2beNICE, y los proyectos NIH dentro del estudio PREDIMED Plus: “Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on the Atrial Fibrillation Substrate; 2018–2022” y PREDIMED: “Mediterranean diet, metabolomics and cardiovascular disease”. Además se han conseguido diferentes proyectos: 2 sobre medicina personalizada del ISCIII, un Proyecto PROMETEO-HG, varios proyectos europeos (Vegan screener), un nuevo Proyecto NIH sobre multi-fluid-metabolomics y un proyecto de la Fundación Soria Melguizo sobre COVID en PREDIMED y PREDIMED-plus respectivamente.

En 2021 se han publicado decenas de publicaciones en revistas de alto impacto internacional, destacando entre ellas:

- Effects of Mediterranean Diet or Mindfulness-Based Stress Reduction on Prevention of Small-for-Gestational Age Birth Weights in Newborns Born to At-Risk Pregnant Individuals: The IMPACT BCN Randomized Clinical Trial. JAMA 2021.
- Choline Metabolism and Risk of Atrial Fibrillation and Heart Failure in the PREDIMED Study. Clinical Chemistry 2021.
- Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study. Am J Clin Nutr 2021.
- Mediterranean Diet Reduces Atherosclerosis Progression in Coronary Heart Disease: An Analysis of the CORDIOPREV Randomized Controlled Trial. Stroke 2021.

PROGRAMA 2

Obesidad



COORDINADOR:
Fernando Fernández-Aranda

Durante el año 2021, los subprogramas del Programa de Obesidad han seguido fortaleciendo los lazos de colaboración entre los distintos grupos, colaboraciones entre el programa de Obesidad y Nutrición, y con grupos internacionales. Las acciones en este sentido han cristalizado en **publicaciones punteras** tanto en el ámbito de la **investigación básica**, con modelos preclínicos, como en trabajos de **índole clínica y traslacional**, así como en obtención de **recursos de investigación** europeos y liderazgo a nivel internacional. Los principales logros agrupando a todos los subprogramas se exponen a continuación.

Publicaciones Internacionales Relevantes

A nivel de **producción**, particular mención merecen las siguientes publicaciones como ejemplo de colaboraciones tanto intra- e inter-CIBER, como internacionales: Publicaciones en revistas clasificadas como de 1er Décil, punteras en el área, tales como: *Journal of Experimental Med* (PMID: 33635944), *Nat Metab.* (PMID: 34675439), *Nat Comm.* (PMID: 34489410; PMID: 34417460; PMID: 33199701), *Gut* (PMID: 33514598), *Clinical Nutrition* (PMID: 34474192), *Hypertension* (PMID:

33390043); *Lancet* (PMID: 33894837); *Cells* (PMID: 33800837; PMID: 34944082); *Nat Rev. Endocrinolog.* (PMID: 34608277); *Autophagy* (PMID: 33634751); *Journal of Hepatology* (PMID: 33096086); *Hepatology* (PMID: 32329085); *Journal of Behavioral Addictions* (PMID: 33784249; PMID: 35029544).

Proyectos Internacionales

A nivel de obtención de **recursos internacionales**, en donde miembros del programa de obesidad del CIBEROBN participan como IPs y/o coordinadores, merecen especial mención los siguientes proyectos: 1) Network for blood pressure research in children and adolescents. HyperChildNET (CA 19115). *COST Action* (2020-25). Coordinadora: E.Lurbe/ PI: F. Fernández-Aranda; 2) Stratification of Obese Phenotypes to Optimize Future Obesity Therapy (SOPHIA). PIs: G Frühbeck/ JM Fernández-Real-(2020-25)-*Horizon 2020* Ref 875534-2; 3) International Training Network (*Marie Curie-H2020*): Gut-brain-axis: Targets for improvement of cognition in the elderly (SMARTAGE) (2020-24)- Ref. 859890, PI JM Fernández-Real; 4) Predicción personalizada de la cognición a través de la microbiota humana. (ThinkGut) Interreg-POCTEFA (*Horizon 2020*) (2019-2022), Ref EFA345/195) 5) Effects of Nutrition and Lifestyle on Impulsive, Compulsive, and Externalizing behaviours (Eat2beNICE) *Horizon 2020* (2017-22) (Ref 728018); PI:F. Fernández-Aranda y J. Salas-Salvado; 6) Prevention and Remediation of Insulin Multimorbidity in Europe. *Horizon 2020* (2020-24) (Ref. PRIME 847879). Los dos últimos en colaboración con el programa de nutrición. 7) Identification and validation of integrative biomarkers of physical activity level and health in children and adolescents (Ref: INTEGRActiv), ERA-Net HDHL-INTIMIC, PI: E. Lurbe.

Proyectos nacionales

Además de los anteriores, otros proyectos de financiación nacional en los que los miembros del programa de Obesidad participan como IPs son: 1) Neurocognition, Neuronal Activity and Biomarkers in Patients with Extreme Weigh Conditions: Prospective Study on Response to Treatment (PI20/00132), financiado por el ISCIII (2021-2023), PI: F. Fernandez-Aranda. 2) Impact of birth weight and growth pattern on cardiometabolic risk factors in postpubertal adolescents: clinical and molecular approach (PI20/00269) financiado por el ISCIII, PI: E. Lurbe. 3) Therapy in your Pocket: Effectiveness of Serious Games in Behavioral Addictions (GAME4HEALTH) (Ref. 347/21), financiado por Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) / PECT-II-IDIBELL Internal call for innovation projects (01/01/2022 – 30/09/2022), PI: S. Jiménez-Murcia. 4) Sustratos psiconeuroendocrinos en el trastorno de juego y su asociación con el resultado al tratamiento: utilidad de la gamificación en el proceso de rehabilitación (Ref: 2021I031), Financiado por el Ministerio de Sanidad / Convocatoria de ayudas para el desarrollo de proyectos de investigación sobre adicciones 2021 (2022-2024), PI: S. Jiménez-Murcia. 5) DTG/3TC vs. BIC/FTC/TAF Maintenance Therapy in People Living With HIV: (PASO-DOBLE), subestudio: "Change in subcutaneous and visceral fat" (2020-003686-18), financiado por la Fundación SEIMC-GESIDA (2021-2024), IP: F. Villarroya. 6) Paternal RNA-mediated epigenetic inheritance of metabolic disorders: impact of weight loss on the

human sperm (HEROS) (AC18/00012), financiado por JPI HDL / Instituto de Salud Carlos III (2019-2023). IP: J.M. Fernández-Real (workpackage leader).

Participación en Guías internacionales

De igual modo, cabe añadir a la intensa actividad científica la participación en la elaboración de la siguiente **Guía clínica**:

- Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, Mancia G, Kreutz R; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *Journal of Hypertension*. 2021;39:1293-1302.
- Klionsky DJ, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)1. *Autophagy*. 2021 Jan;17(1):1-382. doi: 10.1080/15548627.2020.1797280. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33634751; PMCID: PMC7996087.
- Fleseriu M, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Dec;9(12):847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34687601; PMCID: PMC8743006.

Diseminación

En el terreno de la **internacionalización** el programa de Obesidad del CIBEROBN, y los miembros que lo componen, ha mantenido su actividad habitual en la organización de **Workshops** y **simposiums** específicos relacionados con la obesidad y la nutrición, dentro de la **European Society for Clinical Investigation (ESCI)**, **European Congress on Obesity (ECO)** y **European Society of Endocrinology (ESE)**.

La organización del **HYPERCHILDNET NETWORK FOR BLOOD PRESSURE RESEARCH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**, reunion en modalidad híbrida, llevada a cabo en Valencia, 13-14 de Octubre de 2021. Así como la European HyperChildNET Week, organizada por HyperChildNET (20 de noviembre de 2021) cuyo tópico central fue la hipertensión en niños y adolescentes.

A nivel de liderazgo y diseminación social/ científica, 2 miembros del programa de Obesidad (F-Fernandez-Aranda y E. Lurbe) han liderado el número especial "Eating Disorders and Obesity: Through the Life Course", en la revista *Nutrients* (Q1) (https://www.mdpi.com/journal/nutrients/special_issues/Eating_Disorders_Obesity_Through_Life_Course), con las siguientes contribuciones de colaboración: PMID: 35057485; PMID: 35010974; PMID: 34959979; PMID: 34201433; PMID: 34199265; PMID: 34959873; PMID: 34836431). Respecto a diseminación social y promoción del espíritu científico entre los jóvenes, durante 2021 se ha continuado organizando el curso anual de Locos por la Nutrición (auspiciado por la Fundación la Pedrera) en el Hospital de Bellvitge (Coordinador: F. Fernández-Aranda).

Participación/creación Redes específicas

Diversos miembros de los subprogramas participan en asociaciones internacionales, lo que permite realizar sinergias con otros grupos con un alto potencial de investigación, diseño de proyectos punteros en el área y disseminación en la comunidad científica. Entre éstas se pueden destacar las siguientes: Academy of Eating Disorders (AED); Eating Disorders Research Society (EDRS); International Neuropsychological Society; International Society of Addiction Medicine; International Society for the Study of Behavioral Addictions.

- **Miembros del “European College of Neuropsychopharmacology Nutrition Network (BrainFood)”** que incluye otros miembros de Países Bajos, Suecia, Italia, Irlanda, Reino Unido, Francia, Estonia, Alemania, Suiza.
 - Miembros del **“Value of Treatment”** Workgroup de la European Brain Council/ European Psychiatric Association.
 - **Adipoplast – Red temática sobre plasticidad adiposa y sus patologías** (<http://adipoplast.org/>), corresponde a una red de excelencia en investigación del tejido adiposo financiada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, liderado desde CIBEROBN y que cuenta con relevantes grupos de CIBEROBN.
 - **Miembros del “European College of Neuropsychopharmacology Nutrition Network (BrainFood)”** que incluye otros miembros de Países Bajos, Suecia, Italia, Irlanda, Reino Unido, Francia, Estonia, Alemania, Suiza.
 - Miembros del **“Value of Treatment”** Workgroup de la European Brain Council/ European Psychiatric Association.
-

PROGRAMA 3

Formación

COORDINADOR:
Manuel Tena-Sempere

Como en anualidades previas, el acento fundamental del Programa de Formación del CIBEROBN se ha centrado en los miembros más jóvenes de los grupos. Desafortunadamente, el impacto aun persistente de la pandemia por COVID-19, y las diversas restricciones aun operativas durante la mayor parte del año 2021, han mantenido un impacto muy notable en el desarrollo de las actividades del programa de formación de nuestra área CIBER, que se han visto severamente afectadas por las restricción de movilidad y libre desplazamiento, tanto a nivel nacional como internacional, que han mermado nuestra capacidad de apoyar actividades formativas de miembros de nuestra área CIBER a través de estancias formativas en centros tanto nacionales como extranjeros.

Por otro lado, durante el año 2021, y concretamente en su segunda mitad, se ha iniciado un proceso de unificación de las actividades y procedimientos de Formación de las distintas Áreas CIBER. Este proceso de homogenización, coordinado desde el Instituto de Salud Carlos III, tiene por objeto multiplicar la oferta formativa del CIBER en su conjunto, unificando los protocolos de solicitud y concesión de ayudas. Debido a las necesidades operativas del programa, este proceso ha impuesto un cierta pausa

en alguna de las actividades, hasta definir los nuevos procedimientos, que se anticipan estén ya operativos en el primer cuatrimestre de 2022.

Por otro lado, el programa de formación de CIBEROBN había promovido una activa participación y/o organización de eventos científicos para la anualidad 2021, cuyo desarrollo ha visto igualmente impactado por la pandemia. A modo de ejemplo, el Workshop *"Fat sensing and the brain control of puberty"*, organizado por la Universidad Internacional de Andalucía, que fue pospuesto al año 2021, no ha podido celebrarse. En todo caso, el compromiso de nuestra área se mantiene para apoyar la realización de este evento, que tendrá lugar en octubre de 2022.

En el mismo sentido, la pandemia impidió el desarrollo del Encuentro de Doctorado de Excelencia, en Mahón, promovido por el CIBERESP, para el que el CIBEROBN había venido manteniendo su participación hasta su suspensión debido al inicio de la pandemia.

De la misma forma, la reunión anual de nuestra área CIBER, denominada *"OBESITY AND NUTRITION IN THE 21ST CENTURY"*, organizada bajo la coordinación del área de Formación, se ha visto obligada a mantener su formato virtual en el año 2021, similar al que ya se adoptó en el año 2020. Dado que esta reunión anual se considera un elemento prioritario en el programa de formación del CIBEROBN, muchos de los esfuerzos del programa de formación se han dirigido a asegurar su celebración, si bien en un formato virtual. Finalmente, el meeting tuvo lugar entre los días 26 y 28 de octubre de 2021. A pesar del formato en remoto, el programa logró reunir un panel amplio de ponentes de máximo nivel, nacional e internacional, incluyendo tres conferenciantes plenarios y 10 ponentes regulares, vinculados al CIBEROBN y otras instituciones. Como en el 2020, el número de inscritos y asistentes a las sesiones de esta reunión científica superó al de años anteriores, en formato presencial.

