

# MEMORIA ANUAL 2018

*ciber*

Centro de Investigación Biomédica en Red



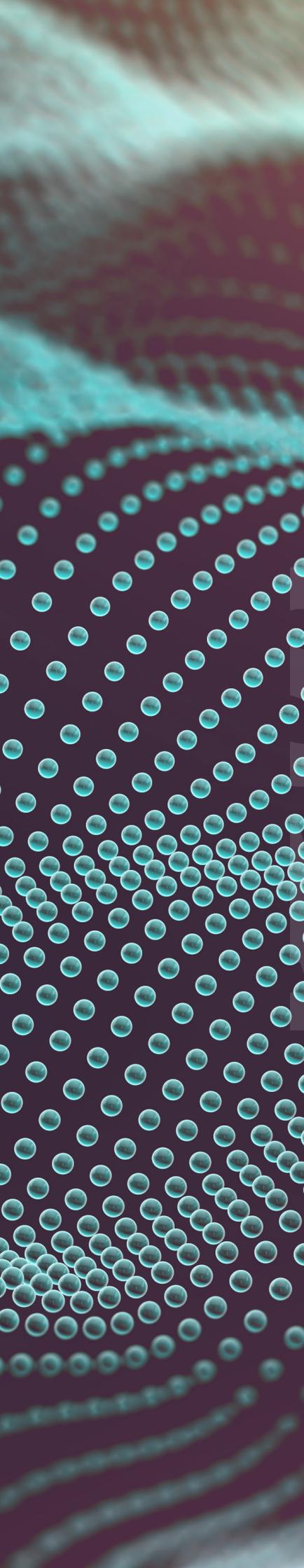
# ÍNDICE

## EL CONSORCIO CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED

• Presentación del Gerente del CIBER .....	5
• Organización interna .....	7
• Datos económicos .....	8
• Personal.....	15
• Proyectos.....	17
• Transferencia .....	21
• Comunicación .....	23

## ÁREAS TEMÁTICAS DE INVESTIGACIÓN

• Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN).....	27
• Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).....	41
• Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM).....	51
• Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) .....	61
• Enfermedades Raras (CIBERER).....	77
• Enfermedades Respiratorias (CIBERES).....	95
• Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) .....	107
• Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) .....	121
• Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN) .....	131
• Cáncer (CIBERONC) .....	145
• Salud Mental (CIBERSAM) .....	157



# PRES SENTA TION



# Presentación del gerente del CIBER

*Manuel Sánchez Delgado*

El 2018 fue el año de consolidación de las tres nuevas áreas del CIBER que se incorporaron en el anterior periodo. Con ya dos años de andadura en el consorcio, los más de 100 grupos del CIBERCV, CIBERONC y CIBERFES han adaptado sus procesos y fortalecido sus diferentes programas de investigación. Se han fomentado, además, las colaboraciones dentro de su propia área y con el resto de las áreas temáticas.

El CIBER tiene ahora que abordar el reto de “romper” los límites de sus áreas temáticas y fomentar que los grupos trabajen de manera transversal, no solo en su área sino con grupos de todo el consorcio.

Durante el periodo 2018 hemos visto la voluntad de incentivar este tipo de colaboraciones, por ejemplo, en la participación de los directores en varias jornadas científicas de otras áreas del CIBER (Jornadas CIBER-BBN y Jornadas CIBERESP, por citar algunas de ellas); o las Jornadas de Formación del CIBERES y el Laboratorio de Ideas del CIBERSAM, eventos que propiciaron un año más el diálogo e interrelación de los jóvenes investigadores de las distintas áreas CIBER.

Es destacable, asimismo, la colaboración de las áreas de ESP, OBN, CV y ONC en el Encuentro para la Excelencia de la Investigación en Salud Pública; o la colaboración en la organización del *52nd Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation (ESCI)*, evento internacional de gran prestigio en cuya organización colaboraron el CIBEROBN y CIBERCV y participaron, además CIBERFES y

CIBEREHD. Asimismo, se han lanzado algunas convocatorias de proyectos que promueven la colaboración de varias áreas; a la ya consolidada colaboración entre el CIBER-BBN y el CIBERES, en 2018 se lanzó una convocatoria entre grupos del CIBERONC y CIBER-BBN.

El modelo de Centro en Red impulsado por el Instituto de Salud Carlos III, ya consolidado y con una trayectoria de más de 10 años de investigación biomédica cuenta con cerca de 7.000 investigadores (contratados y adscritos) en más de 400 grupos de investigación de diversa índole. El presupuesto de 2018 del CIBER superó los 45 millones de euros, procedentes de ingresos de la transferencia del Instituto de Salud Carlos III, subvenciones de proyectos, prestaciones de servicios y otros fondos.

El CIBER es hoy el aliado estratégico a la hora de solicitar proyectos de investigación, un partner de gran importancia en convocatorias internacionales que requieren de la colaboración de diferentes grupos. Durante 2018, el CIBER ha conseguido ayudas en convocatorias competitivas de cerca de 4 millones de €. De los 129 proyectos en ejecución durante este periodo 97 fueron nacionales, 26 europeos y 6 de EE.UU.

Los resultados científicos obtenidos en este periodo se mantienen en la línea de los años precedentes. Durante 2018 se publicaron más de 6.700 publicaciones, de las cuales cerca de 4.000 fueron de primer cuartil y más de 1.700 en primer decil.

Es remarcable, asimismo, el creciente interés de los investigadores por difundir sus resultados

a la sociedad. Muestra de ello es la cantidad de contenidos informativos que se distribuyen: en 2018 se enviaron más de 160 notas de prensa a los medios de comunicación y se recogieron más de 10.000 apariciones en los mismos, tanto en diarios y webs de información general como especializada en salud. Se difundieron, además, 883 noticias a través de las webs propias del CIBER, más de 30 boletines del CIBER y de las áreas y se mantuvo la actividad en Twitter llegando a más de 31.000 seguidores en los perfiles del consorcio.

De igual manera, desde el CIBER intentamos impulsar la figura de la mujer en la ciencia sumándonos a las actividades del 11 de febrero y destacando la labor de nuestras científicas más relevantes. Tres de estas notables investigadoras tuvieron la oportunidad de presentar su trabajo dentro del CIBER en el evento de la Semana de la Ciencia que realiza todos los años el centro, como una de sus actividades de mayor éxito de divulgación científica. En noviembre de 2018 se celebró "CienciaConPartitura" donde tuvimos el honor de contar con la participación de Susana Carmona (CIBERSAM), Malu M. Chantar

(CIBEREHD), Marina Pollán (CIBERESP) y Gemma Rojo (CIBERDEM) y un público que cada año muestra mayor interés por la investigación del CIBER.

En la parte de Transferencia Tecnológica, durante 2018 se presentaron 23 nuevas solicitudes de patentes, 1 registro de propiedad intelectual, 1 marca y 2 registros de software; y se han firmado 4 contratos de licencia y 1 contrato de opción de licencia.

También quiero dar la enhorabuena desde aquí a los tres investigadores del CIBER que fueron reconocidos en 2018 con el prestigioso premio Jaume I: Dolores Corella, del CIBEROBN, y María Vallet-Regí y Ramón Martínez-Mañez, del CIBER-BBN. Dice mucho de la calidad de nuestros investigadores que 3 de los 6 galardones hayan recaído en investigadores del CIBER.

En definitiva, podemos decir que el 2018 ha sido un año de muy buenos resultados para los que formamos el CIBER y solo queda agradecer, un año más, el esfuerzo de todos los que forman el consorcio.

# Organización Interna

El Centro de Investigación Biomédica en Red, 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)
- Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)
- Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN)
- Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)
- Enfermedades Raras (CIBERER)
- Enfermedades Respiratorias (CIBERES)
- Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)
- Salud Mental (CIBERSAM)
- Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES)
- Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)
- Cáncer (CIBERONC)

En la actualidad, el CIBER cuenta con una plantilla de 913 personas y cerca de 6.000 investigadores adscritos, integrados en más de 400 grupos de investigación, sin contigüidad física, ligados a 100 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:

## Consejo Rector y Comisión Permanente

El Consejo Rector, presidido por el director del Instituto de Salud Carlos III, está formado por tres representantes del ISCIII y un representante de 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 los mismos anualmente. Tanto el funcionamiento como las finalidades de los órganos de gobierno, de apoyo y asesoramiento, quedan establecidas en los estatutos del CIBER.

## 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 el Director Científico de cada área, los coordinadores de los programas y el gerente de CIBER, así como un representante del Instituto de Salud Carlos III.

El Comité Científico Asesor Externo es un órgano de apoyo y asesoramiento 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.

## Direcciones Científicas

Los Directores Científicos del CIBER representan a cada una de las áreas temáticas y presiden los Comités de Dirección. Durante 2018, fueron los siguientes:

- 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. Jordi Bruix Tudó
- 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 CIBEROBN:  
Dr. Carlos Diéguez González
- Director Científico CIBERONC:  
Dr. Joaquín Arribas López
- Director Científico CIBERSAM:  
Dr. Eduard Vieta Pascual

# Datos económicos

## CIBER

### Recursos totales

	Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	26.303.330,00	7.113.467,94	1.904.617,58	2.583.367,69	<b>37.904.783,21</b>

### Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	166.711,43	865.944,97	581.902,22	1.614.558,62
Grupos	1.197.923,60	4.723.710,80	19.946.956,22	25.868.590,62
Formación	-	315.980,94	1.656.939,55	1.972.920,49
Programas	16.559,50	328.104,66	228.546,80	573.210,96
Plataformas	42.459,92	211.420,24	488.658,54	742.538,70
Transferencia	6.571,18	181.915,29	253.383,87	441.870,34
Third Party	-	1.540.984,39	-	1.540.984,39
Proyectos Intramurales	93.453,34	433.667,29	158.175,52	685.296,15
Proyectos Externos	116.543,88	2.449.182,80	3.073.356,54	5.639.083,22
Recursos Económicos UT	19.400,02	621.701,67	-	641.101,69
Recursos Humanos UT	-	-	1.382.202,64	1.382.202,64
Prevención Riesgos Laborales UT	2.227,97	106.774,84	-	109.002,81
Comunicación UT	-	84.308,13	-	84.308,13
<b>TOTAL CIBER</b>	<b>1.661.850,84</b>	<b>11.863.696,02</b>	<b>27.770.121,90</b>	<b>41.295.668,76</b>

(\*) La diferencia entre Gastos e Ingresos del periodo se cubre con Remanentes de Ejercicios Anteriores

## CIBER-BBN

### Recursos totales

	Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	3.960.160,00	2.233.955,71	287.775,34	206.781,21	<b>6.688.672,26</b>

### Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	-	50.879,69	64.066,29	114.945,98
Grupos	159.253,08	454.195,51	940.979,88	1.554.428,47
Formación-Capacitación	-	26.827,16	1.582.878,47	1.609.705,63
Plataformas	37.625,16	82.725,84	83.829,29	204.180,29
Trasferencia	5.582,08	63.123,60	106.470,77	175.176,45
Proyectos Intramurales	4.026,11	75.802,96	132.424,23	212.253,30
Proyectos Externos	32.093,04	1.530.543,45	547.575,56	2.110.212,05
<b>TOTAL CIBER-BBN</b>	<b>238.579,47</b>	<b>2.284.098,21</b>	<b>3.458.224,49</b>	<b>5.980.902,17</b>

## CIBERCV

### Recursos totales

	Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	-	125.911,00	-	8.000,00	<b>133.911,00</b>

### Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	55.634,54	96.178,98	150.276,76	302.090,28
Grupos	203.731,27	514.620,69	2.041.485,55	2.759.837,51
Programas	2.613,98	20.976,63	-	23.590,61
Trasferencia	-	48.832,11	-	48.832,11
Proyectos Externos	-	9.167,29	11.793,45	20.960,74
<b>TOTAL CIBERCV</b>	<b>261.979,79</b>	<b>689.775,70</b>	<b>2.203.555,76</b>	<b>3.155.311,25</b>

(\*) La diferencia entre Gastos e Ingresos del periodo se cubre con Remanentes de Ejercicios Anteriores

## CIBERDEM

### Recursos totales

	Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	2.796.280,00	73.205,00	34.000,00	-	<b>2.903.485,00</b>

### Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	-	121.542,67	50.164,27	171.706,94
Grupos	81.531,36	158.110,21	2.269.962,32	2.509.603,89
Formación	-	37.184,75	-	37.184,75
Plataformas	-	6.275,06	-	6.275,06
Proyectos Intramurales	-	4.611,51	-	4.611,51
Proyectos Externos	-	160.361,37	54.433,95	214.795,32
<b>TOTAL CIBERDEM</b>	<b>81.531,36</b>	<b>488.085,57</b>	<b>2.374.560,54</b>	<b>2.944.177,47</b>

(\*) La diferencia entre Gastos e Ingresos del periodo se cubre con Remanentes de Ejercicios Anteriores

## CIBEREHD

### Recursos totales

	Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	3.653.580,00	209.117,00	249.612,66	265.995,69	<b>4.378.305,35</b>

### Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Dirección, Secretaría Científica, Comunicación	-	117.051,50	-	117.051,50
Grupo	110.535,29	209.598,40	2.595.850,65	2.915.984,34
Formación	-	22.081,46	-	22.081,46
Plataforma	-	2.862,50	88.745,56	91.608,06
Trasferencia	-	5.906,08	-	5.906,08
Proyectos Intramurales	-	76.910,57	-	76.910,57
Proyectos Externos	10.627,07	183.894,55	479.092,03	673.613,65
<b>Total CIBEREHD</b>	<b>121.162,36</b>	<b>618.305,06</b>	<b>3.163.688,24</b>	<b>3.903.155,66</b>

# CIBERER

## Recursos totales

	Transferencia ISCI	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	4.905.860,00	552.870,44	554.503,22	134.901,88	<b>6.148.135,54</b>

## Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	-	212.294,57	49.694,07	261.988,64
Grupos	40.448,69	386.448,64	3.395.334,12	3.822.231,45
Formación	-	17.420,86	-	17.420,86
Programas	-	34.009,47	82.831,65	116.841,12
Plataformas	3.634,44	20.162,93	140.863,27	164.660,64
Trasferencia-Traslación	989,10	50.016,79	50.035,42	101.041,31
Proyectos Intramurales	3.360,90	11.450,23	-	14.811,13
Proyectos Externos	25.127,07	718.250,93	439.611,79	1.182.989,79
<b>Total CIBERER</b>	<b>73.560,20</b>	<b>1.450.054,42</b>	<b>4.158.370,32</b>	<b>5.681.984,94</b>

# CIBERES

## Recursos totales

	Transferencia ISCI	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	2.632.420,00	739.310,00	131.852,09	103.770,00	<b>3.607.352,09</b>

## Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	-	24.341,82	54.341,03	78.682,85
Grupos	132.464,22	406.415,20	1.460.516,17	1.999.395,59
Formación	-	49.547,18	12.565,28	62.112,46
Programas	-	4.013,23	-	4.013,23
Plataformas	1.200,32	14.175,91	67.036,95	82.413,18
Trasferencia	-	14.036,71	96.877,68	110.914,39
Proyectos Intramurales	31.255,21	118.655,56	-	149.910,77
Proyectos Externos	10.290,00	397.021,56	362.119,94	769.431,50
<b>TOTAL CIBERES</b>	<b>175.209,75</b>	<b>1.028.207,17</b>	<b>2.053.457,05</b>	<b>3.256.873,97</b>

## CIBERESP

### Recursos totales

	Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	2.916.660,00	228.347,97	14.950,00	37.923,10	<b>3.197.881,07</b>

### Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	109.638,03	83.495,88	33.514,93	226.648,84
Grupo	12.826,62	689.200,47	1.628.367,24	2.330.394,33
Formación	-	32.760,61	-	32.760,61
Programas	4.343,08	171.618,58	145.715,15	321.676,81
Proyectos Externos	9.003,99	108.765,99	201.901,74	319.671,72
<b>TOTAL CIBERESP</b>	<b>135.811,72</b>	<b>1.085.841,53</b>	<b>2.009.499,06</b>	<b>3.231.152,31</b>

(\*) La diferencia entre Gastos e Ingresos del periodo se cubre con Remanentes de Ejercicios Anteriores

## CIBERFES

### Recursos totales

	Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	-	1.899.247,08	34.800,00	-	<b>1.934.047,08</b>

### Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	-	31.119,05	19.084,72	50.203,77
Grupos	35.997,13	58.085,36	498.832,71	592.915,20
Plataforma	-	-	27.079,46	27.079,46
Proyectos Externos	-	210.200,00	-	210.200,00
Formación	-	1.210,00	-	1.210,00
<b>TOTAL CIBERFES</b>	<b>35.997,13</b>	<b>300.614,41</b>	<b>544.996,89</b>	<b>881.608,43</b>

# CIBEROBN

## Recursos totales

	Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	2.887.230,00	208.663,22	103.148,42	11.330,63	<b>3.210.372,27</b>

## Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	-	70.305,33	45.532,48	115.837,81
Grupos	183.352,15	484.846,86	1.669.204,80	2.337.403,81
Formación	-	29.451,93	-	29.451,93
Programas	6.360,52	54.163,22	-	60.523,74
Plataformas	-	26.201,88	81.104,01	107.305,89
Proyectos Intramurales	53.521,78	92.290,21	-	145.811,99
Proyectos Externos	17.510,16	152.065,88	296.820,84	466.396,88
<b>TOTAL CIBEROBN</b>	<b>260.744,61</b>	<b>909.325,31</b>	<b>2.092.662,13</b>	<b>3.262.732,05</b>

(\*) La diferencia entre Gastos e Ingresos del periodo se cubre con Remanentes de Ejercicios Anteriores

# CIBERONC

## Recursos totales

	Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	-	352.112,00	-	5.000,00	<b>357.112,00</b>

## Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	225,00	33.563,76	58.222,23	92.010,99
Grupos	149.283,68	824.745,12	2.108.128,56	3.082.157,36
Formación	-	45.867,77	41.733,14	87.600,91
Programas	-	28.214,09	-	28.214,09
Proyectos Intramurales	-	1.780,94	-	1.780,94
Proyectos Externos	-	17.993,89	3.606,87	21.600,76
<b>TOTAL CIBERONC</b>	<b>149.508,68</b>	<b>952.165,57</b>	<b>2.211.690,80</b>	<b>3.313.365,05</b>

(\*) La diferencia entre Gastos e Ingresos del periodo se cubre con Remanentes de Ejercicios Anteriores

# CIBERSAM

## Recursos totales

	Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	2.199.190,00	490.728,52	493.975,85	14.584,32	<b>3.198.478,69</b>

## Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Dirección Científica, Secretaría Científica, Comunicación	1.213,86	25.171,72	57.005,44	83.391,02
Grupos	88.500,11	537.444,34	1.338.294,22	1.964.238,67
Formación	-	53.629,22	19.762,66	73.391,88
Programas	3.241,92	15.109,44	-	18.351,36
Plataformas	-	59.016,12	-	59.016,12
Proyectos Intramurales	1.289,34	52.165,31	25.751,29	79.205,94
Proyectos Externos	11.892,55	501.902,28	676.400,37	1.190.195,20
<b>TOTAL CIBERSAM</b>	<b>106.137,78</b>	<b>1.244.438,43</b>	<b>2.117.213,98</b>	<b>3.467.790,19</b>

(\*) La diferencia entre Gastos e Ingresos del periodo se cubre con Remanentes de Ejercicios Anteriores

# UT

## Recursos totales

	Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	TOTAL
INGRESOS 2018	351.950,00	-	-	1.795.080,86	<b>2.147.030,86</b>

## Gastos totales

PROYECTO	Inventariable ejecutado	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal ejecutado	GASTO TOTAL
Recursos Económicos	19.400,02	621.701,67	-	641.101,69
Recursos Humanos	-	-	1.382.202,64	1.382.202,64
Prevención Riesgos Laborales	2.227,97	106.774,84	-	109.002,81
Comunicación	-	84.308,13	-	84.308,13
<b>TOTAL UT</b>	<b>21.627,99</b>	<b>812.784,64</b>	<b>1.382.202,64</b>	<b>2.216.615,27</b>

(\*) La diferencia entre Gastos e Ingresos del periodo se cubre con Remanentes de Ejercicios Anteriores

# Personal

## Distribución de personal contratado por áreas, categoría y sexo

	HOMBRE	MUJER	TOTAL GENERAL
<b>CIBER-BBN</b>	40	63	103
Diplomado	-	1	1
Doctor	24	38	62
Licenciado	14	17	31
Técnico	2	7	9
<b>CIBERCV</b>	21	61	82
Doctor	10	18	28
Licenciado	11	35	46
Técnico	-	8	8
<b>CIBERDEM</b>	18	64	82
Diplomado	-	2	2
Doctor	12	35	47
Licenciado	3	16	19
Técnico	3	11	14
<b>CIBEREHD</b>	30	66	96
Diplomado	-	4	4
Doctor	16	22	38
Licenciado	10	30	40
Técnico	4	10	14
<b>CIBERER</b>	29	95	124
Diplomado	-	1	1
Doctor	20	56	76
Licenciado	8	23	31
Técnico	1	15	16
<b>CIBERES</b>	14	56	70
Diplomado	-	5	5
Doctor	4	23	27
Licenciado	10	18	28
Técnico	-	10	10

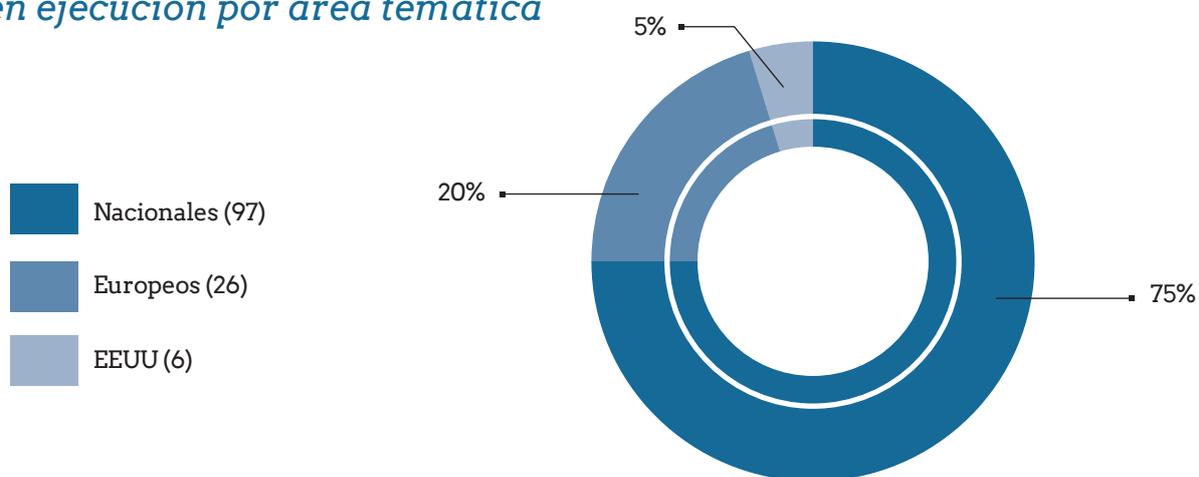
	<i>HOMBRE</i>	<i>MUJER</i>	<i>TOTAL GENERAL</i>
<i>CIBERESP</i>	15	52	67
<i>Diplomado</i>	1	8	9
<i>Doctor</i>	4	14	18
<i>Licenciado</i>	10	28	38
<i>Técnico</i>	-	2	2
<i>CIBERFES</i>	7	8	15
<i>Doctor</i>	4	3	7
<i>Licenciado</i>	3	5	8
<i>CIBEROBN</i>	19	52	71
<i>Diplomado</i>	1	5	6
<i>Doctor</i>	6	11	17
<i>Licenciado</i>	10	26	36
<i>Técnico</i>	2	10	12
<i>CIBERONC</i>	18	69	87
<i>Doctor</i>	10	31	41
<i>Licenciado</i>	8	26	34
<i>Técnico</i>	-	12	12
<i>CIBERSAM</i>	18	61	79
<i>Diplomado</i>	-	3	3
<i>Doctor</i>	9	15	24
<i>Licenciado</i>	7	36	43
<i>Técnico</i>	2	7	9
<i>CIBERUT</i>	10	27	37
<i>Doctor</i>	1	1	2
<i>Licenciado</i>	9	22	31
<i>Técnico</i>	-	4	4
<i>Total general</i>	<b>239</b>	<b>674</b>	<b>913</b>

# Proyectos

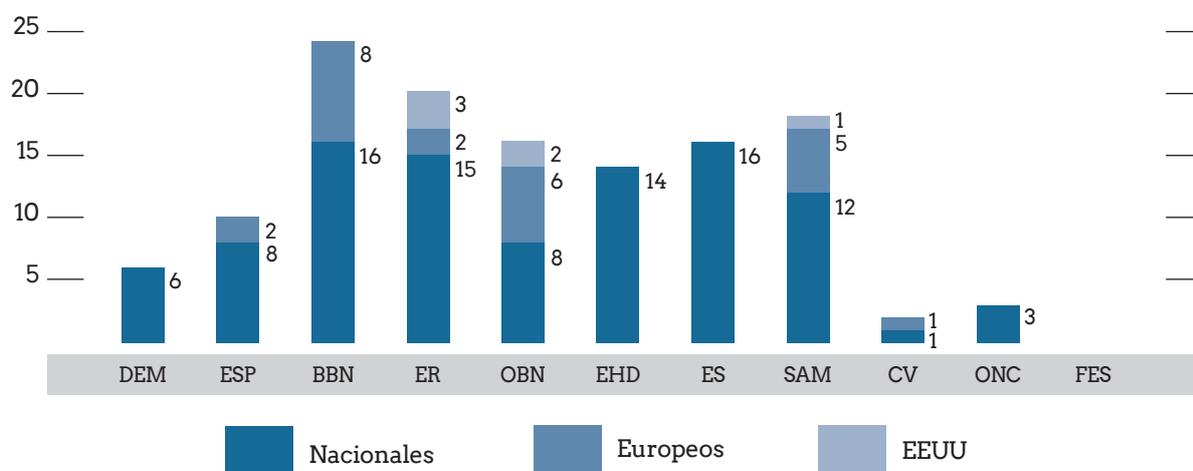
Número de proyectos en ejecución en la anualidad 2018, procedentes de ayudas competitivas:

Organismo / Ayuda	Subvenciones en ejecución 2018	Áreas Temáticas											
		BBN	CV	DEM	EHD	ER	ES	ESP	FES	OBN	ONC	SAM	
<b>Europeos</b>	<b>26</b>	8	1	-	-	2	-	2	-	8	-	5	
<b>EE.UU.</b>	<b>6</b>	-	-	-	-	3	-	-	-	2	-	1	
<b>Nacionales</b>	<b>97</b>	16	1	6	14	15	16	8	-	6	3	12	
ISCIII - FIS	31	1	-	-	3	5	7	5	-	2	-	8	
ISCIII - Otros	18	3	-	2	3	1	4	2	-	2	-	1	
MECD	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	
MINECO	19	10	-	4	1	1	1	-	-	-	-	2	
Fundaciones privadas	24	-	1	-	7	7	4	1	-	2	1	1	
Otras públicas (Gen. Valenciana, Gob. de Aragón)	4	2	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	

## Proyectos competitivos en ejecución por área temática



## Proyectos competitivos en ejecución por área temática



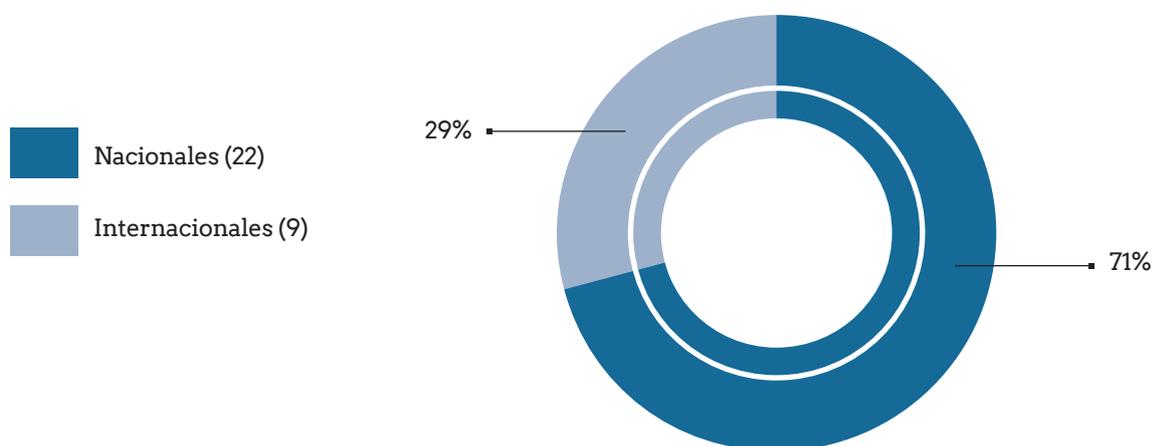
A lo largo del ejercicio 2018, CIBER ha conseguido las siguientes ayudas procedentes de convocatorias competitivas.

Fecha concesion	Organismo	Nacional/ internacional	Denominacion proyecto	TOTAL CONCEDIDO
1/4/18	Comisión Europea	Internacional	GrapheneCore2	100.000,00 €
30/5/18	Comisión Europea	Internacional	INSPIRE-MED	250.904,88 €
13/6/18	Comisión Europea	Internacional	POSITION II	153.125,00 €
14/6/18	MINECO	Nacional	La interacción entre microbiota y metabolismo del huesped regula la epigenetica del huesped - bfu2017-87958-p	205.700,00 €
15/6/18	Sociedad Española De Cardiología	Nacional	El receptor nuclear NOR-1 en el remodelado cardiaco: análisis de mecanismos fisiopatológicos y validación de un modelo animal de utilidad preclínica	15.000,00 €
18/6/18	Comisión Europea	Internacional	Innovation in Tuberculosis	61.648,00 €
30/6/18	Mineco	Nacional	Gestión coordinada y promoción estratégica de NANBIOSIS	89.700,00 €
27/7/18	Generalitat Valenciana	Nacional	Ayuda Grupos Emergentes GVA_Gema Garcia	16.000,00 €
27/7/18	Generalitat Valenciana	Nacional	Ayuda Grupos Emergentes GVA_Mariam Ibáñez	15.937,60 €
13/8/18	MECD	Nacional	Ayuda de Movilidad José Castillejo-Beneficiaria Andrea Mayado	17.976,00 €
13/8/18	MECD	Nacional	Ayuda de Movilidad José Castillejo-Beneficiaria Laura Asín	11.620,00 €

<i>Fecha concesion</i>	<i>Organismo</i>	<i>Nacional / internacional</i>	<i>Denominacion proyecto</i>	<i>TOTAL CONCEDIDO</i>
<b>11/10/18</b>	Comisión Europea	Internacional	RD ACTION - Orphanet Network	82.494,84 €
<b>23/10/18</b>	Gobierno de Aragón	Nacional	Subvenciones para la reparación, mantenimiento y puesta a punto de equipamiento científico EQ/029/2018	2.800,00 €
<b>26/10/18</b>	Comisión Europea	Internacional	CARDIATEAM	655.500,00 €
<b>7/11/18</b>	Instituto de Salud Carlos III	Nacional	MV18/00020	6.080,00 €
<b>8/11/18</b>	Instituto de Salud Carlos III	Nacional	PI18/00266_Carlos Camps. INMUNOGRAMA NO INVASIVO. Aproximación multidimensional para caracterizar y monitorizar el estatus inmune en cáncer de pulmón	123.420,00 €
<b>8/11/18</b>	Instituto de Salud Carlos III	Nacional	PI18/01020- Vanesa García Barberan_ Papel de los exosomas como reguladores epigeneticos en el microambiente tumoral	105.270,00 €
<b>8/11/18</b>	Instituto de Salud Carlos III	Nacional	PI18/00825 - Eva M <sup>a</sup> Navarrete : Dieta y actividad física en embarazo y tras el nacimiento y longitud del telómero en niños y adolescentes: Proyecto TeloDiPA	75.020,00 €
<b>8/11/18</b>	Instituto de Salud Carlos III	Nacional	PI18/00850 - Diana Gomez - Mapas de riesgo de vectores y enfermedades emergentes o reemergentes en España. (MARVEEE)	26.620,00 €
<b>8/11/18</b>	Instituto de Salud Carlos III	Nacional	PI18/00803 - Beatriz García: Identificación de las vías de conexión entre calcificación vascular y mineralización ósea en diabetes mellitus tipo 2. Evaluación de su bloqueo como aproximación terapéutica.	62.920,00 €
<b>8/11/18</b>	Instituto de Salud Carlos III	Nacional	PI18/00449- Manuel Sánchez de la Torre: Medicina de precisión en pacientes con apnea del sueño y síndrome coronario agudo: Modelo predictivo de respuesta al tratamiento	87.120,00 €
<b>8/11/18</b>	Instituto de Salud Carlos III	Nacional	PI18/00411- Irene Latorre: Caracterización de nuevos marcadores celulares y estudio de anticuerpos glicosilados en el manejo de tuberculosis	87.120,00 €
<b>8/11/18</b>	Instituto de Salud Carlos III	Nacional	PI18/01165 - Eva García Escobar	117.370,00 €
<b>19/11/18</b>	MINECO	Nacional	PTA2017-14443-I Paolo Saccardo	39.000,00 €
<b>20/11/18</b>	Instituto de Salud Carlos III	Nacional	AC18/00107 Rafael López- EURONANOMED PANIPAC	169.702,50 €
<b>20/11/18</b>	Instituto de Salud Carlos III	Nacional	AC18/00045- EURONANOMED METASTARG	169.884,00 €
<b>26/11/18</b>	Fundación La Caixa	Nacional	CI18-00009-Hitshock - José Luis García	70.000,00 €
<b>3/12/18</b>	Instituto de Salud Carlos III	Nacional	Ayuda PFIS - Rosa Faner (FI18/00106)- Sandra Casas	82.400,00 €

<i>Fecha concesion</i>	<i>Organismo</i>	<i>Nacional/ internacional</i>	<i>Denominacion proyecto</i>	<i>TOTAL CONCEDIDO</i>
<b>3/12/18</b>	Comisión Europea	Internacional	DIABFRAIL-LATAM	802.550,00 €
<b>6/12/18</b>	Comisión Europea	Internacional	Codification for Rare Diseases — RDCODE	54.966,63 €
<b>17/12/18</b>	Comisión Europea	Internacional	EJP-RD	61.853,00 €
<b>TOTAL FONDOS AYUDAS COMPETITIVAS CONSEGUIDAS EN 2017</b>				<b>3.819.702,45 €</b>

### Proyectos competitivos captados en 2018



### Solicitudes ayudas competitivas presentadas

El número de solicitudes de proyectos de financiación externa competitiva en 2018 ha sido de 190 y el importe solicitado ascendió a 69.638.453€.

# 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 innovación para hacer efectiva

la cooperación con los mismos y que los resultados de investigación puedan llegar a ser aplicados.

A lo largo de 2018 en el CIBER se presentaron 23 nuevas solicitudes de patentes, 1 registro de propiedad intelectual (CIBERSAM), 1 marca (CIBERDEM) y 2 software (CIBERCV y CIBERBBN). Por otra parte, se han firmado 4 contratos de licencia y 1 contrato de opción de licencia (CIBERES).

AREA TEMÁTICA	Solicitudes de patentes prioritarias	Otros IPRs y software	Licencias y opciones de licencia
CIBER-BBN	8	1	3
CIBERDEM	2	1	-
CIBEREHD	1	-	-
CIBERER	6	-	1
CIBERES	3	-	1*
CIBERESP	-	-	-
CIBEROBN	2	-	-
CIBERSAM	1	1	-
CIBERCV	-	1	-
CIBERONC	-	-	-
CIBERFES	-	-	-

\*Opción de licencia

Además de la consecución de dos nuevas designaciones huérfanas para la anemia de Fanconi, lo que supone 8 medicamentos huérfanos patrocinados por el CIBER hasta el momento (área CIBERER).

A modo de ejemplo, otras acciones relacionadas con la transferencia del conocimiento y la cooperación público-privada que se han realizado son:

- Decenas de CDAs y MTAs negociados y firmados.
- Asistencia y participación en numerosos Foros de *partnering* y discusión, entre otros: Biospain, BioEquity Europe, BioEurope, Workshop Kaertor, Foro transfiere, así como en otras ferias y foros internacionales, nacionales y regionales.

- Presentación de dos proyectos empresariales (del CIBERER y CIBERES) a la convocatoria "*Mind the gap*" de la Fundación Botín, llegando a Fase II con ambos.
- Obtención de un proyecto en la convocatoria Caixa Impulse 2018 (CIBERER).
- Asimismo, se ha seguido con el apoyo continuado a nuestra *spin off* (Epidisease S.L.) tanto la solicitud de propuestas a proyectos como de presentación frente a inversores.
- También se han presentado propuestas en el Programa Farma-Biotech de Farmaindustria; convocatoria Caixaimpulse y varios programas de innovación abierta, como el de la Fundación Kaertor.
- El área CIBERER ha organizado jornadas de colaboración con industria entre la que destacamos "*Public/Private initiative for Advanced Therapies in Rare Diseases*" organizada en el ISCIII el 28 de mayo de 2018.
- Además, el CIBERER junto con la Plataforma de Malalties Minoritàries organizó dos nuevas ediciones de las jornadas sobre designación y desarrollo de medicamentos huérfanos, los días 20 de septiembre en el Hospital La Fe de Valencia y el 22 de noviembre de 2018 en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. En estas jornadas, se explicó el proceso de los medicamentos huérfanos, desde la preparación para obtener la designación hasta la llegada al paciente.
- En el área CIBERES se ha seguido apoyando el proyecto HIPARCO. Se negoció un nuevo convenio de financiación por parte de la Fundación la Caixa (finalmente suscrito por el IRB Lleida) y se solicitaron otras convocatorias (MthG, FIPSE, AGAUR, etc.)
- El 8 de noviembre de 2018, el área CIBER-BBN organizó el 1º Foro de Afloramiento de nuevos proyectos y "*Tech transfer*" junto con Genesis Biomed en el Parc Científic de Barcelona.
- En el área CIBER-BBN se desarrollaron en 2018 siete proyectos de transferencia con el apoyo financiero de siete empresas. Seis de estos proyectos comenzaron su realización en 2018, y el séptimo continuó su desarrollo iniciado anteriormente. Asimismo se realizó una nueva convocatoria de proyectos de transferencia, ninguna de proyectos de transferencia.
- También en CIBER-BBN se lanzó la primera convocatoria de proyectos de valorización en diciembre de 2018. Se presentaron 8 propuestas de proyecto y se han financiado 6. Estos proyectos tienen como principal objetivo ayudar a incrementar el TRL (Technology Readiness Level, nivel de madurez de la tecnología) de sus tecnologías, en un avance hacia su explotación y comercialización (mínimo TRL=3).

# Comunicación

## Notas de prensa

Durante 2018 se difundieron **163 notas de prensa** relativas a resultados de investigación de los grupos. Se incluyen las notas de prensa enviadas desde las instituciones consorciadas que fueron realizadas en colaboración con el CIBER.