El reconocimiento de la necesidad de adaptación de la nueva situación marcada por la pandemia han impulsado otras actividades complementarias que, sin producir un excesivo agotamiento por los múltiples meetings online, permitiera ampliar la oferta formativa del CIBEROBN. Como ejemplos de iniciativas iniciadas o ejecutadas durante la anualidad 2021, se promovieron encuentros científicos virtuales en conjunto con otras sociedades, como la SEEDO, y se han divulgado activamente iniciativas estrechamente relacionadas con las temáticas CIBEROBN. De la misma forma, se puso en marcha, durante el primer semestre de 2021 un ciclo conjunto de conferencias virtuales del CIBEROBN, en colaboración con los Institutos CiMUS y IMIBIC, que permitieron la celebración de diversas conferencias con ponentes de primer nivel internacional. Confiamos que el desarrollo de estas y otras iniciativas de actividades formativas virtuales haya permitido no solo paliar las limitaciones de las actividades de movilidad del programa, aun afectado por la pandemia, sino también consolidar un complemento duradero a las acciones de formación promovidas por nuestro CIBEROBN.

Finalmente, y como elemento formativo de primera importancia, se destaca en este epígrafe que en la anualidad 2021 se han completado un total de 56 Tesis Doctorales (23 de ellas internacionales), lo que supone la consolidación de una tendencia creciente en esta importante actividad formativa.

PLATAFORMAS

PLATAFORMA 1

Biobancos-Fatbank

La actividad del FatBank durante el 2021 ha iniciado un proceso normalización después de las alteraciones sufridas en años anteriores provocadas por la reorganización de las cirugías de las que se obtenían las biopsias de tejido adiposo motivada por la crisis sanitaria.

El principal hito conseguido durante el año 2021 ha sido en relación a la solicitud de muestras:

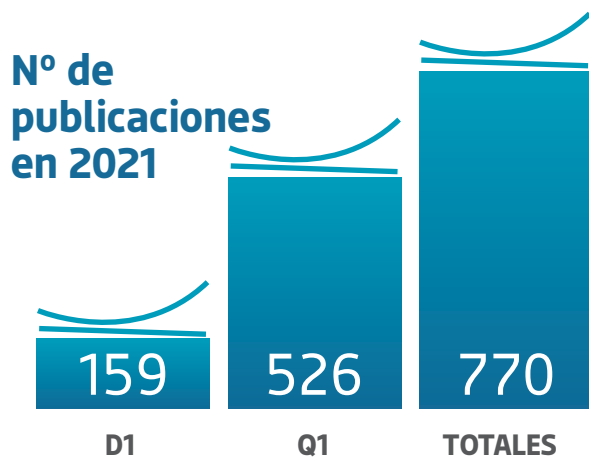
- Para el proyecto OutBrat se han cedido 1,007 alícuotas de plasma.
- Para el proyecto Adipobrain se han cedido 43 alícuotas de plasma y 82 alícuotas de tejido adiposo.

También se ha trabajado en la depuración de la base de datos y en rellenar los campos incompletos.

En paralelo se ha trabajado en una normativa de autorías para los proyectos colectivos que utilicen las muestras del FatBank.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

PUBLICACIONES

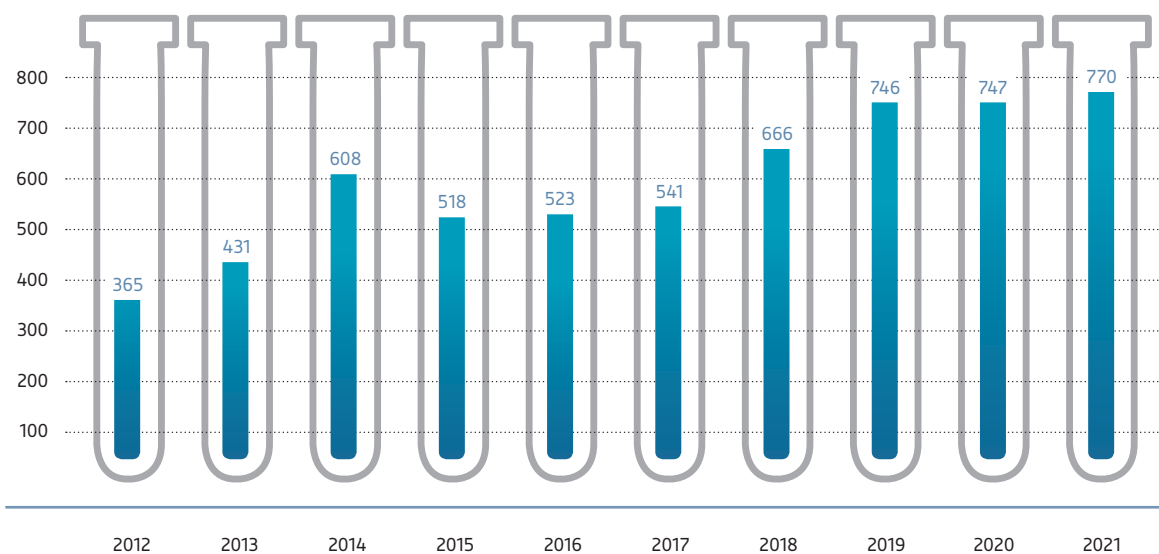


Colaboraciones



*Entre varias áreas temáticas

Evolución de las publicaciones



10 publicaciones más relevantes según factor de impacto

FI	Publicación
39,397	Endogenous retroelement activation by epigenetic therapy reverses the Warburg effect and elicits mitochondrial-mediated cancer cell death.
29,983	Lipoprotein(a), LDL-cholesterol, and hypertension: Predictors of the need for aortic valve replacement in familial hypercholesterolaemia
27,287	Mitochondrial cristae-remodeling protein OPA1 in POMC neurons couples Ca ²⁺ homeostasis with adipose tissue lipolysis
23,059	Obesity-Associated Deficits in Inhibitory Control Are Phenocopied to Mice through Gut Microbiota Changes in One-Carbon and Aromatic Amino Acids Metabolic Pathways
17,956	Increasing breast milk betaine modulates Akkermansia abundance in mammalian neonates and improves long-term metabolic health
17,425	Metabolic Landscape of the Mouse Liver by Quantitative ³¹ P Nuclear Magnetic Resonance Analysis of the Phosphorome
17,425	The L- α -Lysophosphatidylinositol/G Protein-Coupled Receptor 55 System Induces the Development of Nonalcoholic Steatosis and Steatohepatitis
16,195	The return of malonyl-CoA to the brain: Cognition and other stories
14,919	O-GlcNAcylated p53 in the liver modulates hepatic glucose production
14,919	BMP8 and activated brown adipose tissue in human newborns
14,919	MMAB promotes negative feedback control of cholesterol homeostasis

Grupos CIBEROBN, Publicaciones 2021

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
►	Argente Oliver, Jesús	35	23	3	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Baños, Rosa María	55	32	32	Universidad de Valencia	Valencia
►	Corella Pique, Dolores	56	39	18	Universidad de Valencia	Valencia
►	Diéguez, Carlos	30	29	15	Universidad de Santiago de Compostela	Coruña, A
►	Estruch Riba, Ramón	54	36	13	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Fernandez Aranda, Fernando	44	30	3	Fundación IDIBELL	Barcelona
▶	Fernandez Real, José Manuel	19	15	7	Fundación Instituto de Investigación Biomédica de Girona	Girona
▶	Fito Colomer, Monserrat	79	51	18	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
▶	Frühbeck Martínez, Gema	33	20	3	Universidad de Navarra	Navarra
▶	Gil Campos, Mercedes	25	19	3	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (FIBICO)	Córdoba
▶	Lamuela, Rosa María	25	19	13	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Lasunción Ripa, Miguel Ángel	27	20	7	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	López Miranda, José	52	37	15	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (FIBICO)	Córdoba
▶	Lurbe Ferrer, Empar	17	8	3	Consorcio Hospital General Universitario Valencia	Valencia
▶	Martínez González, Miguel Ángel	96	59	26	Universidad de Navarra	Navarra
▶	Moreno Aliaga, María Jesús	78	55	14	Universidad de Navarra	Navarra
▶	Moreno Aznar, Luis Alberto	54	37	11	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón	Zaragoza
▶	Ortega, Emilio	64	38	12	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
▶	Osada, Jesús	18	13	2	Universidad de Zaragoza	Zaragoza
▶	Palou Oliver, Andreu	16	15	4	Universidad de las Islas Baleares	Illes Balears
▶	Pintó Salas, Xavier	41	31	10	Fundación IDIBELL	Barcelona
▶	Portillo Baquedano, María Del Pui	19	13	3	Universidad de Barcelona	Barcelona
▶	Herrero, Laura	20	16	4	Universidad del País Vasco	Álava
▶	Romaguera Bosch, M. Adoración	50	36	15	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa)	Illes Balears
▶	Salas Salvadó, Jordi	83	62	23	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili	Tarragona
▶	Santos Lozano, José M.	30	21	7	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla	Sevilla

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Seoane Camino, Luisa María	18	12	5	Servicio Gallego de Salud	Coruña, A
▶	Serra Majem, Lluís	49	36	15	Universidad de las Palmas de Gran Canaria	Palmas, Las
▶	Tena Sempere, Manuel	33	25	10	Universidad de Córdoba	Córdoba
▶	Tinahones Madueño, Francisco José	69	52	15	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)	Málaga
▶	Tur Mari, Josep A	107	74	24	Universidad de las Islas Baleares	Illes Balears
▶	Villarroya Gombau, Francesc	20	14	7	Universidad de Barcelona	Barcelona



Patentes con titularidad CIBER 2021

Solicitadas

- Method for monitoring or predicting whether a patient suffering from obesity is responding or will respond to a very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) - EP21382469.1
- Bacteriófago para uso terapéutico - P202130786
- Biomarcadores epigenéticos para el diagnóstico y prevención de la evolución de sujetos obesos metabólicamente sanos a sujetos obesos metabólicamente enfermos - P202130903
- Gut microbiota composition and uses thereof - PCT/EP2021/068078
- Compositions and methods for treating metabolic disorders - PCT/US21/65757
- Nanosistema basado en MicroARN para el tratamiento de la obesidad (FIMABIS-18002) - EP20755751.3
- Nanosistema basado en MicroARN para el tratamiento de la obesidad (FIMABIS-18002) - US17/599,463



Guías clínicas 2021

- [Nutrición personalizada: Guía de recomendaciones básicas en investigación y en su aplicación](#)
- [Cómo lograr una alimentación más saludable y sostenible: Guía en el entorno universitario](#)
- [Diseño de los estudios y análisis de datos ómicos con perspectiva de género y sostenibilidad en enfermedades cardiometabólicas y neurocognitivas: Guía para su implementación](#)
- [Mendelian randomization studies: A guide for clinicians](#)
- [La Metagenómica en la integración de ómicas con perspectiva de género: Guía para su implementación](#)
- [Consenso sobre la nomenclatura de las dietas hospitalarias](#)
- [Guía de alimentación y estilo de vida saludable y sostenible.](#)
- [Posicionamiento sobre la definición de azúcares añadidos y su declaración en el etiquetado de los productos alimenticios en España](#)
- [Impact of statin therapy on LDL and non-HDL cholesterol levels in subjects with heterozygous familial hypercholesterolaemia](#)
- [Monografía: Diagnóstico de las alteraciones del Metabolismo de los triglicéridos: de la fisiopatología a la práctica clínica.](#)
- [Obesity is a chronic disease. Positioning statement of the Diabetes, Obesity and Nutrition Workgroup of the Spanish Society of Internal Medicine \(SEMI\) for an approach centred on individuals with obesity](#)
- [Resumen Ejecutivo del Consenso de expertos sobre la eficacia y seguridad de los iDPP-4 en el tratamiento de pacientes con diabetes y COVID-19](#)

- [2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement](#)
- [Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta: resumen ejecutivo](#)
- [Executive summary: Updates to the dietary treatment of prediabetes and type 2 diabetes mellitus](#)
- [Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las hipoglucemias tras cirugía bariátrica](#)
- [Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update](#)
- [Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force](#)
- [Guía practica para el manejo de las anemias de origen nutricional](#)
- [Guía práctica de nutrición en la infancia](#)
- [Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy](#)
- [Could the covid-19 pandemic be an opportunity for improvement of our care, training and research activities?](#)
- [Obesity and COVID-19. A necessary position statement](#)
- [Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline](#)
- [Vaccinating People with Obesity for COVID-19: EASO Call for Action](#)





CIBERONC

Cáncer



Presentación de la directora científica

Anna Bigas Salvans

Estimados/as compañeros/as,

Por segundo año consecutivo, es un placer para mí presentaros el trabajo que se ha desarrollado en la red de CIBERONC a lo largo de 2021. Este año ha sido un año de éxito para CIBERONC y de retorno progresivo a la vieja normalidad en los laboratorios. La actividad científica se ha podido ir recuperando y los resultados de la actividad científica así lo reflejan, como quedará de manifiesto en las siguientes páginas de este documento. Por su parte, el trabajo colaborativo y el afianzamiento de relaciones, también ha dado sus frutos, repercutiendo en la presentación de proyectos de investigación colaborativa que han sido concedidos y que ahora se enfrentan a un ambicioso programa por desarrollar.