AREA CIBER	Notas de prensa 2018
CIBERCV	24
CIBEROBN	23
CIBERER	20
CIBERDEM	18
CIBERESP	15
CIBERES	13
CIBERONC	12
CIBERSAM	10
CIBER-BBN	7
CIBEREHD	7
CIBERFES	2
COLAB. Varias áreas	11
CIBER	1
<b>TOTAL</b>	<b>163</b>

## Boletines CIBER

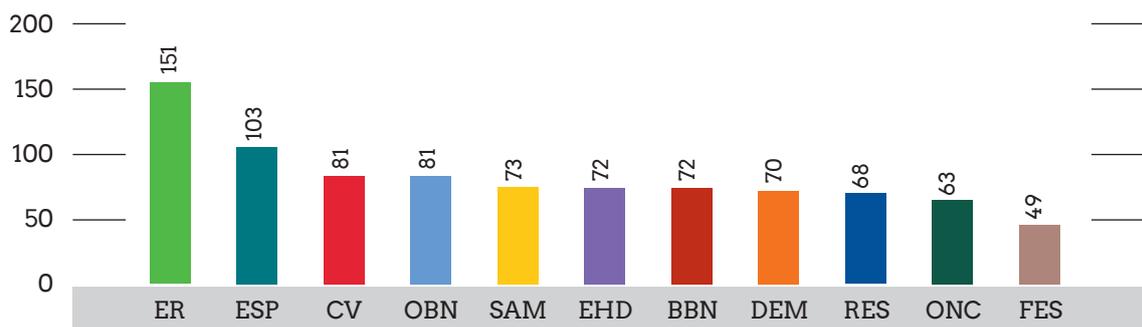
En 2018 se enviaron **5 boletines del CIBER** y **70 boletines de las áreas temáticas**. El CIBERER ha difundido, además, **6 boletines sociales**.

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

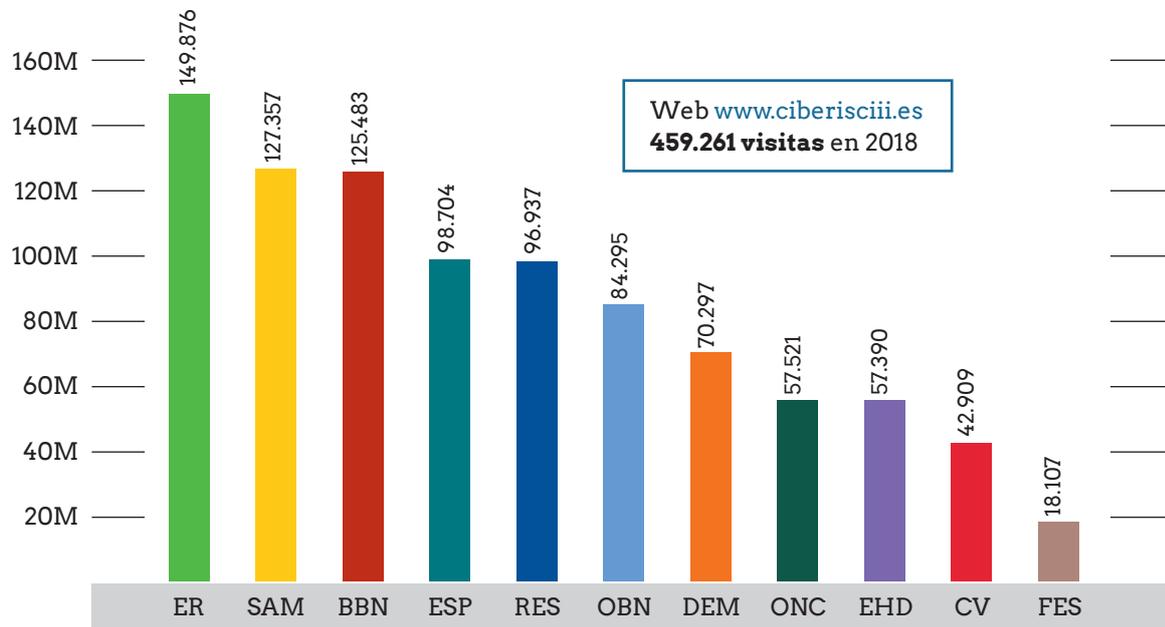
## Páginas web

Se difundieron en las webs de las áreas **886 noticias** y **791 eventos** de agenda.

## Noticias web 2018



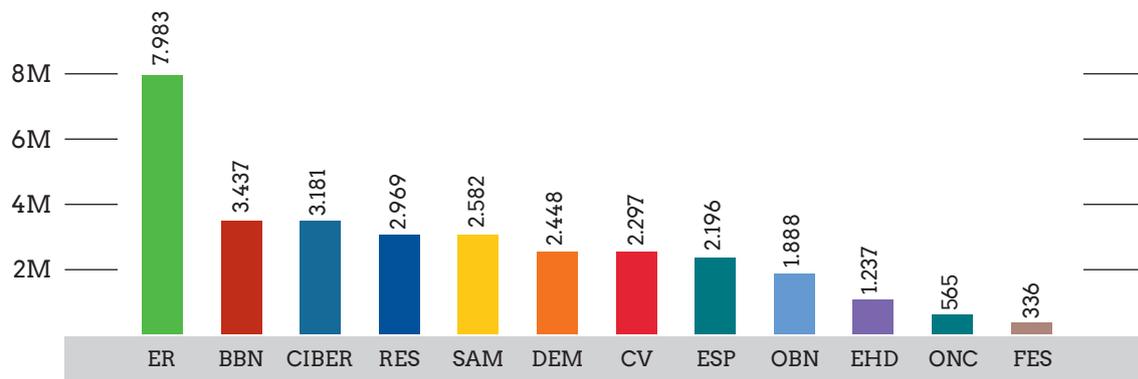
## Visitas a las páginas web del CIBER



## Redes sociales

Seguidores en los diferentes perfiles del CIBER en Twitter

### Seguidores 2018



## Actividad CIBER de la Semana de la Ciencia de Madrid y vídeo corporativo

El noviembre se realizó la actividad CienciaConPartitura, dentro de la programación de la Semana de la Ciencia de Madrid, en la Fundación Giner de los Ríos de Madrid.

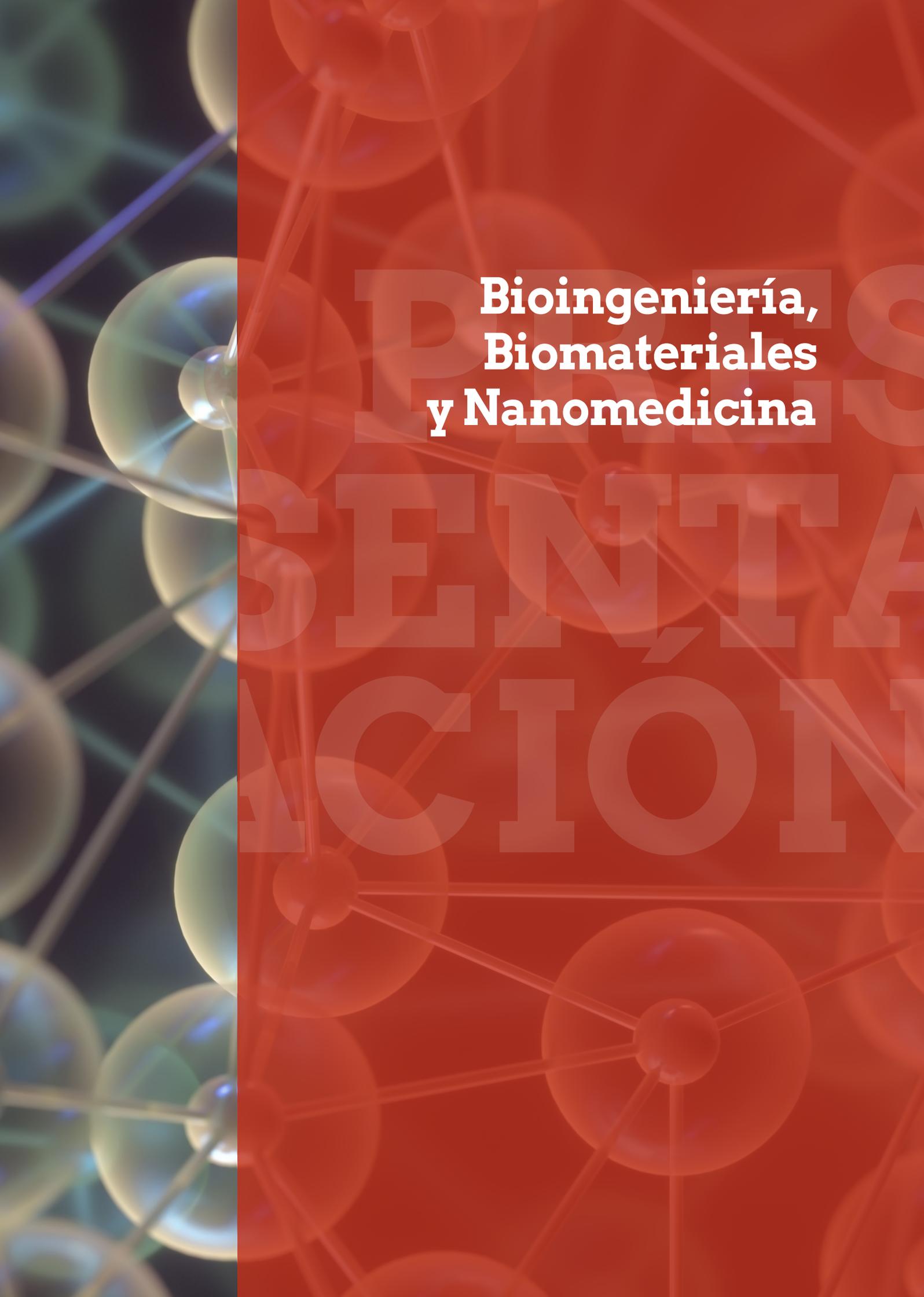
Cuatro investigadoras presentaron su trabajo dentro del CIBER en el contexto de su área de investigación:

- Marina Pollán Santamaría, directora del CIBERESP presentó los resultados del proyecto MCC en cáncer de mama
- Malu Martínez Chantar, investigadora del CIBEREHD explicó su trabajo en hígado graso no alcohólico
- Susana Carmona Cañabate, investigadora del CIBERSAM habló sobre los cambios del cerebro de la mujer con la maternidad
- Gemma Rojo Martínez, investigadora del CIBERDEM explicó los resultados del estudio di@bet.es

El acto, conducido por Luzma García, fue amenizado con cuatro piezas de música clásica. Contó con la participación de más de 180 personas.

[VER VIDEO RESUMEN](#)





**Bioingeniería,  
Biomateriales  
y Nanomedicina**

DEPARTAMENTO  
DE INGENIERÍA  
Y CIENCIAS  
DE LA SALUD



# Presentación del director científico

*Ramón Martínez Máñez*

Me complace presentaros la memoria anual de CIBER-BBN, que recoge lo más destacado de nuestra actividad a lo largo del 2018 y que supone una buena oportunidad para revisar y poner en valor lo conseguido en este último ejercicio.

En el ámbito organizativo, hemos puesto en marcha el Plan Estratégico 2018-2021, que ha supuesto un nuevo esquema de organización en cuanto a enfoque de actividad y de convocatorias internas de proyectos.

En cuanto a internacionalización y mejora de nuestra visibilidad exterior, CIBER-BBN ha estado presente en eventos internacionales como CLINAM o en la reunión anual de la ETPN. Se ha participado como centro de investigación de referencia haciendo de "mentor" para la creación de un centro de excelencia en Chipre en el marco de un proyecto europeo. Se ha hecho un esfuerzo importante solicitando proyectos ambiciosos en varias convocatorias de H2020, y en 2019 participaremos en un proyecto para la creación de grandes infraestructuras que faciliten el desarrollo de dispositivos médicos conteniendo nanotecnología en cumplimiento con los marcos regulatorios europeos.

Respecto a la actividad científica, los tradicionales proyectos intramurales se han convertido en colaboraciones intramurales que pretenden estimular la investigación colaborativa con todas las áreas CIBER, aprovechando el gran potencial del consorcio. La permeabilidad ha sido muy satisfactoria, incorporando casi la mitad de las colaboraciones a grupos de investigación de otras

áreas temáticas. Las colaboraciones en marcha abordan un amplio espectro de temáticas, lo que confirma nuestra multidisciplinariedad y potencial de colaboración.

Otra nueva iniciativa han sido los proyectos *early stage*, liderados por doctores contratados y en la que ha habido una alta respuesta, con casi 30 proyectos en marcha.

Respecto a colaboración con otras áreas temáticas, se ha lanzado una convocatoria conjunta con CIBERONC con una muy buena respuesta y en la que se están financiando tres proyectos semilla. Destacamos también las sesiones científicas compartidas con investigadores de CIBERER y de CIBERFES en las Jornadas Anuales celebradas en Valladolid.

En el marco de estas Jornadas se concedieron los premios de la 1ª Edición de Premios CIBER-BBN a los mejores artículos publicados en 2017 por jóvenes investigadores. Es una nueva acción, estimulante para nuestros investigadores más jóvenes, que esperamos mantener en el futuro.

En 2018 también lanzamos los nuevos proyectos de valorización, con los que se financian proyectos para que una tecnología con un TRL mínimo de 3 pueda alcanzar un nivel más maduro de desarrollo. En la convocatoria de 2018 se están financiando cinco proyectos. Mantenemos además la tradicional convocatoria de proyectos de transferencia financiados de forma conjunta por CIBER-BBN y por una empresa y de los que hemos tenido siete proyectos activos en el último año.

También se ha organizado un *Foro de Afloramiento de nuevos proyectos y Tech Transfer* con el propósito de identificar proyectos de innovación con potencial de inversión para la creación de spin-offs.

En cuanto a NANBIOSIS, se ha revalidado su acreditación como Infraestructura Científico Técnica Singular y ha incorporado a BIONAND como un nodo más a los dos ya existentes.

La producción científica ha aumentado ligeramente respecto al año anterior,

manteniéndose los estándares de calidad en cuanto a publicaciones en primer cuartil y decil.

En conjunto, hay que considerar el balance de 2018 como muy positivo. Desde aquí agradezco a todos los miembros de BBN su trabajo y esfuerzo diario, que hacen que CIBER-BBN mantenga su alto nivel científico.

Os animo a leer el resto de la memoria y espero que despierte vuestro interés.

# Programas Científicos

## Bioingeniería e Imagen Médica

Coordinador: **Jordi Aguiló Llobet**

El programa de Bioingeniería ha sido muy activo durante el 2018 con la presentación de 28 propuestas de colaboración intramural con un horizonte de 4 años. De estas propuestas, 18 se presentaron con grupos de otras áreas temáticas de CIBER, principalmente CIBERES, CIBERSAM, CIBERCV y CIBERNED, y 9 con grupos externos. Las patologías más frecuentemente abordadas han sido las enfermedades cardiovasculares (7 propuestas) y las neurológicas y mentales (6 propuestas), seguidas por las enfermedades respiratorias (5 propuestas).

En cuanto a actividades conjuntas con grupos de otras áreas temáticas, destacamos los proyectos:

- *ANS-RESP-WEANING: Autonomic nervous system surrogates, cardiopulmonary coupling and respiratory parameters as predictors of successful weaning in mechanically ventilated patients*, un proyecto colaborativo entre los grupos de Pablo Laguna y Lluís Blanch (CIBERES) que continuó su desarrollo durante el 2018.
- *NaTBiL: PDT based on nanoconjugates triggered by biolight*, presentado por María de la Fuente Freire del grupo ONCOMET-CIBERONC y José Miguel López Higuera a la convocatoria de proyectos colaborativos CIBERONC-BBN 2018. El proyecto ha sido el tercero más votado en la evaluación participativa durante el foro celebrado y ha empezado ya su desarrollo, que se extenderá hasta octubre de 2019.

Por otro lado, 4 contratados CIBER, en grupos del Programa de Bioingeniería, participaron

en la convocatoria de proyectos *Early Stage* presentando proyectos colaborativos de 2 años de duración con otros contratados CIBER. Los proyectos aprobados y sus correspondientes coordinadores son:

- *CARDIOGRAFET II: Disposable sensing platform based on graphene-SGFET to monitor biomarkers for cardiac diseases II*, Elisabet Prats.
- *Nano-MEA: Nanoparticle drug delivery systems for the improvement of the chronically implanted microelectrode-array viability*, Cristina Soto.
- *NANORASI: Optogenetic approach to visual rehabilitation using nanoparticle vectors*, Lawrence Humphreys.
- *Lyfe4AD: Comprehensive approach of non-adherent patients through an mHealth environment in people with endocrine diseases*, Carmen Pérez Gandía.

El 8 de mayo de 2018 se celebró en el Instituto de Salud Carlos III el I Foro en Tecnologías Emergentes CIBER en el que el Programa de Bioingeniería fue representado por Rosa Villa y Pablo Laguna, que intervinieron en las sesiones de *Nanotecnologías* y de *Tecnologías Ómicas y Big Data*, respectivamente.

En la sesión dedicada a los investigadores jóvenes durante las Jornadas Anuales de CIBER-BBN, la investigadora Carolina Migliorelli del grupo de Raimon Jané recibió el premio del mejor artículo en el ámbito de Bioingeniería por su trabajo titulado *Automated detection of epileptic ripples in MEG using beamformer-based virtual sensors*.

La actividad del Programa en iniciativas europeas ha sido marcada por el trabajo del equipo de Rosa Villa, investigadora en el grupo de Jordi Aguiló, en el subproyecto *CORE 2* del *Graphene Flagship*. Fruto de este trabajo ha sido el desarrollo de un implante de grafeno que supera las barreras

técnicas para detectar actividad cerebral a frecuencias extremadamente bajas. El mismo grupo participa también junto con el equipo de Raquel Bailón del grupo de Pablo Laguna en el proyecto *IMI2 RADAR-CNS: Remote Assessment of Disease and Relapse – Central Nervous System* que continuó un año más su desarrollo.

## Biomateriales y Terapias Avanzadas

Coordinador:  
**Julio San Román del Barrio**

Desde el Programa de Biomateriales y Terapias avanzadas se presentaron 32 propuestas de colaboración intramural de las cuales 9 son con grupos de otras áreas temáticas de CIBER, y 6 con grupos externos. La Medicina Regenerativa ha sido el tema más frecuentemente abordado (12 propuestas) seguido por Cáncer (9 propuestas) y Enfermedades Cardiovasculares (5 propuestas). De hecho, las áreas temáticas con la mayor presencia en las colaboraciones intramurales son CIBERONC, CIBERCV y CIBERER.

A la convocatoria de proyectos *Early Stage* se presentaron 9 proyectos coordinados por contratados CIBER en grupos del Programa de Biomateriales y Terapias Avanzadas. Sus títulos y sus coordinadores son:

- *COAT-EBM: Bioactive coatings to promote osseointegration of personalized 3D porous titanium prostheses*, Leonor Santos
- *OCUSySTEM: Mesenchymal stem cells as a next generation drug delivery system for ocular surface diseases*, Teresa Nieto Miguel
- *SMEW: Therapeutic microparticles functionalized with stem cell secretome for chronic skin wound healing*, Soledad Pérez-Amodio
- *3DHEPPEG: 3D bioprinting of novel heparin-PEG hydrogel for regenerative therapies*, Miguel Ángel Mateos Timoneda
- *HYDROREG: Engineering hydrogels to promote muscle regeneration*, Patricia Rico

Durante el 2018, el Programa de Bioingeniería ha dado la bienvenida a dos nuevos jefes de grupo: a Elena Hernando, que sustituyó a Francisco del Pozo en la Universidad Politécnica de Madrid; y a Xavier Setoain, que sustituyó a Javier Pavía en la Universidad de Barcelona.

- *tMELANO: Clinical validation of a novel temperature sensor based in bilayer organic material to help in melanoma diagnostic*, Sara Oliván
- *BONESCAFF: Improved ELRs scaffolds for bone regeneration*, Alessandra Girotti
- *MagTHor: Magnetic isolation of extracellular vesicles from genetically modified therapeutic human adipose mesenchymal stem cells for glioblastoma treatment*, Oscar Meca Cortés
- *CADHForce: Cell mechanosensing through cadherin complexes*, Raimon Sunyer

En la sesión dedicada a los investigadores jóvenes durante las Jornadas Anuales de CIBER-BBN, el investigador Alberto Cañibano del grupo de José Luis Pedraz recibió el premio del mejor artículo en el ámbito de Biomateriales por su trabajo titulado *Alginate Microcapsules Incorporating Hyaluronic Acid Recreate Closer in Vivo Environment for Mesenchymal Stem Cells*.

El 2018 ha sido un año bastante prolífico para el Programa de Biomateriales y Terapias Avanzadas en cuanto a premios. María Vallet Regí, jefa de grupo en la Universidad Complutense de Madrid, ha sido galardonada con el Premio Rei Jaume I de Investigación Básica. Julio San Román, jefe de grupo en el Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros del CSIC y coordinador del programa recibió el premio de investigación George Winter 2018, en la 29 conferencia de la *European Society for Biomaterials* celebrada en Maastricht (Holanda) el pasado mes de septiembre.

En el ámbito de los biomateriales, ha estado activo el proyecto *POSITION II-ECSELA pilot line for the next generation of smart catheters and implants* liderado por el investigador Jesús Ciriza del grupo de José Luis Pedraz.

Coordinadora: **M. Pilar Marco Colás**

Durante el año 2018 se han iniciado 52 nuevas colaboraciones intramurales en el Área de Nanomedicina de las cuales 25 son en colaboración con otras áreas temáticas de CIBER y 10 con grupos externos al CIBER. Además, como novedad este año se han iniciado 14 proyectos *Early Stage* en el Área de Nanomedicina liderados por personal contratado CIBER.

Cabe destacar el esfuerzo realizado por el CIBER-BBN en la preparación de propuestas competitivas. Entre ellos, los investigadores del Programa de Nanomedicina del CIBER-BBN han continuado con los proyectos con financiación internacional y nacional como son:

- El proyecto europeo SMART-4-FABRY "*Smart multifunctional GLA-nanoformulation for Fabry Disease*", coordinado por el CIBER (IP: Nora Ventosa).
- El proyecto europeo "*Exploitation of extracellular vesicles for precision diagnostics of prostate cancer – PROSCANEXO*" ERANET-TRANSCAN-2 (JTC2016) coordinado por CIBER (IP: Jesús Martínez de la Fuente).
- Continuación de la Fase I del proyecto europeo "*Integrated Precision Medicine Research Center of Excellence – IPMT CoE*".
- El proyecto europeo "*Monitoring of Acquired Brain Injury and recovery biomarkers by the combined label-free nanoSensing of multiple circulating molecules – ABISens*" EURONANOMED-3 (JTC2018) coordinado por CIBER-BBN, (IP: Laura Lechuga).
- Participación de 15 grupos del CIBER-BBN en el proyecto COST-Action Nano2Clinics "*Cancer Nanomedicine - From bench to bedside*", contribuyendo a los diferentes grupos de trabajo de la Acción. El CIBER-BBN forma parte además del *Management Committee* de esta acción.
- Proyecto de investigación en Salud- AES2017 "*Diseño de nanomedicinas proteicas para tratamientos dirigidos en cáncer de páncreas*" liderado por el investigador contratado José Luis Corchero.

- Proyecto RETOS *NanoET-Leukemia*, liderado por las investigadoras contratadas Anna Lagunas y Marina Inés Giannotti.

Por otro lado, investigadores del Área de Nanomedicina han continuado con los ERC obtenidos:

- ERC Advanced Grants (María Vallet-Regí y Jesús Santamaría con los proyectos VERDI - *polyVanet mEsopoRous nanosystems for bone Diseases* y *CADENCE Catalytic Dual-Function Devices Against Cancer*, respectivamente);
- ERC Consolidator: Manuel Arruebo con el proyecto *Nanohedonism* y ERC Proof of Concept: *HOTFLOW* de Jesús Martínez de la Fuente.

Además, Luis M. Liz Marzán ha obtenido este año una ERC Advanced Grant por el proyecto *4DBIOSERS Four-Dimensional Monitoring of Tumour Growth by Surface Enhanced Raman Scattering*.

Se ha asistido a los siguientes eventos y congresos relacionados con el Área de Nanomedicina:

- XI Conferencia Anual de las Plataformas Tecnológicas de Investigación Biomédica, 5 y 6 marzo 2018, Barcelona.
- *CLINAM European Foundation for Clinical Nanomedicine*, Basel 2-6 septiembre 2018.
- Reunión anual de la ETPN (*European Technology Platform of Nanomedicine*). Berlín, 28-20 Mayo 2018.
- *Brokerage Event on Advanced Materials and Nanotechnology*. Horizon 2020 NMBP Calls 2019. 3 julio, IMDEA Madrid.

Los investigadores del Área de Nanomedicina Luis M. Liz Marzán y María Vallet-Regí figuran en esta lista de *Highly Cited Researchers de Clarivate Analytics*, una de las clasificaciones más reputadas en la comunidad académica y científica internacional. Además, el director científico del CIBER-BBN, Ramón Martínez Máñez, ha recibido el Premio Rei Jaume I de Nuevas Tecnologías 2018. Luis M. Liz Marzán ha recibido además el Premio Nacional de Investigación 2018 en el Área de Ciencia y Tecnología Química y Laura Lechuga ha sido designada por parte de la Junta Editorial de la revista *Analyst* como editora asociada.

# Programa de Formación

Coordinador: *Raimon Jané Campos*

El Programa de Formación del CIBER-BBN pretende incrementar las capacidades en investigación del personal integrado en los grupos mediante la mejora de la competencia profesional del personal técnico e investigador como factor de cambio, transformando las actitudes, conocimientos y habilidades en función de las necesidades que se presentan a lo largo del desarrollo de su actividad investigadora.

Las principales iniciativas del Programa de Formación de CIBER-BBN son las ayudas para la iniciación a la investigación y las ayudas a la movilidad.

Lamentablemente, y a causa de limitaciones administrativas, en 2018 no ha sido posible convocar ayudas de iniciación a la investigación, iniciativa que es muy bien valorada entre los grupos de CIBER-BBN, ya que permite incorporar a los grupos a jóvenes investigadores que todavía están cursando un máster.

No obstante, y con fondos externos procedentes de la donación que se percibe anualmente de Caja Ingenieros se han podido financiar 5 contratos en prácticas de 6 meses de duración para jóvenes titulados. La selección se hizo en base al mejor proyecto presentado.

## Ayudas a la movilidad

El objeto de este programa formativo es el de 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-BBN. Estas estancias deben enmarcarse en líneas de trabajo prioritarias

y estratégicas para nuestra área temática.

En 2018 ha habido dos convocatorias de movilidad, en abril y septiembre, y se han concedido un total de 28 ayudas para estancias en grupos externos al CIBER-BBN.

En las ayudas de movilidad para personal investigador entre grupos del CIBER-BBN, cuya convocatoria es permanente a lo largo de todo el año, se ha concedido una única ayuda.

## Nº de ayudas concedidas

Año	Ayudas "movilidad" intra-CIBER-BBN	Ayudas "movilidad" externas	Total ayudas "movilidad"
2011	6	10	16
2012	6	9	15
2013	1	20	21
2014	2	17	19
2015	3	18	21
2016	4	13	17
2017	3	18	21
2018	1	28	29

# Plataforma NANBIOSIS ICTS

Coordinador: *Jaume Veciana Miró*

En 2018 NANBIOSIS ha renovado su acreditación como ICTS. Tras la evaluación de la actividad cuatrianual de las ICTS y sus planes estratégicos, el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades aprobó la actualización de Mapa Nacional de ICTS, incluyendo a NANBIOSIS con la incorporación de un tercer nodo a los dos fundadores (CIBER y CCMIJU). Este tercer nodo es el Centro Andaluz de Nanomedicina y Biotecnología (BIONAND) de Málaga, que aporta a NANBIOSIS la unidad 28 de Nanoimagen.

Por otro lado, tras la evaluación anual interna de las unidades de NANBIOSIS, una de ellas ha dejado la ICTS en 2018 y, siguiendo el proceso de incorporación de nuevas unidades internas, se ha unido a la plataforma 1 de producción de biomoléculas la unidad 29 de síntesis de oligonucleótidos, ubicada en el IQAC-CSIC.

Se ha rediseñado la página web de NANBIOSIS para promocionar directamente las *soluciones biomédicas de vanguardia*, mediante las que se pone a disposición de los investigadores y empresas el expertise integrado de las unidades de NANBIOSIS. Algunas de estas soluciones se están estructurando y otras ya están en activo y con casos de éxito. La más ambiciosa es la de *caracterización en cascada de nanomedicinas*, que incluye los servicios necesarios para caracterizar los atributos fisicoquímicos y sus propiedades biológicas *in vitro* e *in vivo* (inmunología, toxicología y eficacia), utilizando modelos animales apropiados. El vídeo de difusión de NANBIOSIS ([https://www.youtube.com/watch?time\\_continue=3&v=vezgov-kc0g](https://www.youtube.com/watch?time_continue=3&v=vezgov-kc0g)) se centra concretamente en esta solución biomédica.

La búsqueda de financiación externa, pública o privada, sigue siendo una prioridad. Se ha realizado el seguimiento de las colaboraciones ya iniciadas con empresas y de proyectos nacionales como BIOTAPES, del programa

RETOS-COLABORACIÓN, o europeos como BERENICE (FP7) o DRIVE (H2020). Además, en 2018 se ha concedido el proyecto europeo SAFE-N-MEDTECH (H2020) cuyo objetivo es crear una plataforma de acceso abierto basada en herramientas en línea para empresas y laboratorios de referencia, para interconectar capacidades, conocimientos, redes y servicios para el desarrollo, prueba, evaluación, mejora de escala y explotación en el mercado de dispositivos médicos y de diagnóstico, basados en nanotecnología. En el proyecto participan otros 27 socios además de CIBER, y contará con una amplia participación de las unidades de NANBIOSIS y de su estructura organizativa.

Se ha obtenido financiación a través del proyecto Pronanbiosis II (convocatoria Redes de Excelencia), que permite contar con una persona para la gestión diaria de NANBIOSIS como ICTS y el mantenimiento de la página web.

Se ha llevado a cabo la presentación de NANBIOSIS en organismos internacionales, empresas nacionales, fundaciones y organismos públicos de investigación, y se ha participado en eventos de *partnering* para búsqueda de socios como Bio Europe (Berlín), Big Science Bussines Forum 2018 (Copenhague), Brockerage event on Advanced Materials NMPB y la XI Conferencia Anual de las Plataformas Tecnológicas de Investigación Biomédica.

Entre otras actividades destaca la organización por NANBIOSIS de un *Foro en Drug delivery and targeting* y una *Jornada de Nanotoxicidad* en colaboración con Materplat y NanomedSpain, así como la participación de NANBIOSIS en la Plataforma MATERPLAT.

Se celebró la tercera reunión del Comité Científico Asesor de NANBIOSIS, coincidiendo con las Jornadas Anuales del CIBER-BBN.

# Producción Científica

## Publicaciones

### Nº de publicaciones en 2018

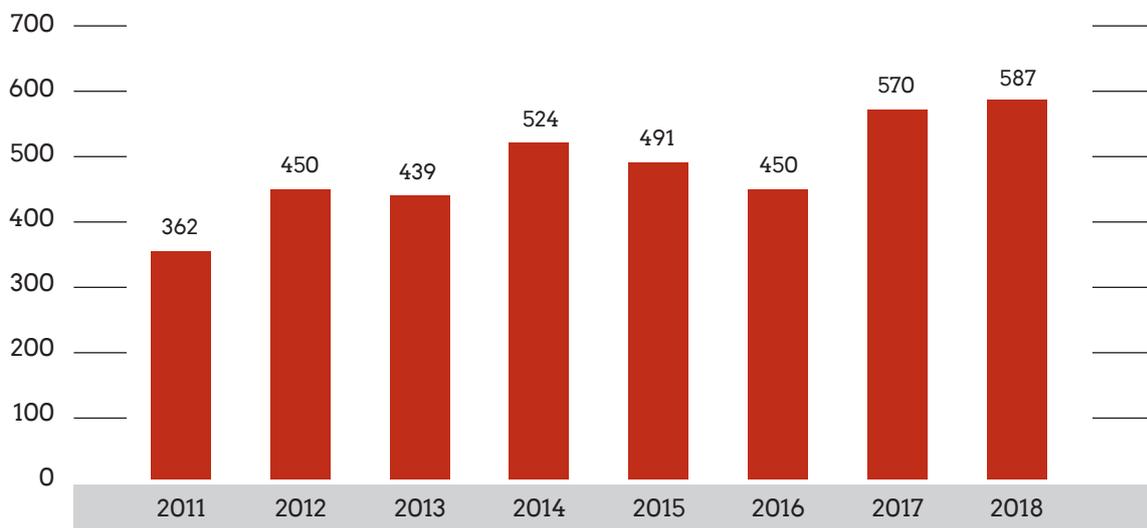
TOTALES	587
Q1	418
D1	178

### Colaboraciones

CIBER-BBN	68
CIBER*	89

\*Entre varias áreas temáticas

### Evolución publicaciones



## 10 publicaciones más relevantes del CIBER-BBN durante 2018 según factor de impacto

FI	Publicación
51,941	PASTORIZA-SANTOS I., KINNEAR C., PEREZ-JUSTE J., MULVANEY P., LIZ-MARZAN L.M. <i>Plasmonic polymer nanocomposites. Nature Reviews Materials.</i> 2018;3(10):375-391.
41,577	LATORRE E., KALE S., CASARES L., GOMEZ-GONZALEZ M., UROZ M., VALON L. ET AL. <i>Active superelasticity in three-dimensional epithelia of controlled shape. Nature.</i> 2018;563(7730):203-208.
40,182	WU X., HAO C., KUMAR J., KUANG H., KOTOV N.A., LIZ-MARZAN L.M. ET AL. <i>Environmentally responsive plasmonic nanoassemblies for biosensing. Chemical Society Reviews.</i> 2018;47(13):4677-4696.
32,521	LIN L., WANG M., PENG X., LISSEK E.N., MAO Z., SCARABELLI L. ET AL. <i>Opto-thermoelectric nanotweezers. Nature Photonics.</i> 2018;12(4):195-201.
22,727	TREPAT X., SAHAI E. <i>Mesoscale physical principles of collective cell organization. Nature Physics.</i> 2018;14(7):671-682.
21,95	WANG M., KRASNOK A., ZHANG T., SCARABELLI L., LIU H., WU Z. ET AL. <i>Tunable Fano Resonance and Plasmon-Exciton Coupling in Single Au Nanotriangles on Monolayer WS2 at Room Temperature. Advanced Materials.</i> 2018;30(22):-.
21,95	HANSKE C., SANZ-ORTIZ M.N., LIZ-MARZAN L.M. <i>Silica-Coated Plasmonic Metal Nanoparticles in Action. Advanced Materials.</i> 2018;30(27):-.
20,955	MOSQUERA J., GARCIA I., LIZ-MARZAN L.M. <i>Cellular Uptake of Nanoparticles versus Small Molecules: A Matter of Size. Accounts of Chemical Research.</i> 2018;51(9):2305-2313.
19,064	UROZ M., WISTORF S., SERRA-PICAMAL X., CONTE V., SALES-PARDO M., ROCA-CUSACHS P. ET AL. <i>Regulation of cell cycle progression by cell-cell and cell-matrix forces. Nature Cell Biology.</i> 2018;20(6):646-654.
18,564	ELOSEGUI-ARTOLA A., TREPAT X., ROCA-CUSACHS P. <i>Control of Mechanotransduction by Molecular Clutch Dynamics. Trends in Cell Biology.</i> 2018;28(5):356-367.

## Patentes con titularidad CIBER

### Solicitadas

#### Nacionales

- *Low energy X-Rays hybrid MC for fast dose computation (LEX-hMC) (Software).*
- Dispositivo y método de infusión continua de dosis de insulina con control PID híbrido correctivo y predictivo.
- *Multicomponent nanoparticles and use thereof.*
- Copolímeros y terpolímeros acrílicos funcionales autoasociados y su uso como

vehículos de compuestos bioactivos.

- *Material inyectable para la regeneración del cartilago articular.*
- *Use of boron and its derivatives for the treatment of muscular dystrophies.*
- *Graphene transistor system for measuring electrophysiological signals.*

#### Italiana

- *Cardiac activity measurement system and method thereof.*

#### Europea

- *Methods and systems for measuring a stress indicator, and for determining a level of stress in an individual.*

#### PCT

- *Material poroso para la detección de candida*

*albicans*, método de diagnóstico que lo utiliza y método de preparación del mismo.

- *Devices and methods for multiplexing liquid in biosensor micro-chambers.*
- *Photoisomerizable derivatives of dihydrofolate reductase inhibitors.*
- *Actively targeted polymeric micelles for drug and gene delivery.*

### Fases Nacionales

- Chip microfluídico, dispositivo microfluídico, procedimientos y usos asociados (EE.UU. y Europa).

## Concedidas

### Nacionales

- Chip microfluídico, dispositivo microfluídico, procedimientos y usos asociados.
- Dispositivo y sistema microfluídico, para el estudio de cultivos celulares.

### Internacionales

- *Methods and reagents for efficient and targeted delivery of therapeutic molecules to CXCR4 cells* (Israel).
- Liposomas funcionalizados útiles para la liberación de compuestos bioactivos (Japón, Europa).