Así, a nivel internacional, CIBERONC participa de un proyecto estratégico europeo enmarcado en la Misión del Cáncer y liderado por el investigador Josep Tabernero, que será clave para definir las prioridades científicas de la misión y de la investigación en cáncer hasta 2027.

A nivel nacional, CIBERONC tiene una importante participación en la reciente apuesta por la Medicina Personalizada que se ha realizado por el ISCIII, siendo el proyecto INGENIO – liderado por el investigador Luis Paz-Ares, el proyecto más importante de los desarrollados en nuestra red desde nuestra creación.

A nivel interno, la convocatoria de proyectos intramurales resuelta en 2021 ha financiado dos proyectos altamente colaborativos, liderados por las investigadoras Núria Malats Riera y Patricia Pérez Galán, que abordan el análisis del tumor en patologías seleccionadas

desde las perspectivas de la patología digital y el desarrollo de modelos experimentales, respectivamente. Estas dos iniciativas, aspiran a converger dando lugar a una cohorte perfectamente caracterizada de muestras de pacientes que sirva como valor añadido de CIBERONC para nuestra participación en grandes iniciativas de investigación a nivel internacional.

Por último, dos grandes eventos han tenido lugar este año. De un lado, la reunión general anual, a principios de año y en formato online, fue el punto de encuentro de todos nuestros principales investigadores y grupos para poner en común los avances en la investigación desarrollada por los programas. Esta reunión sirvió de marco para la entrega de los premios anuales al Mejor Joven Investigador Líder y la Mejor Investigadora, concedidos en esta edición a Pedro Berraondo López y Sílvia Beà Bobet, respectivamente.

Por otro lado, la reunión de Jóvenes Investigadores, hacia finales de año y realizada de manera presencial, tuvo una excelente acogida y supuso una oportunidad inmejorable para el desarrollo de conexiones y contactos por parte de los miembros más jóvenes de nuestra red.

Quisiera finalizar agradeciándoos a todos el trabajo que realizáis y el compromiso que demostráis con CIBERONC, sin el cual nada de lo que aquí se presenta sería posible.

Recibid un afectuoso saludo,

PROGRAMAS

PROGRAMA 1

Tumores del tracto digestivo



COORDINADOR:
Gabriel Capellà Munar

El PREMEDI (*Research Program on PREcision MEDicine in GI Oncology*) articula la actividad del Programa de Tumores Gastrointestinales de CIBERONC desde el año pasado con un foco en los tumores colorrectales y de páncreas. En el año 2021 los resultados más relevantes del Programa han sido los siguientes.

En referencia al objetivo 1 liderado por el grupo del Dr. Capellà el proyecto ha evolucionado hacia la creación del Registro Nacional de Variantes Genéticas en los Genes que predisponen al Cáncer que será de gran ayuda para refinar la clasificación de variantes genéticas identificadas en línea germinal en genes de predisposición al cáncer, así como determinar su prevalencia poblacional, riesgos asociados a las mismas, etc. Este registro podrá vincularse con un identificador a la base de da-

tos nacional de información clínica de pacientes con cáncer hereditario (Fundación SEOM, VHIO e ICO). En relación con el Objetivo 2 sobre el proyecto de investigación independiente sobre factores predictivos de respuesta en el tratamiento neoadyuvante del PDAC (liderado clínicamente por los Dres Feliú y Carrato y con participación de 4 grupos más), ha comenzado viéndose lastrado por el impacto de la COVID-19 que ha motivado un descenso significativo de pacientes diagnosticados con enfermedad locoregional. El objetivo 3 de nuestro programa aborda la clasificación molecular del cáncer colorectal metastático liderado por el grupo del Dr. Cervantes con la colaboración de 5 grupos del programa. Se están analizando los perfiles de expresión de 102 de las muestras pareadas de tumor primario y metástasis hepática.

En lo referente a proyectos transversales cabe destacar el liderazgo de la Dra. Malats es la investigadora principal de la acción estratégica *Cancer Stroma Assessment through Digital Pathology* (CASA-DP) en el que también participa el Dr. Real. El Dr. Toledo del grupo del Dr. Tabernero lidera el módulo de trabajo de biopsia líquida que promueve la comparabilidad de resultados entre centros Finalmente destacamos que los Dres. Capella y Tabernero lideran el WP de Cáncer del Proyecto IMPaCT-Genómica que tiene el objetivo de crear una infraestructura para la implementación de la Medicina Genómica en el Sistema Nacional de Salud.



PROGRAMA 2

Cáncer de mama



COORDINADOR:
Joaquín Arribas López

A pesar de las dificultades causadas por las últimas oleadas de la pandemia, el Programa de Cáncer de Mama ha conseguido avanzar en sus objetivos durante el 2021. En cuanto a terapias de precisión, el grupo de Joan Albanell ha hecho un descubrimiento significativo en el campo de la **inmunoterapia** basada en los inhibidores de puntos de control inmune (*immune checkpoint inhibitors*). En colaboración con otros grupos del Programa (Joaquín Arribas) y de otros Programas (Roger Gomis), el grupo del Dr. Albanell ha caracterizado como la proteína LCOR media la respuesta inmune tumoral de manera independiente al interferón, y favorece la eficacia del tratamiento con **checkpoint inhibitors** (Celià et al. Nature Cancer). Estos resultados abren nuevas vías terapéuticas que el grupo está investigando en la actualidad. Por otro lado, usando muestras de pacientes incluidos en un ensayo clínico de fase III, el grupo de Miguel Martín ha demostrado que el palbociclib en combinación con terapia endocrina no aporta una ventaja significativa respecto al tratamiento con capecitabina en cánceres de mama metastásico positivo para **HER2 positivo** y ER, resistentes a inhibidores de aromatasas

(Martin et al. Annals of Oncology). En cuanto a nuevos tratamientos dirigidos contra tumores HER2 positivos, el grupo del Dr. Atanasio Pandiella ha demostrado que BETi-PROTAC puede devolver la sensibilidad a tumores que han desarrollado resistencia al tratamiento estándar basado en trastuzumab (Noblejas-López et al. J Exp Clin Cancer Res).

En relación a la identificación de nuevos **mecanismos de resistencia**, el grupo del Dr. Joaquín Arribas ha realizado grandes avances, describiendo un mecanismo que hace resistentes a las células cancerosas frente a linfocitos citotóxicos redirigidos contra aquellas -tanto si la redirección es mediada por anticuerpos biespecíficos de células T como por CAR T- mediante la represión de la expresión de JAK2 (Arenas et al. 2021; Martínez-Sabadell et al. 2021). Por otro lado, el grupo de la Dra. Gema Moreno ha caracterizado como el factor E2A modula la resistencia y la progresión tumoral en el cáncer de mama (López-Menéndez et al. Cancer Research).

Por último, en relación a la generación de **modelos experimentales**, se ha incrementado el número de PDXs (Patient-Derived Xenografts) establecidos a partir de todos los subtipos de cáncer de mama. Con muestras de estos PDXs se ha generado un Tissue Micro Array (TMA) que se está usando para analizar diversos marcadores por los grupos del programa. Esta actividad ha sido llevada a cabo en colaboración con el Work Module de Modelos Experimentales. Se espera que esta herramienta sea usada en numerosos proyectos colaborativos en los próximos años.

Finalmente, es de destacar que hemos podido reanudar nuestras actividades de coordinación. Después de un año sin reuniones presenciales, el Programa pudo realizar una reunión semi-presencial en Madrid, donde los grupos presentaron sus avances y se establecieron nuevas líneas de colaboración en relación con los objetivos del Programa. Esperamos continuar estas reuniones, críticas para la coordinación del programa, durante 2022.

PROGRAMA 3

Tumores del tracto respiratorio



COORDINADOR:
Luis Montuenga Badía

En el transcurso del año 2021, el programa de tracto respiratorio ha continuado su investigación colaborativa entre grupos CIBER en las tres áreas fundamentales del programa: new drivers, inmuno-oncología y biomarcadores.

En el grupo del Dr. Silve Vicent, y en colaboración con el Dr. Fernando Lecanda, han desarrollado líneas celulares con alteraciones en genes supresores tumorales en las cuales han hecho una caracterización exhaustiva por cyto-flex, single-cell RNAseq y inmunofluorescencia multiespectral y abren la puerta a ver la sensibilidad a diferentes compuestos en función del genotipo.

El grupo del Dr. Juan Pablo Rodrigo Tapia ha estado trabajando en identificar nuevas dianas terapéuticas en cáncer de cabeza y cuello, como VAP2, YAP/TAZ, YES1 y IDH en cánceres sinonasales. Han descrito también por primera vez el inmune checkpoint LLT1, que se relaciona con peor pronóstico en los pacientes. Finalmente, gracias a biomarcadores que han identificado para un diagnóstico precoz del cáncer de cabeza y cuello, han logrado segregar las lesiones con riesgo de cáncer en tres subtipos.

El Dr. Luis Paz-Ares lidera el proyecto INGENIO, en el que participan numerosos grupos de CIBERONC y otros CIBER. Este proyecto tendrá como objetivo una búsqueda de biomarcadores predictivos a partir de la creación de una cohorte de pacientes con cáncer de pulmón, en los que también se va a hacer patología digital de imágenes histopatológicas y radiológicas. Durante el año 2021, ha realizado un estudio de landscape genómico y transcriptómico de cáncer de pulmón donde se han determinado grupos de tumores con firmas transcriptómicas y genómicas parecidas para identificar subgrupos de tumores que dan lugar a un determinado fenotipo inmune y que permiten saber que dianas terapéuticas pudieran ser de utilidad.

El grupo del Dr. Carlos Camps ha generado líneas celulares con resistencia a Trametinib, donde han identificado mecanismos diferentes de resistencia y están probando fármacos en combinación con Trametinib y Sotorasib, haciendo análisis transcriptómicos en líneas parentales y resistentes. Adicionalmente, participan en proyectos colaborativos CIBERONC, como el PDO 2.0. de las Acciones estratégicas de CIBERONC y el Euronanomed, que tiene el objetivo de generar nanopartículas decoradas con fármacos.

Finalmente, el grupo del Dr. Amancio Carnero ha identificado en cáncer de laringe una nueva diana, con capacidad de inhibir los tumores y erradicarlos en combinación con cisplatino o capecitabina es capaz de erradicar los tumores en líneas tumorales de cabeza y cuello.

En cáncer de pulmón han identificado una firma predictiva y pronóstica de 6 genes a nivel de expresión transcripcional que es capaz de predecir la respuesta a radioterapia. Se han hecho estudios en 15 líneas celulares y se ha validado también en pacientes tratados con radioterapia, independientemente del tratamiento de quimioterapia que tuviesen.

Cabe destacar que los investigadores de este programa están involucrados en los proyectos colaborativos transversales de CIBERONC. Por una parte, el proyecto INGENIO, liderado por el Dr. Luis Paz-Ares y que consta con la colaboración de otros investigadores del programa, así como en las acciones estratégicas, con la participación destacada de investigadores del programa en ambos proyectos.

PROGRAMA 4

Tumores hematológicos



COORDINADORA:
Dolors Colomer Pujol

Durante el año 2021, el programa ha continuado con numerosos trabajos en colaboración entre grupos CIBER y con los grupos de trabajo colaborativos españoles e internacionales en hematología.

Los resultados colaborativos más relevantes del Programa de Tumores Hematológicos y de acuerdo con los objetivos del programa se detallan a continuación.

Se han publicado los resultados de la importancia del análisis de la enfermedad mínima residual mediante citometría de flujo en la leucemia aguda mieloblástica (LAM) (*Leukemia*;35:2358-70, 2021), en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) (*Blood* 137:1879-94, 2021; *Hematol Oncol.* 39:529-38, 2021) y en el mieloma múltiple (MM) (*Blood.* 137:49-60, 2021), así como la descripción de la importancia del trabajo en red del grupo Pethema en la LAM (*Haematologica*, 106:3079-89, 2021).