## Guías clínicas

- Vía de recuperación intensificada en cirugía esofagóptica.
- *The Art of Hernia Surgery. A Step-by-Step Guide.*

- Protocolo de actuación ante el paciente adulto con Traumatismo Potencialmente Grave (TPG) en el Servicio de Urgencias.
- *SEOM clinical guideline in nasopharynx cancer.*
- *Paclitaxel unit a l'albumina: Tractament de primera línia del càncer de pàncrees metastàtic.*

## Grupos CIBER-BBN. Publicaciones

<i>Jefe de grupo</i>	<i>Publ.</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución / Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Aguiló Llobet, Jordi	15	10	4	Universidad Autónoma de Barcelona - Centro Nacional de Microelectrónica	Barcelona
 Albericio Palomera, Fernando	37	18	8	Universidad de Barcelona - Facultad de Química	Barcelona
 Arús Caralto, Carles	8	6	3	Universidad Autónoma de Barcelona	Barcelona
 Becerra Ratia, José	13	9	3	Universidad de Málaga - Facultad de Ciencias	Málaga
 Bellón Caneiro, Juan Manuel	11	4	1	Universidad de Alcalá - Facultad de Medicina	Madrid
 Calonge Cano, Margarita	13	9	3	Universidad de Valladolid - Instituto de Oftalmobiología Aplicada	Valladolid
 Corcoy Pla, Rosa	11	9	7	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona

<i>Jefe de grupo</i>	<i>Publ.</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución / Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Engel López, Elisabeth	4	4	2	Fundación Instituto de Bioingeniería de Cataluña	Barcelona
 Eritja Casadella, Ramon	19	15	5	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Química Avanzada de Cataluña	Barcelona
 Fernández Jover, Eduardo	10	8	2	Universidad Miguel Hernández de Elche - Instituto de Bioingeniería	Alicante
 Gómez Ramírez, Rafael	10	8	0	Universidad de Alcalá - Facultad de Farmacia	Madrid
 Gómez Ribelles, José Luis	13	7	1	Universidad Politécnica de Valencia - Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular	Valencia
 González Martín, María Luisa	3	3	0	Universidad de Extremadura - Facultad de Ciencias	Badajoz
 Gorostiza Langa, Pau	3	2	2	Fundación Instituto de Bioingeniería de Cataluña	Barcelona
 Hernando Pérez, María Elena <sup>1</sup>	17	11	1	Universidad Politécnica de Madrid - ETSI Telecomunicación	Madrid
 Jané Campos, Raimon	23	14	3	Fundación Instituto de Bioingeniería de Cataluña	Barcelona
 Laguna Lasasoa, Pablo	19	8	0	Universidad de Zaragoza.	Zaragoza
 Lechuga Gómez, Laura María	10	8	5	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia	Barcelona
 Liz Marzán, Luis Manuel	33	31	18	CIC biomaGUNE	Guipúzcoa
 López Higuera, José Miguel	7	5	0	Universidad de Cantabria - Edificio I+D+I de ing. de Telecomunicación	Cantabria
 Mangues Bafalluy, Ramon	22	18	11	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
 Marco Colas, María Pilar	12	9	4	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Química Avanzada de Cataluña	Barcelona
 Martínez Barca, Miguel Ángel	16	9	2	Universidad de Zaragoza	Zaragoza
 Martínez de la Fuente, Jesús	20	18	10	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón	Zaragoza
 Martínez Mañez, Ramón	37	23	15	Universidad Politécnica de Valencia - Instituto Interuniversitario de Investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico	Valencia
 Pedraz Muñoz, José Luis	28	17	5	Universidad del País Vasco - Facultad de Farmacia	Álava
 Peris Serra, José Luis	2	1	0	Asociación Instituto de Biomecánica de Valencia	Valencia
 Raya Chamorro, Ángel	9	7	2	Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona	Barcelona
 Ritort Farran, Félix	7	6	2	Universidad de Barcelona - Facultad de Física	Barcelona

<i>Jefe de grupo</i>	<i>Publ.</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución / Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Rodríguez Abreu, Carlos	12	7	3	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Química Avanzada de Cataluña	Barcelona
 Rodríguez Cabello, José Carlos	9	8	4	Universidad de Valladolid	Valladolid
Rubio Vidal, Núria <sup>2</sup>	3	1	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Química Avanzada de Cataluña	Barcelona
 Ruiz Romero, Cristina	7	4	1	Servicio Gallego de Salud - Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	A Coruña
 Samitier Martí, Josep	14	9	6	Fundación Instituto de Bioingeniería de Cataluña	Barcelona
 San Román del Barrio, Julio	6	6	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros	Madrid
 Santamaría Ramiro, Jesús	33	24	11	Universidad de Zaragoza.	Zaragoza
 Santos Lleó, Andrés	9	8	4	Universidad Politécnica de Madrid - ETSI Telecomunicación	Madrid
 Schwartz Navarro, Simó	10	8	6	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR) - Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
 Setoain Peregó, Javier <sup>3</sup>	20	15	6	Universidad de Barcelona - Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
 Trepát Guixer, Xavier	12	10	8	Fundación Instituto de Bioingeniería de Cataluña	Barcelona
 Vallet Regí, María	40	28	14	Universidad Complutense de Madrid - Facultad de Farmacia	Madrid
 Veciana Miró, Jaime	22	16	9	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Ciencias de Materiales de Barcelona	Barcelona
 Vilaboa Díaz, Núria	2	2	2	Servicio Madrileño de Salud - Hospital La Paz	Madrid
 Villaverde Corrales, Antonio	16	12	9	Universidad Autónoma de Barcelona - Instituto de Biotecnología y Biomedicina	Barcelona
 Farré Ventura, Ramón*	20	14	6	Universidad de Barcelona - Facultad de Medicina	Barcelona
 Muñoz Fernández, María Ángeles*	12	11	1	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Gregorio Marañón	Madrid

1 Sustituyó a Francisco del Pozo

2 Grupo dado de baja diciembre 2018

3 Sustituyó a Javier Pavía Segura

\*Grupos asociados CIBER-BBN





# **Enfermedades Cardiovasculares**



# Presentación del director científico

*Francisco Fernández-Avilés*

Queridos compañeros del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), os escribo de nuevo, en nombre del Comité de Dirección y en el mío propio para agradecer el enorme esfuerzo que habéis realizado en 2018 y vuestro constante compromiso. El segundo 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 2018 hemos superado la primera evaluación del Comité Científico Asesor Externo, con un informe netamente 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 potenciar las grandes capacidades del sistema nacional de salud, concretamente en la gestión de datos y registros.

En el Comité de Dirección nos consta que desde todos los grupos se está haciendo un importante esfuerzo por avanzar en dichas áreas. Este segundo año, nuestro CIBER ya ha conseguido liderar varias participaciones en proyectos europeos, tanto del programa H2020 (*Impact of MEditerranean Diet, Inflammation and Microbiome on plaque vulnerability and microvascular dysfunction after an Acute -JPI-HDHL-*) como de la red ERANET y de la *Innovative Medicines Initiative* (CARDIA-TEAM- IMI2-2017-13-01).

Además, durante 2018, hemos podido desplegar algunas de las principales acciones del CIBERCV como son las ayudas competitivas a través de los proyectos intramurales y a través de las acciones de identificación y fomento del talento a través de las ayudas Jordi Soler-Soler. Entre los importantes logros científicos destacan diversos estudios multicéntricos liderados por investigadores del CIBER. Otro importante hito de este 2018 ha sido la firma de un acuerdo de colaboración con la Agencia Española del Medicamento para la promoción e impulso de la investigación en el área temática de enfermedades cardiovasculares y que permitirá avanzar en la gestión integral de datos que aporta el sistema nacional de salud. Otro logro reseñable, asimismo, ha sido la coordinación, por parte del CIBERCV, de la *52rd Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation* donde se presentaron los principales proyectos y aportaciones científicas del centro.

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.

# Programas Científicos

## Daño Miocárdico y sus Consecuencias

Coordinadores:  
**Francisco Fernandez-Avilés**  
**Juan Cinca**

Durante el segundo año de andadura del programa 1, destinado a comprender y tratar el daño miocárdico y sus consecuencias clínicas asociadas, se han alcanzado algunas de las importantes metas marcadas en el plan director científico del CIBERCV. Entre los hitos alcanzados, el presente texto trata de resultar algunos ejemplos que, dentro de todo el trabajo del programa, son representativos de la labor de este:

En la línea de **cicatrización y remodelado** estructural y electrofisiológico, es importante remarcar la puesta en marcha del estudio "AdiFLAP Trial", estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III y donde la terapia de transposición de tejido adiposo (AGTP) será validada para reducir el tamaño de la escara miocárdica post-infarto. Se trata de un proyecto multicéntrico que aprovecha las ventajas de una estructura como el CIBERCV para llevar a la práctica clínica un estudio de investigación básica llevada a cabo por el grupo del Dr. Antoni Bayes-Genís.

En la línea de **daño miocárdico de causa genética** cabe destacar el trabajo *Dilated Cardiomyopathy Due to BLC2-Associated Athanogene 3 (BAG3) Mutations* publicado en la *Journal of the American College of Cardiology* en el que han participado más de 10 instituciones del CIBERCV. Donde se demostró que la cardiomiopatía dilatada causada por mutaciones en el gen BAG3 se caracteriza por una alta penetración en portadores mayores de 40 años y un alto riesgo de insuficiencia cardíaca progresiva demostrando la importancia de incluir este gen en los paneles de pruebas genéticas de cardiomiopatía hipertrófica.

En la línea de investigación en **insuficiencia cardíaca**, cabe destacar la puesta en marcha del registro prospectivo (Redinscor III) de pacientes con insuficiencia cardíaca de debut en el cual participan 11 grupos del CIBERCV y donde en solo 3 meses desde el inicio de la inclusión ya se han incluido casi 200 pacientes. Este estudio incluye la toma de muestra de sangre y seguimiento clínico de todos los pacientes durante 3, 6, y 12 meses y será de vital importancia para poder desenmascarar las causas y evolución de esta importante patología. Además, se siguen realizando importantes avances en el conocimiento gracias a los registros previos Redicor I y II, como por ejemplo el estudio *Influence of sex and pregnancy on survival in patients admitted with heart failure: Data from a prospective multicenter registry* publicado durante 2018 en la revista *Clinical Cardiology*.

## Patología Arterial, Isquemia Miocárdica y Patología Estructural del Corazón

Coordinadores:

**David García-Dorado**  
**Alberto San Román**

El programa 2 del CIBERCV enfocado en la enfermedad arterial, isquemia-reperfusion miocárdica y cardiopatía estructural ha tenido un exitoso 2018 donde se han publicado importantes estudios fruto de la colaboración entre diversos grupos de la red, así como se han puesto en marcha relevantes proyectos.

En la línea de **investigación en Isquemia Miocárdica y Reperusión**, cabe destacar el estudio *Ryanodine Receptor Glycation Favors Mitochondrial Damage in the Senescent Heart* publicado en la revista *Circulation* donde la colaboración entre grupos del CIBERCV han demostrado que las mitocondrias de los corazones envejecidos desarrollan una sobrecarga de calcio además de la procedente del retículo sarcoplasmático. El estudio ha permitido demostrar los mecanismos que causan daño en el miocardio senescente abriendo la puerta a potenciales nuevas dianas terapéuticas. Este tipo de estudios mecanísticos condujeron a patentes y contratos para el desarrollo de nuevas terapias, como la inhibición de la calpaína en la remodelación ventricular. Con el fin de aumentar la robustez y la velocidad de la traducción del conocimiento a los pacientes y la sociedad, hemos establecido una plataforma para estudios preclínicos en la lesión por isquemia-reperusión, la plataforma CIBERCLAP, en la que los grupos participantes comparten estudios

## Epidemiología Cardiovascular y Factores de Riesgo

Coordinador:  
**Jaume Marrugat**

experimentales estandarizados, bioquímicos, moleculares y morfológicos, y métodos de imagen con instalaciones de aleatorización centralizadas y laboratorios centrales. En relación a los estudios clínicos, se han realizado ensayos clínicos ambiciosos aleatorizados y multicéntricos en pacientes con infarto agudo de miocardio, como los ensayos COMBAT-MI (360 pacientes incluidos) y REBOOT (> 500 pacientes ya incluidos), en los que ya se han incluido muchos cientos de pacientes, así como Grandes registros en el síndrome coronario agudo en cooperación con el Programa 4, como ATHOS.

La línea de investigación enfocada en las **enfermedades de la válvula aórtica** incluye estudios de cooperación mecánica para dilucidar las vías moleculares que conducen a la dilatación aórtica, el análisis de imágenes avanzado (prominente CMR 4D, tensión de la pared) de factores mecánicos que promueven la dilatación, y estudios de factores genéticos que modulan la dilatación en genética y Enfermedades aórticas adquiridas. En segundo lugar, se han establecido grandes registros cooperativos, multicéntricos y ensayos clínicos académicos para estudiar la evolución de la estenosis aórtica (> 1400 pacientes), los determinantes de la aparición y el resultado del síndrome aórtico agudo (estudio RESA III, > 600 pacientes incluidos), o la utilidad de la atorvastatina para prevenir la dilatación aórtica en pacientes con válvula aórtica bicúspide (BICATOR, 220 pacientes incluidos).

En la línea de investigación centrada en la **enfermedad valvular y cardiopatías congénitas**, los principales estudios multicéntricos en curso incluyen estudios poblacionales sobre la prevalencia de cardiopatías congénitas en adultos (ACHD) y sobre la mortalidad y muerte súbita en el ACHD, y un registro de pacientes con ACHD y terapia de sincronización (RETRACCA), así como estudios sobre la N-glicosilación en cardiopatías congénitas (CARDIOG) y la reinervación después de la operación de un interruptor auricular.

El propósito del Programa sobre Epidemiología Cardiovascular y Factores de Riesgo es investigar el mecanismo que vincula los factores de riesgo cardiovascular con las enfermedades graves que conllevan, como por ejemplo la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. El programa 3 de CIBERCV está constituido por dos líneas de investigación.

Dentro de la línea de **Epidemiología, cohortes, factores de riesgo y funciones de riesgo cardiovasculares**, durante 2018, se ha avanzado en varios proyectos importantes. En la evaluación de la *magnitud del problema de la enfermedad cardiovascular*, se han obtenido datos sobre la incidencia poblacional de infarto agudo de miocardio en la población >35 años, sobre la prevalencia de obesidad en España. Actualmente, se están analizando datos de más de 3 millones de personas.

En referencia a los *factores de riesgo asociados con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares*, se han identificado varios factores de riesgo relacionados con la cardiopatía isquémica, que contribuyen a mejorar la capacidad predictiva. Además, se ha analizado la importancia del sueño, y la adherencia a estilos de vida saludables en el riesgo cardiovascular.

Aumentar el conocimiento en la *epidemiología clínica del infarto agudo de miocardio y síndromes coronarios agudos* en España es una parte muy relevante del programa. Durante 2018, varios registros hospitalarios (SPARTA y ATHOS), en los que participan 15 centros de CIBERCV, han analizado el manejo antiagregante a 18 meses en pacientes con SCA, la variabilidad en el manejo entre centros y el pronóstico de estos pacientes. Se está analizando si la información genética puede contribuir a identificar pacientes con peor pronóstico.

Además, se ha puesto en marcha el Proyecto CORDELIA que incluye 30 grupos INTER-CIBER en este estudio de cohortes colaborativo,

con más de 170.000 participantes y muestras biológicas de unos 100.000. Se prevé que la base de datos nucleica esté lista durante el verano de 2019. Esta base de datos constituirá el mayor *biobanco de población general y de pacientes con Infarto de Miocardio* existente hasta la fecha en nuestro país.

En cuanto a la *transferencia del conocimiento*, se está validando una adaptación de la función REGICOR a pacientes con VIH y analizando si esta población presenta mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que la población general.

Por otra parte, dentro de la línea de **genética y mecanismos de la arteriosclerosis**, durante 2018 se ha avanzado en la *identificado variantes genéticas relacionadas con ictus, enfermedad coronaria, hipertensión arterial, hiperlipemia familiar y otros fenotipos cardiovasculares*. Se ha analizado la epigenética de la enfermedad cardiovascular, mediante el estudio de la metilación del ADN y de miRNA. Hallazgos publicados en *Nature Genetics, Nature Communications, Circulation, Stroke, ATVB, Atherosclerosis*.

Concretamente, hemos utilizado la información genética como variable instrumental para analizar la relación causal entre receptor soluble LRP1 y características de las HDL, y la enfermedad coronaria. Se ha comprobado que los biomarcadores genéticos contribuyen a mejorar la predicción de las funciones de riesgo clásicas y se está diseñando una plataforma online que facilite el acceso a resultados de estudios genómicos en enfermedad cardiovascular.

## **Biomarcadores moleculares y de imagen, y medicina CV de precisión**

Coordinador:  
**Javier Díez**

El Programa 4 de CIBERCV busca la identificación, validación y traslación al Sistema Nacional de Salud de biomarcadores moleculares y de imagen que permitan el diagnóstico temprano y preciso de las

patologías cardiovasculares, para su tratamiento personalizado y eficaz.

La línea de investigación enfocada en la **evaluación de biomarcadores conocidos**, coordinada por el Dr. Antoni Bayés-Genís, ha realizado importantes avances. En el ámbito de la insuficiencia cardíaca, cabe destacar la validación de sST2 como biomarcador de utilidad clínica. Así mismo, se ha identificado la IL-1b como biomarcador pronóstico en el contexto de la insuficiencia cardíaca aguda. En relación con la guía para el tratamiento, se ha demostrado la utilidad clínica de CA125. Finalmente, una molécula recientemente identificada en un proyecto de la Línea 2, el IGFBP2, ha sido validada como biomarcador

pronóstico. En el ámbito de la enfermedad coronaria, cabe destacar el biomarcador ApoJGly, en proceso de transferencia mediante una spin-off. Así mismo, la utilidad clínica de otros biomarcadores como un panel de miRNAs y el sTWEAK está siendo validada en la Línea 1.

La Línea 2 del Programa 4 enfocada en la **identificación de nuevos biomarcadores**, coordinada por el Dr. Jesús Vázquez, se centra en la identificación y validación a pequeña escala de biomarcadores en la insuficiencia cardíaca, la enfermedad vascular isquémica, la fibrilación auricular, las enfermedades valvulares, las miocardiopatías y el envejecimiento cardiovascular. Los proyectos cuentan con una aproximación interdisciplinar con metodologías ómicas y de imagen y grupos clínicos y básicos. En esta línea cabe destacar la generación de nuevas metodologías de imagen cardíaca, la identificación a nivel sistémico de biomarcadores que reflejen alteraciones miocárdicas o coronarias, como RNAs circulantes, y estudios proteómicos en poblaciones amplias de bajo riesgo para identificar biomarcadores precoces. Un ejemplo representativo de la labor desarrollada es el estudio *Prognostic Value of Strain by Tissue Tracking Cardiac Magnetic Resonance*

*After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction* publicado en la revista *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*, donde se demostró que el seguimiento del tejido en la técnica de resonancia magnética fue capaz de proporcionar información pronóstica poco después de infarto de miocardio, aunque, sin embargo, no mejoró sustancialmente la reclasificación del riesgo.

Finalmente, el Programa de biomarcadores ha puesto en marcha, con la colaboración del Dr. Domingo Pascual, la Plataforma de Medicina de Precisión Cardiovascular PMPCV.net. Esta plataforma recoge información sobre cohortes de pacientes y herramientas moleculares, puestas a disposición de la comunidad científica por los diversos grupos de CIBERCV, para facilitar la investigación traslacional en biomarcadores aunando esfuerzos. La plataforma cuenta con 63 colecciones de pacientes y 21 en modelos animales, en total más de 19.000 muestras, que cubren múltiples patologías cardiovasculares. La [PMPCV.net](http://PMPCV.net) cuenta con protección intelectual y está plenamente operativa, habiendo dado lugar a una convocatoria interna de proyectos.

# Programa de Formación

Coordinador: *Borja Ibáñez*

El Programa de Formación del CIBERCV busca entrenar jóvenes personas para convertirse en investigadores cardiovasculares del futuro para mejorar la salud cardiovascular de la sociedad a través del programa "Jordi Soler Soler". Dentro del CIBERCV este programa se mantiene como la principal iniciativa de formación y se introducen algunas modificaciones para potenciar aún más la formación en el marco de investigación colaborativa. La intención última de este programa es fomentar la investigación traslacional de calidad y colaborativa en el área cardiovascular en los grupos del CIBERCV a través de una oferta formativa destinada a jóvenes con vocación investigadora.

Los objetivos concretos de este programa son:

- Articular un procedimiento de concesión de subvenciones para la contratación de profesionales que desarrollen un plan de formación en investigación traslacional cardiovascular en un entorno multidisciplinar.
- El contrato en investigación tiene como objeto promover la capacitación en investigación en un marco colaborativo entre al menos dos grupos que abordan un mismo problema desde prismas diferentes. Participarán al menos un grupo de investigación clínico y otro grupo de investigación no clínico (básico,

epidemiológico/tecnológico).

- Estos contratos están dirigidos a cualquier profesional investigador joven de categoría post-doctoral o equivalente (médicos tras finalizar su formación MIR, por ejemplo).

Este primer año la convocatoria ha sido concedida a tres investigadores que van a realizar sus proyectos de investigación entre al menos dos centros de investigación.

- Estudio de la microbiota intestinal y/o metabolitos bacterianos en la estratificación de riesgos y pronóstico de pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca.

- Remodelado vascular pulmonar en insuficiencia cardíaca.
- Optimización de la Estimulación Multipunto mediante Intervalos Optimizados por Fusión (FOI) y Validación de la Electrocardiographic Imaging (ECGI) en la Terapia de Resincronización Cardíaca.

Además de dichas ayudas, el Programa de Formación financia también estancias de investigación de personal CIBERCV en otros grupos de dentro del CIBERCV o en centros de relevancia internacional donde poder aumentar los conocimientos y capacidades del programa.

# Producción Científica

## Publicaciones

### Nº de publicaciones en 2018

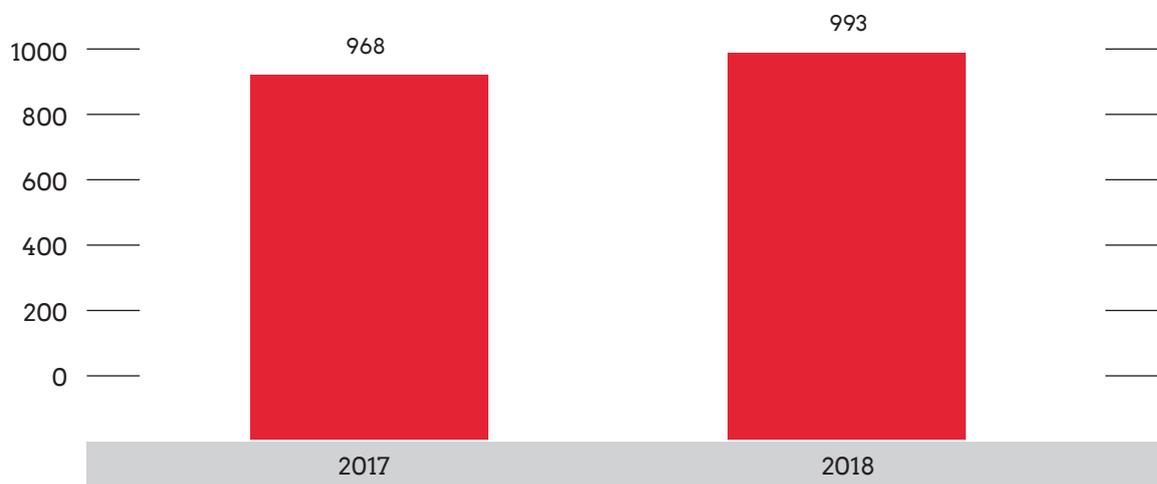
TOTALES	993
Q1	554
D1	251

### Colaboraciones

CIBERCV	208
CIBER*	331

\*Entre varias áreas temáticas

### Evolución publicaciones



## 10 publicaciones más relevantes del CIBERCV durante 2018 según factor de impacto

FI	Publicación
79,258	<i>Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality</i> (Pubmed ID 29669232)
79,258	<i>Preventive therapies for chronic migraine</i> (Pubmed ID 29469552)
79,258	<i>Ambulatory Blood Pressure and Mortality</i> (Pubmed ID 30257163)
53,254	<i>Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i> (Pubmed ID 30158069)
53,254	<i>Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial</i> (Pubmed ID 30153988)
53,254	<i>mHealth and the legacy of John Snow</i> (Pubmed ID 29676275)
53,254	<i>Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial.</i> (Pubmed ID 30291013)
53,254	<i>Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial.</i> (Pubmed ID 29900874)
53,254	<i>Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial.</i> (Pubmed ID 30166073)
41,577	<i>The tornadoes of sudden cardiac arrest.</i> (Pubmed ID 29595799)

## Guías clínicas

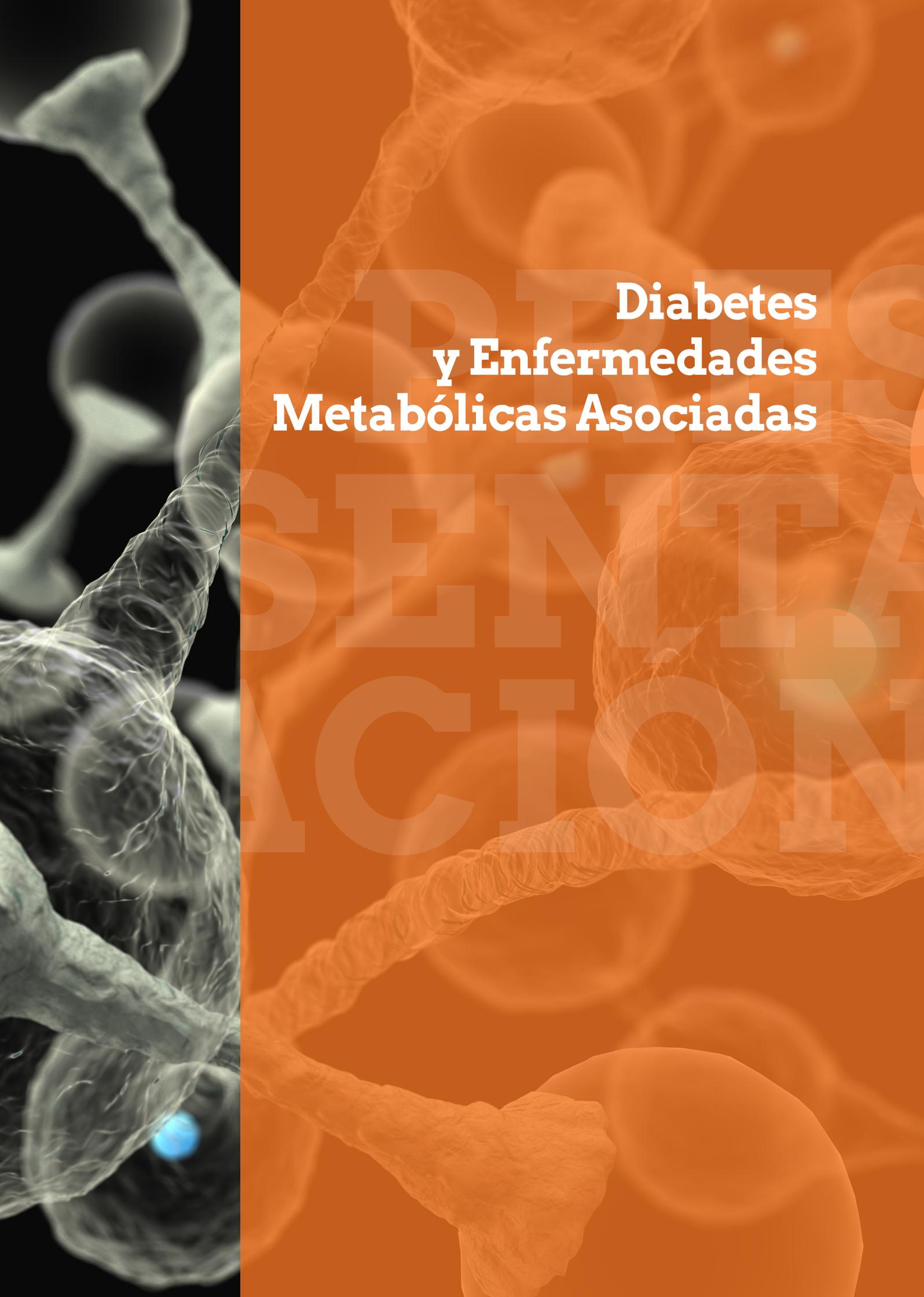
- *Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection*
- *2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions*
- *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.*
- *"Spanish Cardiovascular Imaging Registry. First Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Imaging (2017)"*
- *"Spanish Catheter Ablation Registry. 17th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2017)"*
- Libro blanco de la investigación en enfermedades cardiovasculares en España: retos y necesidades de futuro
- *Spanish Heart Transplant Registry. 29th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure.*
- *ESC Guidelines on SVT Task Force Meeting European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism.*
- *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)*

- 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization.
- 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.
- 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope.

## Grupos CIBERCV. Publicaciones

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Total</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución. Centro</i>	<i>Provincia. Centro</i>
 Andrés García, Vicente	11	9	5	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares	Madrid
 Badimon Maestro, Lina	31	25	14	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
 Bayés Genis, Antonio	81	44	22	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol - Hospital Germans Trias i Pujol	Barcelona
 Blanco Colio, Luis Miguel	10	9	3	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
 Bosca Gomar, Lisardo	8	6	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de investigaciones biomédicas Alberto Sols	Madrid
 Brugada Terradellas, Ramon	22	11	3	Fundación Instituto de Investigación Biomédica de Girona - Hospital Josep Trueta	Girona
 Chorro Gasco, Francisco Javier	18	4	2	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA) - Instituto de investigación sanitaria INCLIVA	Valencia
 Cinca Cuscollola, Juan María	58	34	17	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
 Civeira Murillo, Fernando	27	22	5	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón	Zaragoza
 Crespo Leiro, María Generosa	44	16	12	Servicio Gallego de Salud - Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	A Coruña
 Delgado Jiménez, Juan Francisco	51	31	17	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Universitario 12 Octubre	Madrid
 Díez Martínez, Domingo Francisco Javier	16	12	11	Fundación para la Investigación Médica Aplicada	Navarra
 Elosua Llanos, Roberto	20	10	3	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
 Fernández-Avilés Díaz, Francisco	69	32	13	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Gregorio Marañón	Madrid
 García Pavía, Pablo	34	20	13	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Universitario Puerta de Hierro	Madrid
 García-Dorado García, Antonio David	63	33	16	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR) - Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
 González Juanatey, José Ramón	64	29	10	Servicio Gallego de Salud - Complejo Hospitalario Universitario Santiago	A Coruña

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Total</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución. Centro</i>	<i>Provincia. Centro</i>
 Jiménez Navarro, Manuel Francisco	34	19	11	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS) - Hospital Universitario Virgen de la Victoria	Málaga
 Ibáñez Cabeza, Borja	69	37	16	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
 López-Sendon Hentschel, José Luis	1	1	1	Servicio Madrileño de Salud - Hospital La Paz	Madrid
 Marín Ortuño, Francisco	68	34	17	Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS) - Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	Murcia
 Marrugat de la Iglesia, Jaume	35	17	7	ConSORCI MAR Parc Salut de Barcelona	Barcelona
 Martínez González, José	9	8	3	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona	Barcelona
 Mayor Menéndez, Federico	2	2	1	Universidad Autónoma de Madrid - Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	Madrid
 Mont Girbau, Josep Lluís	70	34	11	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
 Ordóñez Fernández, Antonio	11	8	2	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla - Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
 Páramo Fernández, José Antonio	7	4	1	Universidad de Navarra - Clínica Universitaria de Navarra	Navarra
 Pérez-Villacastín Domínguez, Julián	25	16	11	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Clínico San Carlos	Madrid
 Pompa Mínguez, José Luis de la	12	12	5	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares	Madrid
 Redondo Moya, Juan Miguel	20	14	10	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares	Madrid
 Rivera Otero, José Miguel	9	1	0	Fundación para la Investigación del Hospital la Fe - Hospital Universitario de La Fe	Valencia
 Salaices Sánchez, Mercedes	15	12	4	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
 San Román Calvar, José Alberto	41	28	13	Hospital Clínico Universitario de Valladolid	Valladolid
 Sánchez Fernández, Pedro Luis	41	18	8	Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la salud de Castilla y León - Hospital Universitario de Salamanca	Salamanca
 Sánchez Madrid, Francisco	20	15	7	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
 Sánchez Margallo, Francisco Miguel	5	3	1	Fundación Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón	Cáceres
 Sanchís Fores, Juan	51	22	11	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA) - Instituto de investigación sanitaria INCLIVA	Valencia
 Tamargo Menéndez, Juan	14	6	4	Universidad Complutense de Madrid - Facultad de Medicina	Madrid
 Vázquez, Cobos Jesús María	29	25	13	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares	Madrid
Zamorano Gómez, José Luis	42	22	18	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Ramón y Cajal	Madrid



**Diabetes  
y Enfermedades  
Metabólicas Asociadas**



# Presentación del director científico

*Eduard Montanya Mías*

En 2018, CIBERDEM ha priorizado acciones estratégicas basadas en la consolidación y liderazgo científico, con especial interés en los jóvenes. Un aspecto relevante de la implementación del Plan Estratégico han sido las convocatorias de Proyectos Intramurales CIBERDEM para jóvenes investigadores, y de Ayudas para reuniones de trabajo preparatorias de proyectos. Otra iniciativa especialmente fructífera ha sido el refuerzo del contacto institucional con *German Center for Diabetes Research (DZD)*, que ha permitido la presencia de DZD en nuestra Reunión Anual, la visita de investigadores CIBERDEM a DZD y la asistencia de investigadores jóvenes al curso de DZD *6th Diabetes Research School (Berlín)*. La reunión presencial con el Comité Científico Asesor Externo ha permitido analizar y revisar en profundidad la estructura y funcionamiento de CIBERDEM.

En el ámbito de la actividad investigadora, CIBERDEM ha mantenido su nivel de producción científica con 294 publicaciones anuales, con un excelente nivel de calidad (factor de impacto promedio 5.3). Los grupos CIBERDEM mantienen su actividad colaborativa a nivel nacional e internacional, con un 75% y 40% de publicaciones colaborativas, respectivamente. Nuestra página web muestra en detalle las publicaciones más relevantes de cada grupo. Entre los logros específicos del 2018 quiero destacar que CIBERDEM ha establecido la incidencia de diabetes en España, en 11,58 casos por 1.000 personas-año, lo que representa unos 386.003 nuevos casos cada año. Los resultados se presentaron a nivel

nacional en el marco del XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes. El análisis que se está realizando de los datos generados por el estudio *di@betes* permitirá determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de diabetes, así como la incidencia de comorbilidades asociadas, información fundamental para el diseño de políticas sanitarias especialmente orientadas a la prevención de la diabetes. En el ámbito de la transferencia del conocimiento, CIBERDEM ha seguido participado en la elaboración de guías y documento de consenso nacionales e internacionales, ha realizado diversos estudios de patentabilidad, presentando dos solicitudes de patentes y una PCT.

En el balance del 2018, destacan también las iniciativas en el Programa de Formación que se detallan en la Memoria. En el apartado de Comunicación y Difusión a la Sociedad, CIBERDEM ha mantenido su compromiso y participación como miembro de EURADIA para definir directrices de la investigación en diabetes en Europa. CIBERDEM ha estado presente en el Congreso de la Sociedad Española de Diabetes y el de la *European Association for the Study of Diabetes*, presencia que se ha consolidado a nivel institucional con ambas sociedades científicas. CIBERDEM ha participado en actividades de divulgación social como la Semana de la Ciencia, Diabetes Experience Day y Día Mundial de la Diabetes, participando en el acto Diabetes y Familia, en la Comisión de Sanidad del Congreso de los Diputados, y mantiene sus lazos con las asociaciones de pacientes.

# Programas Científicos

## Epidemiología, Genética y Epigenética de la Diabetes Mellitus. Complicaciones Crónicas y Comorbilidades

Coordinadora:  
**Ángela Martínez Valverde**

### Epidemiología de la diabetes mellitus, sus complicaciones crónicas y comorbilidades

Se ha establecido la incidencia de diabetes en España, en 11,58 casos por 1.000 personas-año, lo que representa unos 386.003 nuevos casos cada año en población adulta. En el marco del estudio di@bet.es, se ha conseguido financiación del ISCIII para un proyecto sobre regulación del VEGF-b por microRNAs circulantes.

### Genética, epigenética y factores medioambientales en el desarrollo de diabetes y sus complicaciones

Se ha participado en el ensayo clínico *Trial to Reduce Insulin-Dependent Diabetes mellitus in the Genetically at Risk*, el estudio internacional de prevención primaria en diabetes tipo 1 más grande realizado hasta el presente, que ha establecido que la exposición durante la infancia a la caseína intacta no juega un papel en el desarrollo de la diabetes tipo 1 (Knip et al., *JAMA* 2018).

Durante 2018, hay que destacar asimismo el hallazgo de que el gen candidato para la diabetes tipo 1 DEXI está implicado en la regulación de la inflamación de la célula beta pancreática (Dos Santos et al., *Diabetologia* 2018).

En el contexto del *European Nutritional Phenotype Assessment and Data Sharing Initiative* (ENPADASI), CIBERDEM ha participado en un análisis conjunto de estudios nutricionales observacionales para establecer una metodología que posibilite la creación de meta-databases robustas (Pinart et al., *J Nutrition*, 2018). Se ha descrito que una alimentación basada en la dieta mediterránea reduce los eventos adversos perinatales de las mujeres con diabetes gestacional (Assaf-Balut et al., *BMJ Open Diab Res Care*, 2018).

Se ha reportado una disminución del transporte reverso de colesterol específico de macrófagos en pacientes con enfermedades asociadas a riesgo cardiovascular, hipercolesterolemia familiar y aneurisma aórtico abdominal mediante la medida del flujo celular de colesterol (Martínez-López et al., *Arterioscl Throm Vas* 2018). Se ha avanzado en la implementación de la metodología NMR para la determinación del perfil de lipoproteínas en la detección precoz del riesgo cardiovascular (Barrilero et al., *Anal Chem* 2018) y se está aplicando a la diabetes mediante la caracterización completa de la cohorte del estudio di@betes. Se ha descrito que marcadores circulantes inflamatorios como receptor soluble tipo II del TNF $\alpha$ , proteína C reactiva y recuento total de leucocitos, junto con presencia de auto-anticuerpos anti-islole dirigidos contra GAD puede ayudar a diferenciar la diabetes autoinmune latente del adulto de la diabetes tipo 1 clásica en adultos, y de la diabetes tipo 2 (Castelblanco et al., *Diabetes Care*, 2018).

Se ha demostrado en humanos la importancia del eje inflamatorio mediado por CXCR3 y sus ligandos en la disfunción metabólica y angiogénesis del tejido adiposo durante la resistencia a la insulina (Hueso et al., *Int J Obes* 2018). Se ha encontrado que dietas altas en grasa alteran la regulación de la proteína quinasa PASK y su inhibición podría frenar la obesidad (Pérez-García et al., *J Nutr Biochem* 2018).

## *Mecanismos moleculares asociados a la aparición y progresión de complicaciones crónicas de la diabetes: estrategias terapéuticas*

Dentro de esta línea de investigación, se ha realizado un análisis proteómico en retina humana, descifrándose vías comunes de la neurodegeneración de retina y cerebro (Sundstrom et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018).

Se ha ensayado con éxito la terapia génica con la proteína SOCS1 completa y el péptido mimético

en las complicaciones renales y vasculares de la diabetes en modelos murinos (López-Sanz et al., *Lab Invest* 2018).

Por último, destacar que se ha evidenciado un papel dual de la proteína tirosina fosfatasa 1B en la esteatohepatitis no alcohólica debido a la modulación de las vías pro-inflamatorias en las células inmunes del hígado durante su progresión y a la modulación de las vías de señalización de proliferación de las células ovales del hígado durante su reversión (González-Rodríguez et al., *Molecular Metabolism* 2018).

## *Determinantes Moleculares y Celulares de la Función, Lesión y Protección de los Islotes Pancreáticos. Medicina Regenerativa y Terapias Avanzadas*

Coordinador:  
**Franz Martín Bermudo**

### *Función y regulación de los islotes pancreáticos: bases moleculares, celulares y dianas terapéuticas.*

Se ha demostrado que la modulación química de la marca represora H3K27me3 permite modificar la activación génica in vitro mediada por Neurogenina 3. Ello abre opciones para la generación de protocolos de obtención de células productoras de insulina (Fontcuberta-PiSunyer et al., *BBA-Gene Regul Mech* 2018).

Otro de los hitos reseñables es que se ha descrito que la inactivación específica de GATA6 en los islotes pancreáticos de ratones disminuye su contenido de insulina, altera la secreción de insulina, genera alteraciones ultraestructurales y afecta a la expresión de genes específicos de la célula beta. Además, los animales padecen una alteración de la homeostasis de la glucemia, indicando la importancia de GATA6 en la función de las células beta pancreáticas (Villamayor et al., *Diabetes* 2018).

### *Estrategias preventivas y terapéuticas en medicina regenerativa, terapia celular y terapia génica*

Se ha logrado desarrollar un nuevo modelo para el trasplante experimental de islotes humanos a ratones inmunodeficientes que permite disminuir el número de islotes y de animales necesarios para el trasplante, aumenta el confort animal y optimiza recursos al reducir la carga de trabajo de investigadores y cuidadores (Estil-les et al., *Cell Transplant* 2018).

Asimismo, se ha logrado reportar la capacidad de la terapia génica con FGF21 para tratar la diabetes y sus enfermedades metabólicas asociadas. El empleo de vectores virales adeno-asociados para modificar genéticamente el hígado, tejido adiposo o el músculo para que secreten FGF21 bloquea la aparición de resistencia a la insulina y obesidad en ratones ob/ob alimentados, durante largos períodos de tiempo, con dietas ricas en grasas. (Jimenez et al., *EMBO Molecular Medicine* 2018).