En las gamapatías monoclonales, mediante la utilización de la tecnología de secuenciación de RNA de célula única se ha analizado la diferenciación de una célula plasmática normal

y su reorganización transcripcional en la amiloidosis (*Blood*, 138:1583-9, 2021) y se ha descrito la caracterización inmunogenética en la amiloidosis (*Leukemia*, 35:245-9, 2021). En el MM se han caracterizado los lncRNAs (*Leukemia*, 35:1438-50, 2021) y se ha descrito que la expresión génica derivada de promotores alternativos mejora la estratificación pronóstica de estos pacientes (*Leukemia* 35:3012-6, 2021). También se ha propuesto un nuevo “score” pronóstico para la mastocitosis (*Lancet Haematol.*8:e194-e204, 2021).

En el linfoma de células del manto (LCM) se ha descrito que SOX11, CD70, y las células Treg configuran el microambiente tumoral (*Blood*;138:2202-15, 2021). Se ha descrito la importancia de la utilización de cfDNA para el análisis mutacional en el linfoma difuso de célula grande (LDCG) (*Clin Cancer Res.*;27:513-21, 2021) y se ha profundizado en la clasificación molecular de los linfomas T periféricos (*Blood Adv*, 5:5588-98, 2021).

Los estudios epigenéticos han descrito la dinámica de la arquitectura del genoma y la función de la cromatina durante la diferenciación B y su transformación neoplásica (*Nat Commun*,12:651, 2021) y que la pérdida de la m1A RNA demetilasa ALKBH3 en el linfoma de Hodgkin confiere un peor pronóstico (*Blood*, 137:994-9, 2021).

En cuanto a nuevas terapias se ha descrito que las terapias epigenéticas remodelan el metabolismo mitocondrial y sensibilizan a inhibidores de BCL2, por lo que apoya el uso de agentes hipometilantes y venetoclax en la LAM (*Cancer Discov*, 11:1268-85, 2021) y que CSF-1R puede ser una nueva diana en el linfoma folicular (*Leukemia*, 35:2635-49, 2021).

En la parte de ensayos clínicos, cabe destacar la publicación de los resultados obtenidos en el ensayo clínico del primer CART (células T con receptor de antígeno quimérico) académico (CAR-T-ARI-001) liderado por investigadores CIBERONC y autorizado por la AEMPS para pacientes con LAL. (*Mol Ther* .29:636-44, 2021).

Referente a proyectos colaborativos cabe destacar la concesión del proyecto “PREGEN-LINF: Medicina de precisión genómica en Neoplasias Linfoides”, (PMP21/00015) liderado por Elías Campo y con la participación de 6 grupos CIBERONC a desarrollar durante los próximos 4 años.

PROGRAMA 5

Tumores de baja prevalencia



COORDINADOR:
Enrique de Álava Casado

A. El reto de nuestro programa para 2021 era llevar a cabo dos proyectos de investigación cooperativos acerca de **dos tumores de baja prevalencia**, seleccionados a partir de un grupo tan amplio y heterogéneo de entidades como las que son objetivo del Programa.

A.1. Entre 2020 y 2021 se dedicó a generar datos dentro del proyecto de cooperación del programa sobre el **melanoma uveal**, una neoplasia en la que hasta ahora no se había podido realizar un proyecto traslacional a nivel nacional. Para este proyecto el programa había obtenido financiación adicional a través de un premio otorgado por el GETHI (Grupo español de tumores huérfanos e infrecuentes) en 2017. En concreto el programa cubrió estos dos hitos:

- Evaluación y cuantificación de los niveles de expresión de Endoglin (EDG) / MMP14 y los efectores de la vía HIPPO TAZ / YAP en 4 cohortes independientes de muestras de melanoma uveal pareadas.
- La generación de modelos de eliminación de EDG, MMP14, TAZ y YAP mediante edición genómica utilizan-

do la tecnología CRISPR-Cas9, que se utilizaron para evaluar la funcionalidad de estas moléculas en modelos in vitro e in vivo de melanoma uveal. La generación de resultados adicionales de este primer proyecto cooperativo del Programa continúa en estos momentos.

A.2. Durante todo el 2021 hemos continuado un segundo proyecto cooperativo, que tiene como objeto el **panorama inmunológico de los tumores uterinos**. Cada grupo proporcionó herramientas, muestras y datos clínicos sobre este tumor, en los que hasta ahora no se había llevado a cabo ninguna investigación traslacional cooperativa en España. El proyecto se puso en marcha en setiembre de 2018, tras la aprobación del *Scientific Advisory Board* de CIBERONC. Los hitos hasta fines de diciembre de 2021 incluyeron:

- Realización del estudio piloto multiparamétrico y multicéntrico de caracterización de una pequeña serie de carcinomas endometriales mediante estudio del estroma y la tensegredad (GomoriPath), de la caracterización inmunofenotípica de las células del estroma (Vectra-Polaris), y de la caracterización genómica de las células tumorales y de las estromales. Esto ha permitido la caracterización molecular y arquitectónica del frente invasivo de las neoplasias malignas uterinas: en concreto hemos valorado si estos hallazgos suponen información de valor pronóstico adicional sobre los factores pronósticos establecidos.

La actividad de este segundo proyecto cooperativo se prolongará hasta finales de 2021.

B. Durante 2021 ha continuado la ejecución de dos proyectos cooperativos en los que se ha implicado el Programa para la financiación de la actividad en los tumores uterinos: Proyecto Marató-TV3 carcinoma endometrial (2019: 396k €); Proyecto de excelencia de la Junta de Andalucía sobre el sarcoma del estroma endometrial (2019: 400k €). Se ha obtenido un nuevo proyecto: ECLAI: Personalized Clinical Management of Endometrial Cancer using Liquid Biopsy, Genomics and Artificial Intelligence" (*EraPerMed2021* call) (PIs Laura Muinelo/Gema Moreno).

PROGRAMA 6

Mecanismos de progresión tumoral



COORDINADOR:
Xosé R. García Bustelo

En el área de descubrimiento y caracterización de moléculas protumorigénicas, el grupo de Xosé Bustelo ha catalogado 51 mutaciones detectadas en pacientes de cáncer en el proto-oncogén VAV1. Este trabajo permitió demostrar que la mayoría de estas mutaciones alteraban de forma diferencial las vías de señalización aguas abajo de la proteína codificada por este gen, lo que permitió su clasificación en 5 categorías funcionales diferentes. Este trabajo también demostró que la subclase funcional más frecuente actúa como “driver”, dando lugar a la rápida formación de linfomas periféricos de células T muy similares a nivel inmunofenotípico y molecular a los de pacientes (EMBO J 7: e108125). Además de identificar el impacto funcional de estas mutaciones, este trabajo ha permitido desarrollar un nuevo modelo animal de interés para el estudio de la etiología de esta enfermedad así como el ensayo pre-clínico de nuevos fármacos contra la misma. Dr. Eugenio Santos, por su parte, ha establecido el papel director de las proteínas SOS (activadoras de las oncoproteínas RAS) en cáncer de piel (Cancers 13:2152). Estos datos apuntan a que estas proteínas podrían ser buenas

dianas terapéuticas, lo que ha llevado a la búsqueda de inhibidores contra las mismas (ver más abajo).

En el área de desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas, el grupo de Pablo Menéndez (grupo de la Dra. Anna Bigas), ha identificado vulnerabilidades terapéuticas en un subtipo de leucemia linfoblástica de células B infantil a través de análisis integrativo del metiloma y transcriptoma de un amplio número de muestras de pacientes (J Clin Inv 131: e138833). Este trabajo ha tenido repercusión en el campo, dado lo poco que se conocía en este tipo de leucemia infantil. El grupo del Dr. Joan Seoane ha desarrollado un nuevo método de análisis de células del sistema inmunitario presentes en el fluido cerebroespinal que permite la caracterización del microambiente creado por metástasis cerebrales (Nat Commun 12: 1503). Este método tendrá un impacto directo en decisiones clínicas como, por ejemplo, la conveniencia del uso de protocolos inmunoterápicos específicos en pacientes con este tipo de metástasis. El laboratorio de Roger R. Gomis (grupo de Arkaitz Carracedo) ha establecido el papel de la amplificación del gen MAF en diversas respuestas terapéuticas de pacientes de cáncer de mama (JNCI Cancer Spectr 5: pkab054) lo que, a su vez, ofrece una herramienta diagnóstica muy relevante desde el punto de vista clínico. Los laboratorios de los Dres. Lluís Espinosa (laboratorio de Anna Bigas) y Jesús M. Paramio han patentado nuevos biomarcadores que permitirán un mejor diagnóstico de pacientes de cáncer colorectal (EP21382269.5) y de la respuesta de pacientes de cáncer de vejiga al bacilo Calmette-Guérin (PCT/ES2021/070204), respectivamente. Finalmente, el grupo de Eugenio Santos ha desarrollado nuevos inhibidores contra la actividad catalítica de las proteínas SOS (Biomolecules 11:1128). Estos inhibidores tienen potencial interés para tumores RAS-dependientes.

Durante este año, los investigadores del Programa han conseguido financiación internacional a través de 11 proyectos de investigación. Se han organizado también 3 reuniones del Programa dirigidas específicamente a investigadores principales, predoctorales y postdoctorales.

PROGRAMA 7

Formación



COORDINADORA:
Gema Moreno Bueno

Las actividades más destacadas del Programa de Formación y Movilidad (PFM) se han dirigido a los siguientes sub-Programas:

Promoción de jóvenes investigadores.

Se llevó a cabo la IV edición de la Jornada de Jóvenes Investigadores (IV YRM, celebrada el 13-14 diciembre de 2021) en formato híbrido, siendo la parte presencial en el PRBB-Barcelona. En este evento participaron 142 asistentes y fue seguido online por 95 participantes. Por primera vez estas jornadas se realizaron en colaboración con otro CIBER, en concreto CIBER-BBN. La organización del encuentro fue realizada por un comité científico constituido por jóvenes investigadores (pre-doctorales y postdoctorales junior) tanto de CIBERONC como de CIBER-BBN. En esta edición se recibieron 107 abstracts, seleccionándose dos trabajos de cada programa de CIBERONC y también de CIBER-BBN para que realizasen una charla. Además, el congreso incluyó dos charlas magistrales, una impartida por la Dra. López-Bigas (CIBERONC) y otra por el Dr. Trepach (CIBER-BBN). Finalmente, se incluyeron tres mesas debate

centradas en el *machine learning* y la medicina de precisión, publicaciones en revistas de alto impacto, y disseminación de hallazgos científicos en las redes sociales. Se concedieron dos premios, un premio a la mejor comunicación oral y otra para el mejor póster, elegidas por votación entre los asistentes. Tras la jornada se llevó a cabo una encuesta para analizar su valoración que obtuvo una calificación de excelente o muy buena.

Iniciación a la investigación.

Destaca el programa de contratos de iniciación a la investigación, que son financiados completamente por el PFM. Durante 2021 se ofrecieron 9 contratos de 6 meses de duración y se recibieron 16 propuestas. El número de contratos ofertados fue significativamente superior al de otros años porque el PFM recibió un presupuesto adicional procedente de la Dirección de CIBERONC.

Movilidad.

Se financiaron 4 estancias cortas en grupos internacionales y 4 en grupos nacionales, 3 de ellas entre laboratorios CIBERONC y una interdisciplinar en un laboratorio que pertenece a otra área CIBER.

Formación.

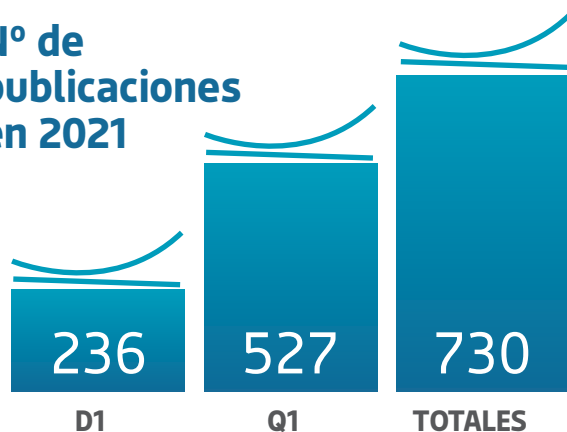
Se financió la asistencia de investigadores de nuestra red a 10 cursos externos a CIBERONC, que mayoritariamente fueron inscripciones online para un congreso internacional y la asistencia a un curso de técnicas de imagen fluorescente.

Las actividades llevadas a cabo por el PFM fueron evaluadas como excelentes en la reunión que se tuvo con el comité asesor externo en octubre de 2021.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

PUBLICACIONES

Nº de publicaciones en 2021



Colaboraciones

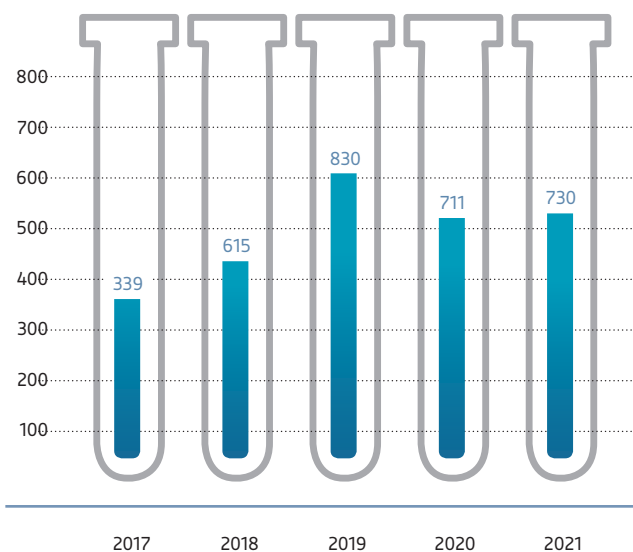
CIBERONC

CIBER*



*Entre varias áreas temáticas

Evolución de las publicaciones



10 publicaciones más relevantes según factor de impacto

FI	Publicación
91,245	Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021;385(13):1196-1206. doi:10.1056/NEJ-Moa2103485
91,245	Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2021;384(8):705-716. doi:10.1056/NEJ-Moa2024850
66,675	Melero I, Castanon E, Alvarez M, Champiat S, Marabelle A. Intratumoural administration and tumour tissue targeting of cancer immunotherapies. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(9):558-576. doi:10.1038/s41571-021-00507-y
60,716	Tauriello DVF, Sancho E, Batlle E. Overcoming TGF α -mediated immune evasion in cancer. Nat Rev Cancer. 2022;22(1):25-44. doi:10.1038/s41568-021-00413-6
49,962	Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. Nature. 2021;595(7867):432-437. doi:10.1038/s41586-021-03642-9
46,802	Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(8):525-543. doi:10.1038/s41575-021-00438-0
44,544	Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). J Clin Oncol. 2021;39(6):586-598. doi:10.1200/JCO.20.00550
44,544	Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, et al. Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol. 2021;39(11):1223-1233. doi:10.1200/JCO.20.01659
44,544	Bellini A, Pötschger U, Bernard V, et al. Frequency and Prognostic Impact of ALK Amplifications and Mutations in the European Neuroblastoma Study Group (SIOPEN) High-Risk Neuroblastoma Trial (HR-NBL1). J Clin Oncol. 2021;39(30):3377-3390. doi:10.1200/JCO.21.00086
44,544	Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, et al. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. J Clin Oncol. 2021;39(10):1139-1149. doi:10.1200/JCO.20.01814
44,544	Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNOVATE Study. J Clin Oncol. 2022;40(1):52-62. doi:10.1200/JCO.21.00838

Grupos CIBERONC, Publicaciones 2021

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Álava Casado, Enrique de	16	9	5	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla	Sevilla
▶	Alba, Emilio	15	15	3	Universidad de Málaga	Málaga
▶	Albanell, Joan	20	13	6	Consorti Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
▶	Aranda, Enrique	24	16	4	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (FIBICO)	Córdoba
▶	Arribas, Joaquín	8	8	5	Consorti Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
▶	Batlle, Eduard	7	6	6	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)	Barcelona
▶	Bigas, Anna	19	16	9	Consorti Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
▶	Campo, Elías	31	24	20	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
▶	Camps, Carlos	25	17	3	Consortio Hospital General Universitario Valencia	Valencia
▶	Capella, Gabriel	35	26	9	Fundación IDIBELL	Barcelona
▶	Carnero, Amancio	8	7	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Sevilla
▶	Carracedo, Arkaitz	14	11	7	CIC BIOGUNE	Vizcaya
▶	Carrato, Alfredo	22	15	3	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Cervantes, Andrés	13	13	5	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA)	Valencia
▶	Colomer, Dolors	31	22	12	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
▶	Crespo, Pedro	5	2	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Cantabria
▶	Esteller, Manel	30	25	13	Fundación Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras	Barcelona
▶	Feliú, Jaime	38	20	4	Servicio Madrileño de Salud	Madrid

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
►	García Bustelo, Xosé Ramon	8	6	1	Fundación de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca	Salamanca
►	García Sanz, Ramon	62	41	18	Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la salud de Castilla y León	Salamanca
►	López López, Rafael	49	36	10	Servicio Gallego de Salud	Coruña, A
►	López Otín, Carlos	7	5	5	Universidad de Oviedo	Asturias
►	Malats, Núria	10	7	3	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	Madrid
►	Martín, Miguel	22	15	7	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Matias-Guiu, Francisco J.	38	31	14	Instituto de Investigación Biomédica de Lleida. Fundación Dr. Pífarre	Lleida
►	Melero, Ignacio	25	22	17	Universidad de Navarra	Navarra
►	Montuenga, Luis	18	15	11	Fundación para la Investigación Médica Aplicada	Navarra
►	Moreno, Gema	7	6	2	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
►	Muñoz, Alberto	6	6	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
►	Noguera, Rosa	11	5	2	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA)	Valencia
►	Orfao, Jose Alberto	32	24	10	Fundación de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca	Salamanca
►	Palacios, Jose	7	4	1	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Pandiella, Atanasio	21	19	4	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
►	Paramio, Jesús María	23	16	10	Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)	Madrid
►	Paz-Ares, Luis	46	31	19	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Piris, Miguel Ángel	14	11	6	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
►	Prósper, Felipe	26	24	15	Fundación para la Investigación Médica Aplicada	Navarra

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Ramón y Cajal, Santiago	18	6	1	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
▶	Real, Francisco	8	7	6	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	Madrid
▶	Rodríguez Tapia, Juan Pablo	32	17	2	Fundación para la Investigación e innovación Biosanitaria en el Principado de Asturias (FINBA)	Asturias
▶	San Miguel, Jesús Fernando	47	39	29	Universidad de Navarra	Navarra
▶	Santisteban Sanz, M. Pilar	8	8	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Madrid
▶	Santos de Dios, Eugenio	7	4	1	Fundación de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca	Salamanca
▶	Sanz Santillana, Guillermo	40	19	9	Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de la Comunidad Valenciana	Valencia
▶	Seoane, Joan	9	9	7	Fundación Privada Instituto de Investigación Oncológica Valle de Hébron-VHIO	Barcelona
▶	Tabernero, Josep María	13	11	8	Fundación Privada Instituto de Investigación Oncológica Valle de Hébron-VHIO	Barcelona



Patentes con titularidad CIBER 2021

Solicitadas

- PCT/ES2021/070951 Biomarcadores y método para predecir o pronosticar la respuesta al tratamiento con inhibidores de BRAF y de MEK (BRAFi + MEKi) y para el seguimiento de los pacientes
- EP21382269.5 Genomic predictor of outcome in cancer





CIBERSAM

Salud Mental

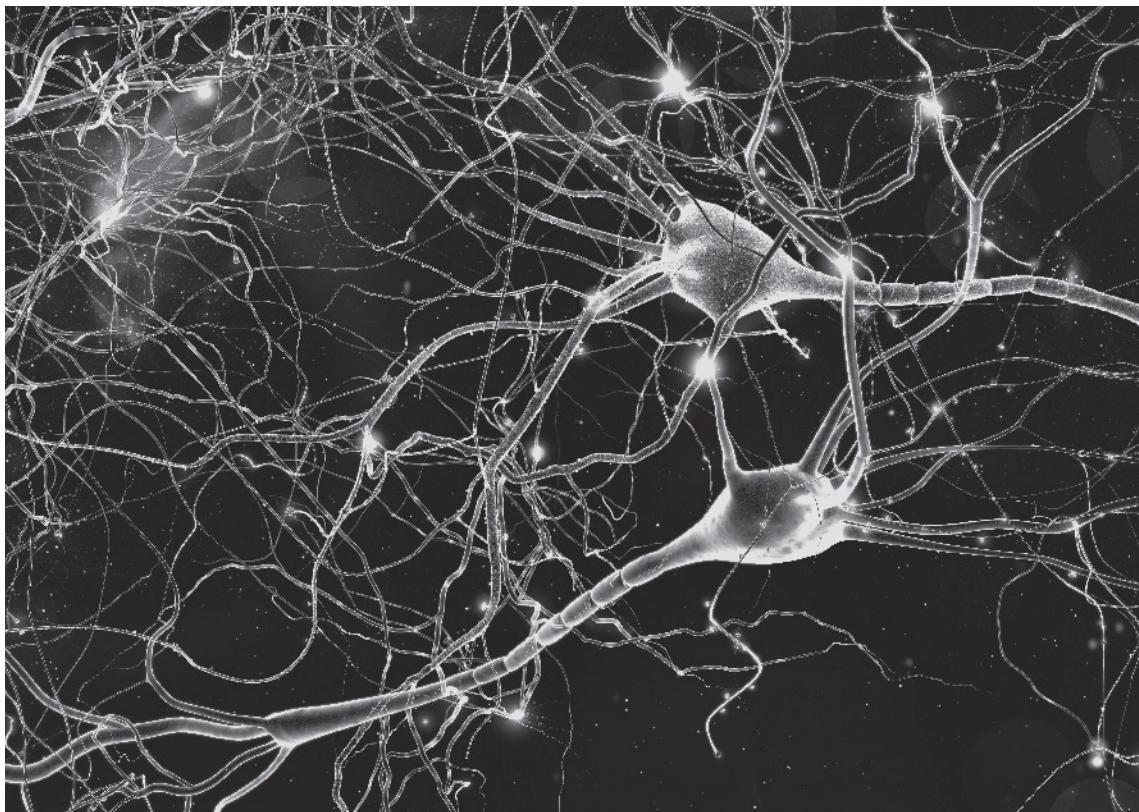


Presentación del director científico

Eduard Vieta Pascual

Hablar del CIBERSAM en 2021 es volver a hablar de la pandemia Covid-19 pero, además, del terrible impacto de la misma sobre la salud mental de la población mundial. En 2021 la pandemia ha entrado en una fase de cierto control, gracias a la vacunación masiva y el aprendizaje derivado de la investigación, pero asistimos a una eclosión de casos de patologías psiquiátricas diversas derivadas del estrés pandémico, las dificultades de acceso a cuidados y las secuelas post-covid. CIBERSAM ha respondido con trabajo colaborativo y traslacional, publicando una cifra récord de artículos (957), entre ellos 149 sobre Covid-19 y salud mental. Además, las actividades formativas se han adaptado a formatos virtuales y se ha realizado un gran esfuerzo para compaginar investigación, asistencia y docencia. Se han editado 32 guías de la práctica clínica, se han registrado 3 patentes, y los Programas, Plataformas y grupos de investigación se han coordinado como nunca para explotar datos y cooperar en la distancia. Siete artículos sobre la carga de las enfermedades mentales, publicados en The Lancet, Nature y Nature Medicine, han identificado la discapacidad de niños, adolescentes y adultos, centrándose no sólo en la Covid sino también en aspectos como el consumo de tabaco, la hipoacusia, y otras patologías. Un estudio pionero, publicado en JAMA, ha demostrado que un entrenamiento en reducción del estrés en embarazadas es capaz de reducir el riesgo de tener un recién nacido de bajo peso y de toda una serie de complicaciones obstétricas y neonatales. En un año récord de suicidios en España, los hallazgos de CIBERSAM han comenzado a aplicarse a programas de prevención de la conducta suicida en diversas comunidades autónomas, y se sigue reclutando pacientes de riesgo para la cohorte SURVIVE, en la que participan 8 grupos de CIBERSAM.

Todos los programas participan en consorcios internacionales, como el *Psychiatric Genomics Consortium* (PGC) y ENIGMA, que han publicado trabajos de altísimo valor científico como la identificación de los genes de riesgo para el desarrollo del trastorno bipolar (con más de 400.000 sujetos) o de neuroimagen estructural y funcional de las psicosis. Además, nuestros investigadores han recibido numerosos premios y reconocimientos y 3 de ellos figuran en la lista de Clarivate de las “mentes más influyentes del mundo”. Conviene destacar también en este año el éxito en convocatorias de proyectos internacionales y de recursos humanos y la lectura de decenas de tesis doctorales. CIBERSAM ha sido especialmente activo en la difusión y divulgación de los avances científicos que ha protagonizado, con una clara mejora de su visibilidad mediática. Finalmente, CIBERSAM sigue incidiendo en sus políticas meritocráticas, la transparencia en la gestión, las políticas de perspectiva de género y de recambio generacional y el cuidado de aquellos aspectos que puedan contribuir a mitigar el cambio climático. Confiamos en que 2022, que ha empezado con un conflicto bélico en ciernes, acabe siendo el año del fin de la pandemia y del principio del fin de la oleada de casos de trastornos mentales que estamos sufriendo.