Se ha descrito que el microRNA miR-7 se expresa de un modo diferencial durante el proceso de diferenciación de las células troncales embrionarias humanas (hESCs) hacia células productoras de insulina y que su modulación juega un papel importante en la aparición de células beta pancreáticas. Este hallazgo puede ser explotado para optimizar los protocolos de diferenciación de hESCs hacia células productoras de insulina (Lopez-Beas et al., *Mol Ther Nucleic Acids* 2018).

### *Aplicación de nuevas tecnologías al tratamiento de la diabetes*

Los sistemas de páncreas artificial actuales son principalmente sistemas híbridos que requieren

el anuncio de la ingesta. Se ha desarrollado un algoritmo de detección de ingestas a partir de un estimador de perturbaciones basado en un modelo mínimo que permite avanzar hacia

## 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**

### Determinantes de la resistencia a la insulina: mecanismos moleculares implicados

Se ha descrito que la adiposidad hepato-visceral y la resistencia a la insulina no parecen estar influenciadas por alteraciones prepuberales del volumen hepático (Malpique et al., *Int J Obes* 2018).

Además, se ha demostrado que la diversidad bacteriana es menor en mujeres en comparación con hombres, y que la diversidad se reduce particularmente en mujeres obesas con síndrome del ovario poliquístico. Los índices de diversidad bacteriana y abundancia de varios géneros bacterianos se correlacionan positivamente con las concentraciones séricas de andrógenos y negativamente con las de estradiol (Insenser et al., *J Clin Endocr Metab* 2018).

### La inflamación como proceso patogénico en la diabetes mellitus: Papel del tejido adiposo e interacción con otros tejidos u órganos

Se ha identificado un nuevo mecanismo de inducción de la adiposidad basada en la represión del factor autofágico TP53INP2. Se ha descrito que la proteína TP53INP2 es un regulador negativo de la adipogénesis a través de un proceso autofágico

sistemas totalmente automáticos liberando al paciente de la carga del contaje de carbohidratos (Ramkissoon et al., *Sensors* 2018).

de secuestro de la proteína GSK3b en endosomas tardíos (Romero et al., *Nat Cell Biol* 2018).

Hay que destacar, asimismo, que se ha logrado identificar una firma de metilación del ADN en las células precursoras de adipocitos en la obesidad que tiene un impacto significativo en el fenotipo metabólico de los adipocitos maduros. Además, se ha identificado TBX15 como uno de los genes más hipometilados en las células precursoras de adipocitos en la obesidad, y los experimentos genéticos revelan que el TBX15 es un regulador de la masa mitocondrial en los adipocitos obesos (Ejarque et al., *Int J Obes* 2018).

### Identificación de mecanismos moleculares y nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de intervenciones tempranas personalizadas en diabetes mellitus

Se ha reportado que el receptor hepático de VLDL se regula negativamente por PPAR $\delta$  y por FGF21 (Zarei et al., *Mol Metab* 2018). Los resultados describen nuevos mecanismos mediante los cuales PPAR $\delta$  y FGF21 regulan los niveles de receptores de VLDL e influyen en el desarrollo de la esteatosis hepática.

El polipéptido amiloide de los islotes humanos (hIAPP), o amilina, tiene tendencia a agregarse en fibrillas de amiloide insolubles, una característica típica de los islotes de individuos con diabetes tipo 2. La sobre-expresión de hIAPP en célula beta-pancreáticas INS1E promovió la hiperactivación de mTORC1, y la concomitante inhibición de la mitofagia. La expresión de hIAPP favorece un escenario de daño mitocondrial, y aumentada susceptibilidad a la apoptosis y mal funcionamiento inducidos por estrés ER (Hernández et al., *Cell Death Dis.* 2018).

### Identificación de biomarcadores de riesgo de progresión de la diabetes

Se han identificado isómeros del ácido palmitoleico en células fagocíticas, que presentan una notable actividad antiinflamatoria (Astudillo et al., *J. Lipid Res.* 2018), y tienen potencial como biomarcadores de actividad anti-inflamatoria y

como dianas terapéuticas.

Por último, hay que destacar el desarrollo de una nueva metodología metabolómica, o análisis de topología de red basado en la centralidad intermedia de los metabolitos, que ha permitido

identificar los 20 metabolitos más importantes que, si se agregan a las bases de datos de espectrometría de masas, pueden facilitar la caracterización del metaboloma humano en el futuro. (Frainay et al., *Metabolites 2018*).

# Programa de Formación

Coordinador: *Ángel Nadal Navajas*

Como principal novedad del Programa de Formación del 2018, CIBERDEM ha lanzado una convocatoria de proyectos intramurales para jóvenes investigadores. La convocatoria ha tenido una excelente acogida, con 12 proyectos en evaluación. Con el objetivo de impulsar un entorno de colaboración entre grupos y facilitar el desarrollo de nuevos proyectos colaborativos, CIBERDEM ha lanzado una Convocatoria de Ayudas para reuniones de trabajo preparatorias de nuevos proyectos.

El Programa de Ayudas a la Movilidad ha continuado financiando estancias a investigadores CIBERDEM en grupos CIBER y grupos internacionales, con un total de 7 ayudas concedidas.

Nuestra IX Reunión Anual CIBERDEM, se celebró los días 23-25 de mayo, en ella participaron más de 150 investigadores CIBERDEM y se presentaron 75 comunicaciones. La participación de los grupos fue muy activa tanto en la discusión después de las presentaciones como en las sesiones de posters, otorgándose premios a los mejores posters. La reunión contó, asimismo, con la presencia de tres responsables del *German Center for Diabetes Research (DZD)*, quienes presentaron la organización y líneas de investigación del DZD.

En el contexto de las diversas actividades formativas que CIBERDEM organiza con la

colaboración de MSD, este año el Simposio Anual "La diabetes a debate 2018: la diabetes en la frontera del conocimiento" tuvo como temas centrales los efectos cardiovasculares de los nuevos inhibidores SGLT2 y el páncreas artificial, con un enfoque de investigación básica y de su aplicabilidad clínica.

En el marco del XXIX Congreso Nacional de la SED, CIBERDEM ha organizado la primera Mesa SED - CIBERDEM, centrada este año en la investigación en célula beta. El interés de este tipo de actividades en el contexto de la SED ha propiciado su continuidad en próximos congresos.

Tras el éxito de la primera edición, con 193 inscritos, CIBERDEM ha vuelto a organizar el curso de postgrado de la Universidad de Barcelona, de Experto en Complicaciones Crónicas de la Diabetes.

Los grupos CIBERDEM han tenido una elevada actividad organizando actividades científicas, congresos, cursos, simposios, seminarios y debates, a nivel nacional e internacional, destacando su participación en la organización del *Advanced Course in Lipidology*, que forma parte del plan de formación de la *European Atherosclerosis Society*, celebrado en Reus el 13-14 de abril.

# Producción Científica

## Publicaciones

### Nº de publicaciones en 2018

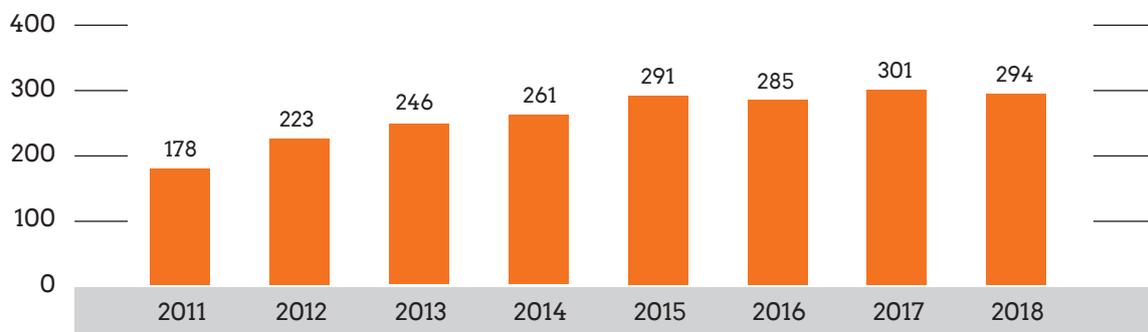
TOTALES	294
Q1	194
D1	65

### Colaboraciones

CIBERDEM	45
CIBER*	124

\*Entre varias áreas temáticas

### Evolución publicaciones



### 10 publicaciones más relevantes del CIBERDEM durante 2018 según factor de impacto

FI	Publicación
47.661	KNIP M, ÅKERBLOM HK, AL TAJI E, BECKER D, BRUINING J, CASTANO L ET AL. <i>Effect of hydrolyzed infant formula vs conventional formula on risk of type 1 diabetes: the TRIGR randomized clinical trial. JAMA - Journal of the American Medical Association.</i> 2018;319(1):38-48.
26.919	GRÜNING B, DALE R, SJÖDIN A, CHAPMAN BA, ROWE J, TOMKINS-TINCH CH ET AL. <i>Bioconda: Sustainable and comprehensive software distribution for the life sciences. Nature Methods.</i> 2018;15(7):475-476.

20.773	HUAMAN JW, MEGO M, MANICHANH C, CAÑELLAS N, CAÑUETO D, SEGUROLA H ET AL. <i>Effects of prebiotics vs a diet low in FODMAPs in patients with functional gut disorders. Gastroenterology.</i> 2018;155(4):1004-1007.
20.265	ESCOBAR-MORREALE HF. <i>Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment Nature Reviews Endocrinology.</i> 2018;14(5):270-284
19.313	CERIELLO A, MONNIER L, OWENS D. <i>Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. The Lancet. Diabetes and Endocrinology</i> doi: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0. Epub 2018 Aug 13.
19.064	ROMERO M, SABATÉ-PÉREZ A, FRANCIS VA, CASTRILLÓN-RODRÍGUEZ I, DÍAZ-RAMOS Á, SÁNCHEZ-FEUTRIE M ET AL. <i>TP53INP2 regulates adiposity by activating <math>\beta</math>-catenin through autophagy-dependent sequestration of GSK3<math>\beta</math>. Nature Cell Biology</i> 2018;20(4):443-454.
19.064	SILVA J, AIVIO S, KNOBEL PA, BAILEY LJ, CASALI A, VINAIXA M ET AL. <i>EXD2 governs germ stem cell homeostasis and lifespan by promoting mitoribosome integrity and translation. Nature Cell Biology.</i> 2018;20(2):162-174.
18.964	CUADRADO A, MANDA G, HASSAN A, ALCARAZ MJ, BARBAS C, DAIBER A ET AL. <i>Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic diseases: A systems medicine approach. Pharmacological Reviews.</i> 2018;70(2):348-383.
16.834	CEDÓ L, PLANA N, METSO J, LEE-RUECKERT M, SANCHEZ-QUESADA JL, KOVANEN PT ET AL. <i>Altered HDL Remodeling and Functionality in Familial Hypercholesterolemia. Journal of the American College of Cardiology</i> 2018;71(4):466-468.
13.397	CASTELBLANCO E, HERNÁNDEZ M, CASTELBLANCO A, GRATACÒS M, ESQUERDA A, MOLLÓ À ET AL. <i>Low-grade inflammatory marker profile may help to differentiate patients with LADA, classic adult-onset type 1 diabetes, and type 2 diabetes. Diabetes Care.</i> 2018;41(4):862-868.

## Patentes con titularidad CIBER

### Solicitudes

- Targeted interventions directed at reducing the levels of circulating succinate in a subject, and kits and method for determining effectiveness of said interventions
- Método de predicción de respuesta a tratamientos con cirugía bariátrica en diabetes mellitus tipo 2

### PCTs presentadas

- Mejora de la eficacia del trasplante autólogo de células madre derivadas de tejido adiposo en pacientes con enfermedad de Crohn.

## Guías clínicas y documentos de consenso

- *Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology.* Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, et al. J Clin Periodontol. 2018 45:138-149.
- Guía rápida ISCI (Infusión Subcutánea Continua de Insulina). Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, Sociedad Española de Diabetes 2018.
- Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. Grupo de trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) 2018.

## Grupos CIBERDEM. Publicaciones

<i>Jefe de grupo</i>	<i>Publ.</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución / Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Álvarez Escola, Carmen	4	4	3	Universidad Complutense de Madrid - Facultad de Farmacia	Madrid
 Álvarez García, Elvira	4	4	0	Universidad Complutense de Madrid - Facultad de Medicina	Madrid
 Balsinde Rodríguez, Jesús	4	3	0	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Biología y Genética Molecular	Valladolid
 Benito de las Heras, Manuel Román	4	2	0	Universidad Complutense de Madrid - Facultad de Farmacia	Madrid
 Blanco Vaca, Francisco	15	9	3	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
 Bondía Company, Jorge	10	4	1	Universidad Politécnica de Valencia - Instituto Universitario de Automática e Informática Industrial	Valencia
 Bosch Tubert, Fátima	3	3	2	Universidad Autónoma de Barcelona - Centro de Biotecnología animal y Terapia Genética	Barcelona
 Burks, Deborah	3	3	2	Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe	Valencia
 Calle Pascual, Alfonso Luis	5	2	1	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Clínico San Carlos	Madrid
 Castaño González, Luis	20	8	2	Asociación Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces - Hospital Universitario Cruces	Vizcaya
 Correig Blanchart, Francesc Xavier	20	16	6	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili - Universidad Rovira i Virgili	Tarragona
 Egido de los Ríos, Jesús	14	14	3	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
 Escobar Morreale, Héctor Francisco	12	5	2	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Ramón y Cajal	Madrid
 Ferrer Marrades, Jorge	3	3	1	Fundación Centro de Regulación Genómica	Barcelona
 Guinovart Cirera, Joan Josep	3	2	0	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)	Barcelona
 Ibáñez Toda, Lourdes	10	7	2	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu - Hospital Sant Joan de Deu	Barcelona
 Martín Bermudo, Francisco	8	8	4	Universidad Pablo de Olavide - Centro Andaluz de Biología del Desarrollo	Sevilla
 Martínez Valverde, Ángela María	11	9	5	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
 Masana Marín, Luis	19	16	3	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili - Universidad Rovira i Virgili	Tarragona

<i>Jefe de grupo</i>	<i>Publ.</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución / Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Mauricio Puente, Diego	31	17	5	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
 Montanya Mías, Eduard	12	8	3	Fundación IDIBELL - Hospital Universitario de Bellvitge	Barcelona
 Nadal Navajas, Ángel	6	3	0	Universidad Miguel Hernández - Instituto de Bioingeniería	Alicante
 Novials Sardá, Anna María	30	17	6	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer - Centro Esther Koplowitz	Barcelona
 Real Collado, José Tomás <sup>1</sup>	14	11	2	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA) - Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA	Valencia
 Rojo Martínez, Gemma	10	9	3	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS) - Hospital Regional Universitario Carlos Haya	Málaga
 Simó Canonge, Rafael	25	14	5	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR) - Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
 Vallejo Fernández de la Reguera, Mario	1	1	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
 Vázquez Carrera, Manuel	9	6	3	Universidad de Barcelona - Facultad de Farmacia	Barcelona
 Vendrell Ortega, Joan Josep	8	8	3	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili - Hospital Universitario Juan XXIII	Tarragona
 Vidal Cortada, Josep	18	15	5	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
 Zorzano Olarte, Antonio	9	9	6	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)	Barcelona

<sup>1</sup>Sustituyó durante 2018 a Juan Francisco Ascaso



# Enfermedades Hepáticas y Digestivas



# Presentación del director científico

*Jordi Bruix Tudó*

Durante el año 2018 se ha seguido la línea constante de actividad científica de alto nivel, con numerosas publicaciones en revistas de gran impacto. En muchos casos, los resultados obtenidos han tenido traslación directa en la asistencia sanitaria de los pacientes. Esta traslación demuestra la consolidación del CIBEREHD como una estructura potente de investigación que resulta en un beneficio continuado para la población. Todo ello a pesar de las dificultades presupuestarias y las limitaciones para efectuar nuevas contrataciones.

La memoria anual expone los resultados más relevantes en los distintos programas del CIBEREHD, y permite comprobar el progresivo incremento de estudios colaborativos de impacto internacional en todos los programas y tanto a nivel nacional como internacional. Curiosamente, las colaboraciones internacionales son frecuentemente lideradas por investigadores del CIBEREHD, lo que traduce el reconocimiento alcanzado.

La investigación ha sido relevante en aspectos básicos, pero como se ha destacado, ha sido especialmente importante en la traslación a los pacientes afectados de enfermedades hepáticas

y digestivas. Se han generado diversas guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica, y documentos de consenso donde se definen los criterios y métodos que deben seguirse tanto en investigación básica como clínica.

Por último, el CIBEREHD se apoya en plataformas compartidas que han jugado un papel relevante tanto a nivel formativo como en potenciar la investigación altamente competitiva.

Desde la Dirección Científica y el conjunto del Comité de Dirección se sigue la ejecución del plan de acción cuatrienal, pero se ha iniciado un proceso de rediseño para afrontar los cambios evolutivos imprescindibles en la gestión científica de cualquier área del conocimiento. Se ha conseguido un incremento de la renovación generacional y del equilibrio de género a todos los niveles. Se mantiene la identificación de jóvenes investigadores con ambición de trayectoria científica con objeto de asegurar el mantenimiento de la cultura investigadora en Biomedicina. En este sentido, en 2018 se han incorporado 3 nuevos equipos de alto nivel liderados por investigadoras, y su contribución ha sido relevante desde el inicio.

# Programas Científicos

## *Mecanismos de Daño Hepático / Evolución a Cirrosis Avanzada y Trasplante*

**Coordinador:**  
**Rafael Bañares Cañizares**

La actividad del programa 1 durante 2018 ha mantenido su desarrollo dentro de la orientación estratégica del CIBEREHD. Debe destacarse la amplitud de su actividad investigadora, que abarca la práctica totalidad de las enfermedades hepáticas, excluyendo el cáncer de hígado y las hepatitis virales.

Dentro de las líneas estratégicas prioritarias destaca el fomento de las relaciones internacionales; como en años anteriores, se han reforzado las colaboraciones con grupos de otros países en el contexto de diferentes consorcios y proyectos europeos, lo que demuestra la capacidad de internacionalización del programa. En relación con este tema, grupos del programa han liderado una propuesta de proyecto europeo centrado en la enfermedad hepática por depósito de grasa, que ha pasado con éxito la primera fase de selección. En la misma línea de captación de recursos, los grupos del programa han sido capaces de mantener sus propias líneas de financiación de proyectos y de captación de recursos humanos en convocatorias competitivas, lo que permite mantener la masa crítica del programa.

Desde el punto de vista de la colaboración entre grupos del programa se mantiene como es tradicional el desarrollo de estudios cooperativos en el ámbito clínico. Sin embargo, ha sido llamativa la generación de una red

de investigadores básicos a raíz de acciones estratégicas específicas del CIBEREHD. En concreto, el desarrollo de un modelo de ratón con hígado humanizado está permitiendo diferentes aproximaciones experimentales con base en dicho modelo; por otra parte, la red para la investigación del papel de las vesículas extracelulares en la enfermedad ha desarrollado resultados científicos relevantes cuya publicación parece próxima. Debe destacarse igualmente que, tras la creación de un "mapa de interacciones" comentado en pasadas memorias, se están generando colaboraciones relevantes entre grupos básicos. Del mismo modo, se ha mantenido la frecuente presencia de estudios colaborativos entre científicos básicos y clínicos. Así, al igual que en años anteriores, algunas de las publicaciones de mayor impacto son el resultado precisamente de estas interacciones.