PROGRAMAS

SAM

PROGRAMA 1

Depresión y prevención del suicidio



COORDINADOR:
Diego Palao Vidal

En el primer año de pandemia COVID-19, el año 2020, se ha producido un incremento del suicidio en España del 7,4% y, por primera vez desde que hay registros, más de 1.000 casos fueron mujeres. La pandemia también se ha asociado a un incremento de más del 25% de la incidencia de depresión, la enfermedad mental más prevalente, estrechamente relacionada con la muerte por suicidio y, además, la principal causa de discapacidad a nivel mundial. El suicidio también se asocia a otras enfermedades mentales y, el hecho de que se pueda prevenir, lo convierte en un objetivo de investigación transversal para CIBERSAM y, especialmente, para los grupos del programa y un grupo vinculado.

Durante el año 2021 se han publicado más 300 artículos sobre depresión y más de 100 sobre suicidio en colaboración con

otros CIBER y grupos de investigación internacionales en epidemiología, neurobiología y prevención. Los 5 grupos del Programa han publicado más de 130 artículos en revistas de alta calidad (p.ej. *JAMA Psych*, *Nature Communications*, *Br J Pharmacol*,...). Se ha conseguido financiación competitiva para 26 proyectos nacionales y 10 internacionales. Continúa, también, la investigación de la cohorte SURVIVE, que implica a 8 grupos del CIBERSAM y estudia intervenciones preventivas del suicidio y facilita la monitorización de las conductas suicidas en España.

En la línea epidemiológica del programa, destacar los estudios que analizan el impacto de la COVID-19 en la salud mental de la población general, en personas con enfermedad mental y en distintos grupos como el de gestantes o madres lactantes y, de gran interés, la repercusión emocional en profesionales sanitarios.

A nivel más general, se han publicado los resultados de estudios de costes de la depresión y de la depresión resistente en España. También se han difundido nuevos resultados sobre diversos factores asociados (sociodemográficos, estilos de vida, envejecimiento, soledad, dolor). Resaltar la difusión de nuevos logros en el estudio de déficits cognitivos en la depresión o del riesgo de suicidio en adicciones comportamentales y la respuesta a tratamientos psicológicos.

De especial relevancia son las publicaciones participativas en consorcios internacionales, como GEMRIC y ENIGMA, que han profundizado en la identificación de las áreas cerebrales implicadas en el mecanismo de acción de la terapia electroconvulsiva, así como los factores genéticos, ambientales, demográficos, cognitivos y psicosociales asociados. Varios grupos continúan investigando el desarrollo y evaluación de posibles biomarcadores diagnósticos y pronósticos en neuroimagen, evaluaciones neurocognitivas, neurofisiológicas, inflamatorias y genéticas.

En las líneas de bases moleculares y evaluación de nuevos fármacos y dianas terapéuticas en depresión, se continúa investigando la vía glutamatérgica, los efectos antidepresivos de oligonucleótidos en modelos animales y de la psilocibina en ensayos clínicos en pacientes. Durante el año 2021, se han logrado 8 contratos competitivos y se han presentado 29 tesis doctorales. También hay que destacar la progresiva implicación de los grupos en actividades de divulgación científica, a través de webinars y eventos on-line y la coordinación de programas de prevención del suicidio que también contribuyen a impulsar la investigación (p.ej. el PLAPRESC en Catalunya).

PROGRAMA 2

Esquizofrenia



COORDINADORA:
Edith Pomarol-Clotet

Este año 2021 se han publicado más de 200 artículos en revistas científicas con un alto nivel de impacto, entre las que destacan *World Psychiatry*, *JAMA Psychiatry*, *The Lancet Psychiatry* y *Molecular psychiatry*, *Biological Psychiatry*, entre otras.

Se han iniciado 35 nuevos proyectos competitivos entre los que destacan 2 Europeos: Horizon RIA y Marie Skłodowska-Curie COFUND además de 19 ISCIII, 1 Alicia Koplowitz, 1 Intramural CIBERSAM, 1 Ministerio de Ciencia e Innovación y 1 Ministerio de Sanidad.

Por otro lado, remarcar la captación de recursos humanos con 27 contratos, 10 Instituto de Salud Carlos III (1 Juan Rodés, 3 Sara Borrell, 2 Río Hortega, 2 PFIS, 2 Miguel Servet), 3 Ministerio de Universidades (FPU), 3 Generalitat de Catalunya (FI y PIF Salut), 2 Gobierno Vasco y 1 Marie Skłodowska-Curie Individual Fellowships.

También enfatizar que en el programa se han leído 15 Tesis doctorales este año y se han obtenido tres premios extraordinarios: Helena García-Mieres (Grupo Josep M^a Haro); Laura

Ortega (Grupo Elisabet Vilella) y Lorena de la Fuente (Grupo Pilar Sáiz).

Además, distinguir que se han recibido 22 premios, 4 de los cuales son internacionales:

- 1r premio "WPA 3 minutes Presentations Competition" (WPA World Congress of Psychiatry - World Psychiatric Association): Joan Soler-Vidal. Grupo Edith Pomarol.
- European Psychiatric Association Research Prize, categoría "Child and Adolescent Psychiatry". (European Psychiatric Association): Covadonga Martínez Díaz Caneja. Grupo Celso Arango.
- Rising Star Award (European College of Neuropsychopharmacology (ECNP): Covadonga Martínez Díaz Caneja. Grupo Celso Arango.
- ECNP Excellence award (European College of Neuropsychopharmacology (ECNP): Luis F. Callado Hernando y Leyre Urigüen Echeverría. Grupo Javier Meana.
- Premio a la mejor comunicación oral (III European Meeting on Women's Mental Health): Marta Ferrer-Quintero y Grupo Josep M^a Haro.

Finalmente, respecto a otros méritos mencionar dos patentes: "Vesículas extracelulares biocompatibles obtenidas de subproductos de la industria de fermentación de alimentos, composiciones y aplicaciones de las mismas" y "Method for predicting the onset of extrapyramidal symptoms (EPS) induced by an antipsychotic- based treatment".



PROGRAMA 3

Transtorno bipolar



COORDINADOR:
Vicent Balanzá-Martínez

Entre los resultados más relevantes del programa destacan 226 artículos de primer cuartil y 76 de primer decil publicados en revistas del máximo prestigio como *JAMA*, *Nature Genetics*, *Molecular Psychiatry*, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* o *Lancet*.

Durante 2021 se han obtenido 37 nuevos proyectos nacionales e internacionales con financiación competitiva (FIS, ISCIII, Unión Europea, Comisión Europea, Milken Foundation, Canadian Institutes of Health Research) y dos contratos privados:

- “Study of the neurotrophic effect of adult bone marrow mesenchymal stem cells in adrenoleukodystrophies”. Grupo Rafael Tabarés - Fundación The Walk on Project.
- “Consultoría para actividad en el Comité de Monitorización de Seguridad del ensayo clínico FAB117-CT-01. Grupo Rafael Tabarés - Ferrer Internacional, S.A.

Contratos competitivos en RRHH

- Río Hortega: Anna Giménez y Gerard Anmella. Grupo Eduard Vieta.
- Sara Borrell: Paola Fuentes-Claramonte. Grupo Edith Pomarol.
- Programa Predoctoral Gobierno Vasco, UPV: Jessica Fernández. Grupo Ana González-Pinto.
- Contrato predoctoral FPI-UAM: Blanca Dolz. Grupo J. Luis Ayuso.

Premios y distinciones:

- Eduard Vieta y Joaquim Radua entre los científicos más influyentes del mundo (Clarivate Analytics), 2021, Highly Cited Researchers.
- Premio Cátedra Hestia 2021 a la mejor publicación sobre COVID-19: "Changes in depression and suicidal ideation under severe lockdown restrictions during the first wave of the COVID-19 pandemic in Spain: A longitudinal study in the general population". IP: José Luis Ayuso.
- ECNP Poster Excellence Award: "Relevance of immunometabolic status for the evaluation of cognitive performance in patients with major depressive disorder". Yolanda Sánchez-Carro. Grupo Ayuso.
- Premio Extraordinario de doctorado a Lorena de la Fuente: "Construcción y validación de un modelo de estadiaje clínico para el trastorno bipolar", dirigida por las Dras. Paz García-Portilla y Leticia García.
- 1er premio TOP10 Psiquiatría: "Factores de resiliencia, cognición y grosor de la retina. Los años de estudio como factor de resiliencia". Edurne García. Grupo González-Pinto.
- Ana González-Pinto: Premio Obieta a la Trayectoria Profesional 2021. Real Academia Nacional de Medicina.
- La Dra. González-Pinto obtiene la Cátedra de Psiquiatría de la Universidad del País Vasco.
- Comunicación con mayor impacto clínico del XXV Encuentro Internacional de Investigación en Cuidados. Investén – ISCIII. Raymond Salvador-Civil. Grupo Pomarol.
- Eduard Vieta: Premio a la excelencia investigadora "Josep Trueta". Academia de Ciencias Médicas y de la Salud de Cataluña y de Baleares.

Finalmente, mencionar una patente: "Vesículas extracelulares biocompatibles obtenidas de subproductos de la industria de fermentación de alimentos, composiciones y aplicaciones de las mismas". Grupo Elisabeth Vilella.

Entre los **logros científicos** destacan:

- Un total de 22 tesis doctorales.
- Guías Clínicas
 - > "COVID-19 Clinical management Living guidance (WHO)" (Ayuso).
 - > "Documento de consenso sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas" (González-Pinto, Leza, Tabarés, Ramos-Quiroga)
 - > "Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with bipolar disorder and comorbid substance use" (González-Pinto, Baeza, Sáiz, Haro, Vieta).
- Participación del Dr. Eduard Vieta en el estudio más extenso de la historia sobre riesgo genético de trastorno bipolar, publicado en Nature Genetics y que ha identificado 15 dianas terapéuticas.

PROGRAMA 4

Innovación terapéutica



COORDINADOR:
Juan Carlos Leza

Publicaciones científicas, en un alto porcentaje artículos en primer decil. Entre ellas: *Lancet Psychiatry*, *Biological Psychiatry*, *Brain*, *Nature Communications*, *Neuropsychopharmacology*, *Neuron*, *Nature Genetics*, *JAMA*, *Translational Psychiatry*, *Journal of Neuroscience*, *Cell Reports*, *Brain Imaging and Behavior*, *Pain*, *Pharmacology and Therapeutics*, *International J Mol Science*, *Journal of Neurology*, *European J Neurology*, *JAMA Psychiatry*...

La mayoría de los artículos colaborativos entre grupos del Programa y en CIBERSAM, o con otros consorcios CIBER, Redes o IIS del ISCIII, y un buen número con colaboraciones internacionales.

17 guías clínicas, varias de ellas internacionales.

Captación de fondos, numerosos proyectos competitivos procedentes de organismos públicos estatales: MCINN, ISCIII-FIS; regionales: Generalitat Valenciana (Prometeo), Junta de Andalucía, Comunidad de Madrid, Generalitat de Cataluña. También de ámbito supranacional: varios proyectos de la UE, así como de Fundaciones: La Marató TV3, Koplowitz y Milken (USA).

Contratos con empresas para el desarrollo o evaluación de modelos, procedimientos o evaluación de nuevas moléculas de interés terapéutico: Monteloeder, miCure Therapeutics, Siemens Gamesa, Janssen Cilag, Pfizer, GW Pharmaceuticals, Hoffmann-La Roche, Janssen Pharmaceutica, Lundbeck y Brainhealth Solution SL.

Recursos Humanos: Supranacionales: UNA4CAREER-UE. Nacionales: postdoctorales CIBER LC, Margarita Salas, Miguel Servet, FPU, FPI, JAE-intro, Río Hortega, Sara Borrell, PFIS, Juan de la Cierva. Regionales: Atracció de Talent (Univ. Valencia), Post-doc y captación de talento EMERGIA (Junta de Andalucía) y Programa Predoctoral de Formación Investigador no Doctor (País Vasco).

Actos divulgativos de la ciencia: el Día Internacional de la Mujer y Niña en la Ciencia, Semana de la Ciencia 2021, visitas a Institutos de bachillerato, publicaciones divulgativas, actos con asociaciones de pacientes, artículos en prensa y entrevistas en radio y TV. Asimismo, muchos grupos mantienen cuentas de *twitter* y páginas web muy activas en divulgación de noticias científicas.

Miembros del Programa han coordinado, participado o sido invitados en numerosos **Foros científicos nacionales o internacionales**.

Entre los **logros científicos** más importantes de los grupos del programa se encuentran:

- Identificación de diferentes patrones de microbiota intestinal en pacientes con depresión y su relación con rutas de activación inmune sistémica.
- La exposición a estrés durante la adolescencia modifica los circuitos inhibitorios de la corteza prefrontal, particularmente en hembras.
- La comorbilidad de depresión y dolor crónico produce diferentes adaptaciones a lo largo del tiempo a nivel del *locus coeruleus*.
- La administración intranasal de un miR-135 sintético induce respuestas antidepresivas en un modelo murino.
- Se ha descrito un mecanismo de señalización sesgada (*biased agonism*) alterada en la señalización celular de receptores 5-HT_{2A} en cerebro de sujetos con esquizofrenia.
- Se han identificado 33 nuevas variantes genéticas asociadas al trastorno bipolar.
- Efectos de minociclina durante la adolescencia en la reversión parcial de las anomalías volumétricas y las vías antiinflamatorias/antioxidantes en un modelo de activación inmune materna.
- Mecanismos tras las diferencias en la clínica de la esquizofrenia según el sexo a nivel clínico, genético y de análisis de imagen cerebral.
- Coordinación del Pla de Prevenció del Suïcidi de Catalunya para el acceso en tiempo real al repertorio forense de suicidios.

PROGRAMA 5

Psiquiatría del niño y el adolescente



COORDINADORA:
Carmen Moreno Ruíz

Programa integrado por 6 grupos clínicos y básicos que desarrolla investigación en trastornos mentales de inicio en la infancia y la adolescencia con varios proyectos europeos y proyectos colaborativos. En 2021 se han desarrollado proyectos sobre la influencia de las vacunas, biomarcadores infecciosos e inmunológicos y análisis de las redes transcrito-interactoma en el curso de los trastornos de tics, los correlatos neurales, hormonales y neuropsicológicos del embarazo y el parto, la interacción genética y ambiente en hijos de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar, los mecanismos epigenéticos implicados en los trastornos del espectro autista en prematuros extremos y la caracterización de individuos en riesgo de psicosis entre otros.

Las publicaciones han sido mayoritariamente en revistas indexadas en el primer cuartil según el JCR como *Lancet*, *World Psychiatry*, *Nature Genetics*, *Lancet Psychiatry*, *JAMA Psychiatry*, *JAMA Pediatrics*, *Molecular Psychiatry*, *Small*, *Neurology* o *Schizophrenia Bulletin*.

Entre los resultados destacan una revisión sistemática y metaanálisis sobre la utilidad de las intervenciones universales y selectivas para prevenir pobres resultados en salud mental

en jóvenes, una revisión paraguas sobre intervenciones para la prevención primaria de depresión y el desarrollo de un atlas de los factores no genéticos de riesgo y protección de los trastornos mentales, que encuentra que están principalmente involucrados en el periodo temprano del desarrollo y subraya la relevancia de la intervención temprana para la prevención de los trastornos mentales. Estudios en adolescentes con alto riesgo de psicosis muestran que las alteraciones en teoría de la mente y la disminución en conectividad prefrontal preceden el inicio de psicosis y que esta población presenta más eventos estresantes y mayor sensibilidad al estrés que controles, así como elevada presencia de depresión mayor y de síntomas negativos atenuados. Estudios de neuroimagen han encontrado asociación entre pérdida de volumen de sustancia gris y empeoramiento en memoria de trabajo en adolescentes con primer episodio psicótico y, en niños y adolescentes con riesgo familiar, relación entre el inicio de clínica psicótica y mayor adelgazamiento cortical. Resultado de la participación en consorcios internacionales, se han descrito asimetrías estructurales en TDAH frente a controles y, tras análisis mediante *machine learning*, alteraciones estructurales similares en niños y adultos con TDAH. Se han detectado cambios cerebrales inducidos por el embarazo hasta 6 años postparto, hallazgos que van en la línea de una revisión realizada también por miembros del programa. En niños y adolescentes expuestos a maltrato infantil se ha descrito alteración dosis-respuesta en el funcionamiento del eje HPA y correlación entre disregulación emocional y estrés reciente con comportamiento suicida. Un estudio sobre la mortalidad adolescente a nivel mundial ha documentado que en 2019 el 8,2% de las muertes entre 10-24 años se debieron a autolesiones.

Miembros del programa han sido galardonados con el Rising Star Award del European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), el European Psychiatric Association Research Prize, categoría "Child and Adolescent Psychiatry", el Premio de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB) a la investigadora de referencia de excelencia y el Premio a mejor médico del año de los premios ABC Salud.

PROGRAMA 6

Trastornos psicosomáticos, de ansiedad y de control de impulsos



COORDINADORA:
Virginia Soria

Cabe destacar la difusión de resultados de las principales líneas de investigación (envejecimiento y cognición, trastornos de ansiedad, del espectro obsesivo-compulsivo e impulsivo, neuroinflamación y dolor) en prestigiosas revistas (D1) como *Nature Communications*, *JAMA Psychiatry*, *Lancet Psychiatry*, *Molecular Psychiatry*, *Biological Psychiatry*, *Translational Psychiatry*, *Brain Behaviour and Immunity* y *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, entre otras. También es remarcable la divulgación en medios de comunicación y actos dirigidos a la ciudadanía, la contribución al desarrollo de nuevos investigadores con tesis doctorales con menciones de calidad, así como la obtención de premios y distinciones.

La captación de recursos en convocatorias competitivas ha sido notable. De la participación en consorcios internacionales, como ATHLOS, ENIGMA, COSMIC y el PGC, destacan logros como la identificación de procesos neurobiológicos compartidos entre diferentes trastornos psiquiátricos asociados con diferencias en el grosor cortical; la tipificación de la educación en edades tempranas y la ocupación en la edad adulta como predictores independientes de demencia;

y la detección una carga incrementada de variantes genéticas de riesgo en el TDAH con conductas disruptivas.

Durante el 2021 han visto la luz resultados de estudios impulsados a partir de la COVID-19, evaluando el impacto de la pandemia en la salud mental de la población general, trabajadores sanitarios y trastornos mentales como trastornos de ansiedad, alimentarios, juego patológico, TOC, autismo, uso de sustancias y conducta suicida. También se ha abordado el uso problemático de internet durante la pandemia, elaborando recomendaciones para profesionales y la población general.

Respecto a e-Health, destacan el desarrollo de una aplicación móvil para la evaluación longitudinal de la ansiedad, instrumentos para la evaluación del riesgo de suicidio y herramientas digitales para mantener la sociabilidad y actividad física en trastornos mentales.

Proyectos internacionales en TOC han identificado factores clínicos de riesgo de suicidio, se ha revisado la seguridad y eficacia de la estimulación cerebral profunda en el TOC severo resistente y se han observado patrones de activación cerebral anormales durante procesos de condicionamiento del miedo que predicen la respuesta a terapia cognitivo-conductual en TOC.

Se han detectado alteraciones epigenéticas en el cromosoma X y genes reguladores de estrógenos, moduladas por el trauma infantil, que podrían contribuir al desarrollo del trastorno límite de la personalidad.

En trastornos de la alimentación se ha demostrado la superioridad de la exposición mediante realidad virtual respecto a las terapias de exposición in-vivo en el tratamiento de la distorsión de la autoimagen y el temor al incremento ponderal; y se ha corroborado una desregulación inflamatoria sistémica.

Se ha publicado un consenso sobre microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas, y se han identificado diferentes patrones de microbiota intestinal en pacientes con depresión y su relación con rutas de activación inmune sistémica.

También destaca una revisión sobre la actividad del locus coeruleus y sus proyecciones en la comorbilidad entre depresión, ansiedad y dolor crónico, recalcando las herramientas traslacionales disponibles para dilucidar los mecanismos subyacentes. Además, se ha demostrado el papel de vías neuronales específicas en esta comorbilidad, implicando receptores alfa-adrenérgicos a nivel del córtex cingulado.

PROGRAMA 7

Formación



COORDINADORA:
Esther Berrocso

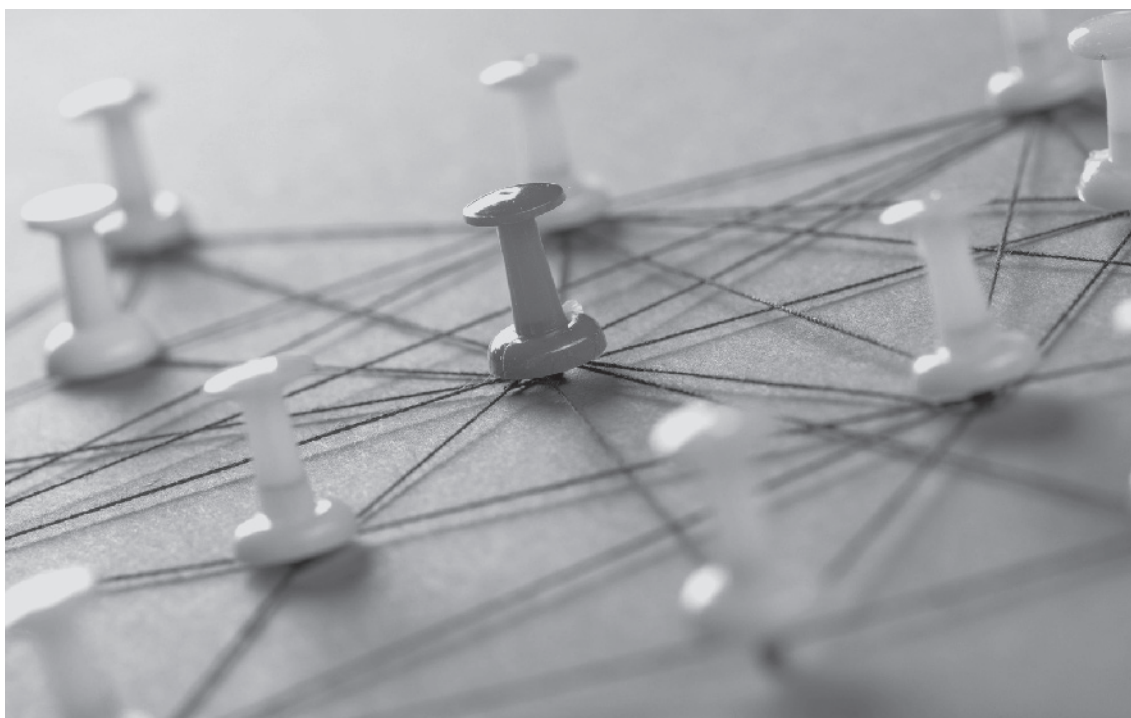
Durante año 2021, el Programa de Formación ha financiado un total de 64 acciones. Entre estas, se realizaron 3 estancias de formación y las inscripciones a cursos y seminarios de investigación, 32 actividades fueron con participación "on-line" y 25 presenciales, en diversos eventos con presencia del CIBERSAM.

Entre ellos:

- [XXII Simposio de trastornos bipolares y depresivos](#)
- [8ª edición del Laboratorio de Ideas de CIBERSAM](#)
- [XVIII Curso Intensivo CIBERSAM de Introducción a la Investigación en Neurociencias](#)
- [28 Symposium Internacional sobre Controversias en Psiquiatría](#)
- [XI Workshop del Banco de Instrumentos del Cibersam](#)
- [Curso teórico-práctico en Terapia electroconvulsiva](#)
- [XIV Congreso Nacional de Psiquiatría](#)
- [VII Encuentro entre investigadores en Salud Mental, pacientes y familiares](#)

- [Congreso Foro Internacional CIBERSAM de Investigación en Psiquiatría](#)
- [Utilización de muestras cerebrales humanas en el estudio de enfermedades psiquiátricas](#)
- X Jornadas intensivas de [Patologías Resistentes](#)
- En relación con el Laboratorio de Ideas 2021, este año no se pudo celebrar, como es habitual, presencialmente, debido a la pandemia Covid-19 y se celebró on-line.

Este año 2021 el Máster Interuniversitario de Iniciación a la Investigación en Salud Mental, completó 68 inscripciones. El número de alumnos matriculados en la estancia tipo A fueron 44 y en estancias tipo B, 45. Asimismo, se presentaron un total de 40 Trabajos Fin de Máster. Asimismo, se han ofertado dos nuevas asignaturas optativas: Neurodesarrollo (4 CRÉDITOS ECTS) y Bienestar en Experimentación animal (3 CRÉDITOS ECTS). También es interesante destacar que ANECA ha concedido la renovación de la acreditación del título universitario oficial de Máster Universitario en Iniciación a la Investigación en Salud Mental por la Universidad Autónoma de Barcelona; la Universidad Complutense de Madrid; la Universidad de Barcelona; la Universidad de Cádiz y la Universidad de Cantabria (https://www.mastersaludmental.unican.es/sites/default/files/RCU-M1-MENTAL_RESOLUCION%20CONSEJO%20DE%20UNIVERSIDADES.pdf).



PLATAFORMAS

- Biblioteca de instrumentos
- Colecciones de ADN y muestras biológicas
- Neuroimagen

Las tres plataformas propias de CIBERSAM y la plataforma externa vinculada han continuado su trayectoria como instrumentos de apoyo a proyectos y actividades. Los respectivos indicadores, tanto de actividad propia como de productividad (publicaciones, etc) avalan una trayectoria sostenida en el tiempo.

La actividad de las tres plataformas oficiales CIBERSAM expresada en indicadores se refleja en la siguiente tabla:

	BIBLIOTECA DE INSTRUMENTOS	COLECCIONES ADN Y MUESTRAS	NEUROIMAGEN
Instrumentos existentes	333		
Instrumentos añadidos	7		
Solicitudes de uso	28		8
Publicaciones financiadas	100		
Actividades formativas	1		
Imágenes almacenadas			24727
Grupos que aportan		10	4
Grupos usuarios		1	1
Pacientes incluidos		25666	

Por otro lado, la productividad científica generada como consecuencia del uso y explotación de las plataformas CIBERSAM en 2021 y la comparación con los datos desde 2018 se refleja en la siguiente tabla:

Utilización de Plataformas CIBERSAM por grupos intraCIBER o externos

	2018	2019	2020	2021
Total Publicaciones	24	37	37	75
Publicaciones GRIDSAM	12	11	15	25
Publicaciones ADN	3	10	10	11
Publicaciones Neuroimagen	4	7	10	8
Publicaciones Instrumentos	2	8	6	39
Total Ensayos Clínicos	0	1	1	0
Ensayos Instrumentos	-	1	1	-
Total Guías Clínicas	0	1	0	0
Guías Clínicas Instrumentos	-	1	-	-

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

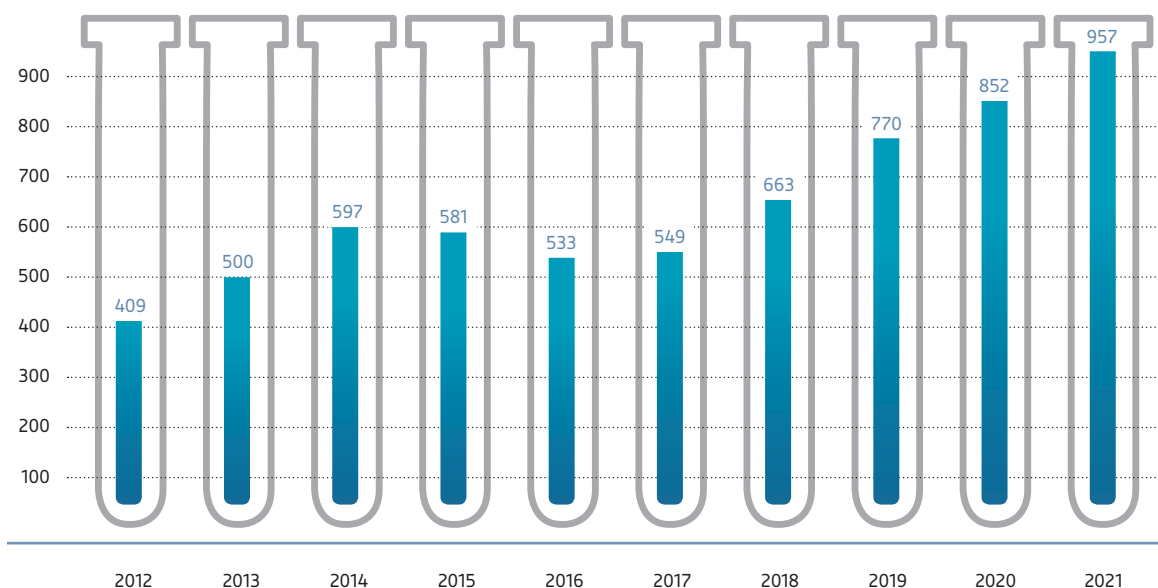
PUBLICACIONES



Colaboraciones



Evolución de las publicaciones



10 publicaciones más relevantes según factor de impacto

FI	Publicación
79,321	GBD 2019 Adolescent Mortality Collaborators. Global, regional, and national mortality among young people aged 10-24 years, 1950-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2021 Oct 30;398(10311):1593-1618. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01546-4. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34755628.
79,321	GBD 2019 Under-5 Mortality Collaborators. Global, regional, and national progress towards Sustainable Development Goal 3.2 for neonatal and child health: all-cause and cause-specific mortality findings from the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2021 Sep 4;398(10303):870-905. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01207-1. PMID: 34416195.
79,321	GBD 2019 Hearing Loss Collaborators. Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2021 Mar 13;397(10278):996-1009. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00516-X. PMID: 33714390.
79,321	GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2021 Jun 19;397(10292):2337-2360. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7. Epub 2021 May 27. PMID: 34051883.
79,321	Global Burden of Disease 2020 Health Financing Collaborator Network. Tracking development assistance for health and for COVID-19: a review of development assistance, government, out-of-pocket, and other private spending on health for 204 countries and territories, 1990-2050. Lancet. 2021 Oct 9;398(10308):1317-1343. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01258-7. PMID: 34562388
56,272	Crovetto F, Crispi F, Casas R, Martín-Asuero A, Borràs R, Vieta E, Estruch R, Gratacós E; IMPACT BCN Trial Investigators. Effects of Mediterranean Diet or Mindfulness-Based Stress Reduction on Prevention of Small-for-Gestational Age Birth Weights in Newborns Born to At-Risk Pregnant Individuals: The IMPACT BCN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Dec 7;326(21):2150-2160. doi: 10.1001/jama.2021.20178. PMID: 34874420.
53,440	Kinyoki D, Osgood-Zimmerman AE, Bhattacharjee NV; Local Burden of Disease Anaemia Collaborators, Kassebaum NJ, Hay SI. Anemia prevalence in women of reproductive age in low- and middle-income countries between 2000 and 2018. Nat Med. 2021 Oct;27(10):1761-1782. doi: 10.1038/s41591-021-01498-0. PMID: 34642490.
49,962	Local Burden of Disease Vaccine Coverage Collaborators. Mapping routine measles vaccination in low- and middle-income countries. Nature. 2021 Jan;589(7842):415-419. doi: 10.1038/s41586-020-03043-4. PMID: 33328634.
49,548	Fusar-Poli P, Radua J, Jauhar S. Lack of robust meta-analytic evidence to favour cognitive behavioural therapy for prevention of psychosis. World Psychiatry. 2021 Oct;20(3):443-444. doi: 10.1002/wps.20896. PMID: 34505393.
49,548	Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C, Berk M, Patel V, Ioannidis JPA. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. World Psychiatry. 2021 Jun;20(2):200-221. doi: 10.1002/wps.20869. PMID: 34002494.

Grupos CIBERSAM, Publicaciones 2021

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
►	Arango López, Celso	90	63	24	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Ayuso Mateos, José Luis	45	20	7	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
►	Baeza Pertegaz, María Inmaculada	86	56	21	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
►	Berrocoso Domínguez, Esther	19	14	3	Universidad de Cádiz	Cádiz
►	Bortolozzi Biasoni, Analía	5	4	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Barcelona
►	Crespo Facorro, Benedicto	44	31	5	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla	Sevilla
►	Desco Menéndez, Manuel	22	12	2	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Fañanás Saura, Lourdes	31	15	7	Universidad de Barcelona	Barcelona
►	González-Pinto Arrillaga, Ana	62	24	4	Asociación Instituto de Investigación Sanitaria BIOARABA	Álava
►	Haro Abad, Josep Maria	204	120	47	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu	Barcelona
►	Ibáñez Cuadrado, Ángela	73	41	6	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
►	Leza Cerro, Juan Carlos	54	36	4	Universidad Complutense de Madrid	Madrid
►	Meana Martínez, José Javier	44	27	8	Universidad del País Vasco	Vizcaya
►	Menchón Magriña, José Manuel	67	41	9	Fundación IDIBELL	Barcelona
►	Nácher Roselló, Juan Salvador	39	28	6	Universidad de Valencia	Valencia
►	Olivares Díez, José Manuel	14	5	1	Servicio Gallego de Salud	Pontevedra
►	Palao Vidal, Diego José	54	32	14	Corporación Sanitaria Parc Taulí	Barcelona
►	Pérez Sola, Víctor	88	55	9	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
►	Pomarol Clotet, Edith	39	23	6	Fundación para la Investigación y Docencia María Angustias Giménez (FIDMAG)	Barcelona
►	Ramos Quiroga, José Antonio	65	38	14	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona

	Jefe de grupo	Publicaciones	Q1	D1	Institución - Centro	Prov. Centro
▶	Rodríguez-Jiménez, Roberto	48	34	9	Servicio Madrileño de Salud	Madrid
▶	Sáiz Martínez, Pilar Alejandra	46	24	5	Universidad de Oviedo	Asturias
▶	Tabarés Seisdedos, Rafael	39	31	9	Universidad de Valencia	Valencia
▶	Vieta Pascual, Eduard	173	101	36	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
▶	Vilella Cuadrada, Elisabet	16	8	3	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili	Tarragona



Patentes con titularidad CIBER 2021

Solicitadas

- Plataforma de pupilometría bilateral en pequeños animales.
- Vesículas extracelulares biocompatibles obtenidas de subproductos de la industria de fermentación de alimentos, composiciones y aplicaciones de las mismas.

Concedidas

- "Modified mir-135, conjugated form thereof, and uses of same"



Guías clínicas 2021

- Abordaje de la salud mental del usuario con prácticas de chemsex.
- Body dysmorphic disorder: a treatment synthesis and consensus on behalf of the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders and the Obsessive Compulsive and Related Disorders Network of the European College of Neuropsychopharmacology.
- Buenas prácticas clínicas para la contención de personas con trastorno mental en estado de agitación.

- [Clinical practice guideline on pharmacological and psychological. management of adult patients with an Anxiety Disorder and comorbid substance use.](#)
- [Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with attention deficit and hyperactivity disorder and comorbid substance use.](#)
- [Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with bipolar disorder and comorbid substance use.](#)
- [Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with depression and a comorbid substance use disorder.](#)
- [Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with schizophrenia spectrum disorders and a comorbid substance use.](#)
- [Consensus on nomenclature for clinical staging models in bipolar disorder: A narrative review from the International Society for Bipolar Disorders \(ISBD\) Staging Task Force.](#)
- [COVID-19 Clinical management Living guidance.](#)
- [Depresión. Pautas de actuación y seguimiento.](#)
- [Documento de consenso sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas.](#)
- [Drug development for Autism Spectrum Disorder \(ASD\): Progress, challenges, and future directions.](#)
- [Guía de Terapia Electroconvulsiva \(TEC\).](#)
- [Humanization in mental health plans in Spain.](#)
- [Identification and management of cardiometabolic risk in subjects with schizophrenia spectrum disorders: A Delphi expert consensus study.](#)
- [Indicadores de calidad en Psiquiatría.](#)

- International Consensus Statement for the Screening, Diagnosis, and Treatment of Adolescents with Concurrent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder.

- Learning to deal with problematic usage of the internet.

- Manifesto for an ECNP Neuromodulation Thematic Working Group (TWG): Non-invasive brain stimulation as a new Super-subspecialty.

- Mental health services during the first wave of the COVID-19 pandemic in Europe: Results from the EPA Ambassadors Survey and implications for clinical practice.

- Patient care, right to information and consent for minors in situations of parental conflict. Clinical guidelines in the context of Spanish legislation

- Pla de prevenció del suïcidi de Catalunya 2021-2025 (PLAPRESC).

- Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: Basic science, evidence-based knowledge and expert guidance.

- Prevalence and correlates of current suicide risk in an international sample of OCD adults: A report from the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS) network and Obsessive Compulsive and Related Disorders Network (OCDN) of the European College of Neuropsychopharmacology.

- Protocolo Clínico de Intervención Temprana en Trastorno Obsesivo Compulsivo.

- Protocolo de Intervención Temprana en Primeros Episodios Psicóticos.

- Protocolo para la prevención del suicidio en población adulta.

- Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de los Trastornos del Movimiento Funcionales.

- Reconceptualising treatment-resistant depression as difficult-to-treat depression.

- Specialty knowledge and competency standards for pharmacotherapy for pediatric obsessive-compulsive disorder.

- The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder.

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



Unión Europea

**Fondo Europeo
de Desarrollo Regional (FEDER)**
"Una manera de hacer Europa"

Fondo Social Europeo (FSE)
"El FSE invierte en tu futuro"