En relación con los resultados científicos, la producción ha mantenido su notable proporción de publicaciones del primer decil de la especialidad, así como la producción de guías de práctica clínica, como manifestación final de la capacidad de traslación al paciente de la actividad investigadora. Sin menoscabar la importancia de todos los resultados científicos del programa, deben destacarse dos grandes estudios clínicos cooperativos en pacientes con complicaciones de la cirrosis que han permitido perfilar más apropiadamente el perfil de riesgo de los pacientes con hemorragia por varices de cara al tratamiento con TIPS urgente, y caracterizar el impacto pronóstico de la presencia de cortocircuitos portosistémicos en pacientes con cirrosis. En el ámbito del trasplante se ha podido establecer el valor del tratamiento antiviral de la hepatitis C en el postrasplante y cómo el seguimiento elastográfico resulta de gran valor. Una vez más, estos estudios reflejan no sólo un gran valor científico sino su capacidad de traslación a la práctica clínica.

Desde el punto de vista organizativo es relevante

la aplicación por parte de la Dirección del CIBEREHD de un planteamiento estratégico para redirigir la actividad científica de los grupos clásicamente dedicados a la investigación en la

## *Fisiopatología Gastrointestinal: Enfermedad Inflamatoria y Trastornos de la Motilidad*

Coordinador:  
**Pere Clavé Civit**

### *Relevancia Clínico Científica de los temas del programa*

Este programa incluye enfermedades digestivas de gran prevalencia e impacto en la salud y la calidad de vida de la población, estructuradas en 3 grandes líneas: a) Patología Esófago-gastro-duodenal; b) Enfermedad Inflamatoria Intestinal; y c) Neuro-gastroenterología, alteraciones de la motilidad digestiva y trastornos funcionales digestivos. Se profundiza en el conocimiento de la fisiopatología, diagnóstico, epidemiología, prevención y tratamiento de estas enfermedades mediante investigación cooperativa y multidisciplinar entre investigadores de orientación clínica, básica y epidemiológica. Simultáneamente, se ha creado una línea de colaboración entre los investigadores básicos del área mediante una acción Estratégica IntraCIBEREHD que involucra a la mayoría de los grupos. Durante el año 2018 se ha consolidado la fusión de dos grupos de investigación, la incorporación de un grupo, y la renovación de Jefes de Grupo y el abordaje de una acción europea H2020 (Cost-Action) con el liderazgo del CIBEREHD y la co-financiación de la *European Society for Swallowing Disorders*.

#### **a) Patología esófago-gastro-duodenal.**

Las novedades de 2018 en esta área se centran en el desarrollo de estrategias farmacológicas y en la publicación de diversas guías y consensos sobre las estrategias de erradicación de la infección por HP en casos de resistencias a los tratamientos de primera línea. A destacar también las publicaciones lideradas por investigadores del CIBEREHD de los estudios procedentes

de hepatitis C, teniendo en cuenta la alta eficacia de la terapia antiviral que, afortunadamente, ha permitido la curación de la mayor parte de los pacientes.

del *European Registry on the management of Helicobacter pylori infection (Hp-EuReg)* que permiten iniciar el desarrollo de un mapa de respuesta al tratamiento y resistencias con perspectiva europea. El estudio de los efectos adversos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos en la enfermedad péptica y sus complicaciones (principalmente hemorragia digestiva) sigue ocupando un lugar relevante en esta línea de investigación, así como nuevos estudios sobre las bases moleculares del cáncer esófago-gástrico.

#### **b) Enfermedad Inflamatoria Intestinal.**

Esta sigue siendo la línea más productiva en esta área y a la que más recursos humanos y materiales se dedican. La investigación se dirige a las causas primarias de disfunción inmune, al reconocimiento de los determinantes genéticos y ambientales que condicionan el desarrollo fenotípico de cada EII, al desarrollo y evaluación de nuevos métodos diagnósticos y de monitorización de la enfermedad, y al desarrollo de nuevos tratamientos. Los resultados 2018 son muy relevantes en cuanto al tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal con células madre, la publicación de múltiples estudios y ensayos clínicos que comparan la eficacia y seguridad de diferentes tratamientos basados en la manipulación de diferentes elementos del sistema inmune en diversas fases de la enfermedad (activa/remisión) y la aparición de estudios que evalúan los resultados del tratamiento quirúrgico en las formas refractarias. También se destaca la evaluación del papel de diferentes componentes del sistema inmunitario innato en la fisiopatología y potencialidad terapéutica de las EII. La utilidad de la enterografía por resonancia magnética ha sido evaluada en diferentes estudios, se ha reevaluado mediante un consenso nacional la utilidad de la calprotectina en heces en la EII, y se han establecido diferentes consensos en la evaluación de diferentes endpoints óptimos para los ensayos clínicos en estos pacientes. Esta línea incluye también proyectos de investigación relacionados con la enfermedad celíaca y otros síndromes diarreicos de alta prevalencia y escaso conocimiento, como los que se producen post-colecistectomía.

### c) Neuro-gastroenterología, alteraciones de la motilidad digestiva y trastornos funcionales digestivos

2018 ha sido un año significativo para el estudio de trastornos que, como el SII, tienen una prevalencia del 15% de la población general, o como la Disfagia Orofaríngea (DO), que afecta al 50% de los pacientes que han sufrido un ictus, enfermedades neurodegenerativas y ancianos frágiles. Los estudios de 2018 incluyen la evaluación del efecto de diferentes aspectos dietéticos y nutricionales en la función orofaríngea y gastrointestinal, especialmente las respuestas biológicas y sensoriales a la ingesta, y el papel de las dietas de exclusión en el SII. El SII post-infeccioso y el papel de los probióticos han ocupado otro

significativo grupo de estudios, así como el análisis de la disfunción epitelial en el SII-D desde una perspectiva básica. La acción estratégica ha seguido contribuyendo a la dinamización de los investigadores básicos de esta área. A nivel de motilidad orofaríngea los estudios –tanto clínicos como básicos– se dirigen al desarrollo de tratamientos farmacológicos activos mediante agonistas de los receptores orofaríngeos TRPV1, TRPA1 i TRPM8, y de estrategias compensatorias denominadas “Intervención Mínima-Masiva” para el manejo de la disfagia orofaríngea. Por otro lado, se han descrito la prevalencia, factores de riesgo y el impacto clínico y económico de la disfagia post-ictus.

## Epidemiología, Prevención y Tratamiento de la Infección por Virus de la Hepatitis

Coordinador:  
**Xavier Forns Bernhardt**

Durante el año 2018 se han consolidado las colaboraciones entre grupos del programa para analizar la repercusión del tratamiento con antivirales de acción directa en la historia natural de la hepatitis C.

Estas colaboraciones vienen avaladas por el número y calidad de los artículos derivados de estudios multicéntricos tanto nacionales como internacionales liderados por miembros del CIBEREHD. Entre ellos cabría destacar: 1) Estudio internacional para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con sofosbuvir y velpatasvir (con y sin ribavirina) en pacientes con cirrosis y genotipo 3 (*Gastroenterology* 2018; 155:1120-1127); 2) Evaluación prospectiva de la eficacia y seguridad de los regímenes orales frente al VHC en pacientes trasplantados de hígado coinfectados con VIH (*Am J Transplant* 2018; 18:2513-2522); 3) Estudios internacionales para evaluar la eficacia de diferentes pautas antivirales en pacientes trasplantados hepáticos o renales infectados por el VHC (*Hepatology* 2018; 68:1298-1307, *J Hepatol* 2018;69:603-607); 4) impacto del tratamiento antiviral del VHC en pacientes trasplantados hepáticos tanto desde el punto de vista del cambio en la composición en la lista de espera (*J Hepatol*.

2018; 69:11-17) como en la historia natural de la recurrencia post-trasplante (*Hepatology* 2018; 67:1683-1694); 5) el impacto del tratamiento antiviral en las diferentes comorbidades asociadas a la infección por el VHC (*J Hepatol* 2018; 68:940-948) incluyendo la crioglobulinemia (*Gastroenterology* 2018; 155:311-315)

Todos estos estudios han sido publicados en revistas del primer decil y liderados por investigadores CIBEREHD.

Otras áreas clínicas donde se han producido avances relevantes y publicaciones de interés son 1) la hepatitis A, con la descripción de brotes de dicha enfermedad en el colectivo de hombres que tiene sexo con hombres (HSH), hecho que se ha convertido en un problema de salud pública en especial en determinadas ciudades europeas (*Liver Int* 2018; 38:588-593); 2) Hepatitis B, donde en un estudio colaborativo europeo se ha analizado el impacto a largo plazo de los tratamientos con análogos nucleó(t)sidos en pacientes con hepatitis B “e menos”, demostrando que en pacientes sin cirrosis la sobrevida es equiparable a la de la población general (*J Hepatol* 2018; 68:1129-113). Así mismo se ha realizado un análisis exhaustivo de la historia natural de la infección en pacientes “portadores inactivos” o en “zona gris”, llegando a la conclusión de que la gran mayoría de estos pacientes (si son de origen caucásico) podrían evitar el tratamiento indefinido con antivirales; 3) en el ámbito de diagnóstico rápido destacaría el desarrollo y la validación de un test para el diagnóstico de la hepatitis C que sería de fácil aplicación en áreas donde no es posible disponer de un laboratorio de microbiología (*Gut* 2018;67:2017-2024). Ello es de suma importancia para la implementación de programas de micro-eliminación del virus.

En investigación traslacional destaca la participación en un consorcio internacional que ha analizado los patrones de resistencia en pacientes con hepatitis C tratados con antivirales de acción directa (*Gastroenterology* 2018; 154:976-988). En esta misma línea se ha evaluado, in vitro, la resistencia de determinadas cepas de virus C a la mutagénesis letal, hecho que podría explicar la persistencia del virus en situaciones clínicas complejas como tras diversos ciclos de tratamiento fracasados (*Virology* 2018;523:100-109). Finalmente, también se han producido avances en la caracterización genómica del virus delta, aprovechando técnicas de secuenciación masiva (*Virus Res.* 2018 Jan 2; 243:52-59).

## Oncología Hepática y Digestiva

**Coordinador:**  
**Bruno Sangro Gómez-Acebo**

El cáncer hepato-bilio-pancreático y del tubo digestivo supone una frecuente causa de muerte en la población general, una alta carga asistencial en los hospitales y centros de salud, y un coste sanitario y farmacéutico muy elevado. Es por ello que el CIBEREHD contempla un programa dedicado a esta patología. Pero su abordaje va más allá del propio programa e involucra a otros programas del CIBEREHD en líneas de trabajo transversales centrados en aspectos parciales del problema a cuyo conocimiento se contribuye desde la biología molecular, la genética, la inmunología, la epidemiología o la intervención clínica.

Investigadores del Programa han participado en la elaboración de las guías de manejo del carcinoma hepatocelular elaboradas a instancias de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado y la Sociedad Europea de Oncología Médica. Igualmente, se ha participado en la definición de un nuevo sistema internacional de clasificación de la invasión profunda de los pólipos colorrectales.

En cáncer hepático se ha contribuido a definir cómo el riesgo de desarrollo de formas más agresivas de carcinoma hepatocelular se ve incrementado temporalmente en un porcentaje de pacientes tras la erradicación de la infección por el virus C de la hepatitis con antivirales de acción directa. El debate en este campo no ha quedado resuelto, pero los trabajos realizados y las líneas de investigación desarrolladas a partir de

Como cada año, es importante destacar la participación de investigadores del programa en la elaboración de Guías Clínicas (*Guidelines on treatment of hepatitis C virus infection. Spanish Association for the Study of the Liver, Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:597-608 y *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C* 2018 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>)

En el área de docencia, diversos investigadores del programa han participado en el curso de postgrado de la Asociación Española y Europea de Hígado (2018) y han sido organizadores de eventos de ámbito internacional (International Hepatitis Meeting, Barcelona 2018).

estas observaciones clínicas permitirán avanzar el conocimiento.

Desde el punto de vista terapéutico, se ha completado los primeros estudios de una línea de trabajo destinada a identificar los mecanismos de resistencia del carcinoma hepatocelular a agentes de inmunoterapia basados en bloqueo de checkpoints y desarrollar combinaciones que aumenten su eficacia. En este sentido, se ha demostrado en modelos animales que moduladores epigenéticos como Belinostat pueden sinergizar con inhibidores de CTLA-4 y PD-1; y se ha identificado la ruta de TGFbeta como un probable elemento fundamental en la resistencia a estos fármacos. Además, en grandes estudios internacionales los grupos del Programa han contribuido a definir la utilidad de nuevos fármacos en cáncer hepático.

En el campo del cáncer colorrectal, se ha avanzado en conocer el rendimiento de los marcadores de riesgo hereditario para desarrollar cáncer digestivo que permiten identificar los individuos en riesgo para que participen en planes de seguimiento que permitan detectar la enfermedad en fases precoces en las que es posible aplicar tratamiento potencialmente curativo. Y se ha reevaluado el papel de las alteraciones displásicas avanzadas en el riesgo de cáncer de colon metacrónico en pacientes con pólipos pequeños.

Por último, se ha consolidado la actividad investigadora en colangiocarcinoma con la identificación de metabolitos circulantes que podrían servir como marcadores para el diagnóstico precoz de la enfermedad en pacientes con colangitis esclerosante primaria, una entidad pre-cancerígena, y para la distinción entre la histología de colangiocarcinoma o hepatocarcinoma en nódulos de pequeño tamaño de hígados cirróticos.

# Programa de Formación

Coordinador: *Xavier Forn Bernhardt*

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

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

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

En el 2018, se concedieron un total de 28 ayudas a nuestros investigadores para diferentes actividades según el programa del Plan de Formación. Los beneficiarios de la ayuda fueron 8 miembros adscritos y 18 contratados. Las actividades financiadas fueron 2 estancias cortas en el extranjero, 3 estancias cortas en centros nacionales para formación específica, y ayudas para asistencia a 17 cursos en España y 6 cursos en el extranjero.

Entre estas actividades, nos gustaría destacar las estancias formativas en Centros Internacionales y Nacionales:

- Isabel Nerea del grupo del Dr. Francés recibió una ayuda para una estancia corta en el laboratorio del Dr. Jordi Gracia (IP del grupo Dr. García Pagán).

- La Dra. Sopena del grupo del Dr. Rafael Esteban recibió una ayuda para una estancia corta en el laboratorio Universidad de Lepizig.
- La Dra. Sofía Pérez del Pulgar del grupo del Dr. Xavier Forn recibió una ayuda para una estancia corta en el laboratorio de la Dra. Mala Maini en el University College of London.
- El Dr. David Fernández Ramos y la Dra. Marta María Varela Rey, del grupo del Dr. José María Mato, recibieron una ayuda para una estancia corta en el Departamento de Patología y Terapia Molecular y Celular del Instituto de Biomedicina de Valencia de la Dra. Marta Casado.

Asimismo, hemos co-financiado y/o avalado los siguientes Cursos organizados por miembros de nuestro Centro:

- Jornadas de Otoño de la AEEH 2018 – Málaga.
- VI Curso de Gastroenterología y Hepatología del HGU de Alicante.
- Jornada de Disfagia organizada por el Dr. Pere Clavé.
- Curso científico dentro de la UEG WEEK organizado por el Dr. P Gisbert.
- 101 curso de la Escuela de Patología Digestiva del Hospital de Sant Pau.
- La Jornada de Virología organizada por el Institut d'Estudis Catalans i la Societat Catalana de Biologia, con la participación de varios ponentes miembros del CIBER.
- Congreso Nacional de Virología.
- Jornada de enfermedades hepáticas minoritarias.

Mención especial merecen los Liver Seminars, actividad auspiciada y co-financiada por el CIBEREHD, coordinada por los Dres. R. Bañares y J. Gracia. Se trata de una conferencia mensual, realizada por un ponente, generalmente extranjero, de reconocido prestigio, que se realiza alternativamente en las sedes del IDIBAPS

(Barcelona) o del Hospital Gregorio Marañón (Madrid) con retransmisión simultánea al otro centro y abierta a los investigadores. El mismo día se programan además reuniones del experto con los investigadores interesados. Esta actividad se inició en septiembre de 2017 y, dado su éxito durante 2018, se ha decidido ampliar su financiación para 2019.

## Acciones Estratégicas

En el año 2018 no se concedió ninguna acción estratégica, pero se efectuó una convocatoria para investigadores noveles y emergentes. Los investigadores premiados fueron:

### Noveles:

Periodo de ejecución de 2 años. La cuantía de la ayuda es de 30.000€, repartidos en dos anualidades.

Anabel Fernández Iglesias. Proyecto: "Capilarización del endotelio sinusoidal hepático dirigido por miRNAs".

Además, el CIBEREHD, a través del Plan de Formación, patrocinó el Curso de Postgrado de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y el de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), que se celebran coincidiendo con el congreso anual de ambas sociedades.

Jesús Cosín. Proyecto: "Relevance of epithelial SUCRN1 in inflammatory bowel disease".

### Emergentes:

Periodo de ejecución de 2 años. La cuantía de la ayuda es de 40.000€, repartidos en dos anualidades.

Marta Varela. Proyecto: "Long Non-Coding RNAs signature as a clinically relevant diagnostic and prognostic tool in liver fibrosis".

Ana Blas. Proyecto: "Identificación de nuevas dianas farmacológicas para la fibrosis hepática: regulación de las rutas de señalización Jak-STAT1 y Jak-STAT3".

# Plataformas

## Plataforma Bioinformática

Coordinador:  
**Juanjo Lozano Salvatella**

La plataforma de Bioinformática está colaborando activamente en el funcionamiento de este CIBER, tal como reflejan las 15 publicaciones como fruto de su soporte, durante el año 2018. La publicación más relevante está relacionada con el mecanismo de acción de los inmunosupresores en el área del trasplante hepático, en el que un proyecto de la Marató, liderado por nuestro grupo, en el marco de una colaboración internacional, junto el NIH y el KCL se publicó:

- *Evidence of Chronic Allograft Injury in Liver Biopsies From Long-term Pediatric Recipients of Liver Transplants.* Feng S, Bucuvalas JC, Demetris AJ, Burrell BE, Spain KM, Kanaparthi S, Magee JC, Ikle D, Lesniak A, Lozano JJ, Alonso EM, Bray RA, Bridges NE, Doo E, Gebel HM, Gupta NA, Himes RW, Jackson AM, Lobritto SJ, Mazariegos GV, Ng VL, Rand EB, Sherker AH, Sundaram S, Turmelle YP, Sanchez-Fueyo. *Gastroenterology.* 2018 Dec;155(6):1.

La colaboración con grupos del CIBEREHD sigue generando publicaciones muy relevantes.

Área de Inflamación en enfermedad hepática:

- *Ductular reaction cells display an inflammatory profile and recruit neutrophils in alcoholic hepatitis.* Aguilar-

Bravo B, Rodrigo-Torres D, Ariño S, Coll M, Pose E, Blaya D, Graupera I, Perea L, Vallverdú J, Rubio-Tomás T, Dubuquoy L, Armengol C, Lo Nigro A, Stärkel P, Mathurin P, Bataller R, Caballería J, Lozano JJ, Ginès P, Sancho-Bru P. *Hepatology* 2018. doi: 10.1002/hep.30472.

- *Generation of Hepatic Stellate Cells from Human Pluripotent Stem Cells Enables In Vitro Modeling of Liver Fibrosis*. Coll M, Perea L, Boon R, Leite SB, Vallverdú J,

Mannaerts I, Smout A, El Taghdouini A, Blaya D, Rodrigo-Torres D, Graupera I, Aguilar-Bravo B, Chesne C, Najimi M, Sokal E, Lozano JJ, van Grunsven LA, Verfaillie CM, Sancho-Bru P. *Cell.Stem.Cell* 2018 Jul 5;23(1):101-113.

Nuestro grupo sigue colaborando con gran reconocimiento en nuevos proyectos, ya que durante este año se financiaron dos nuevos FIS (PI18/00383, PI18/01125) con centros CIBER.

## Plataforma de Hepatitis B crónica. CIBERHEP

Coordinador:  
**David Tabernero Caellas**

La plataforma de hepatitis B crónica CIBERHEP es una colaboración entre el CIBER y la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Actualmente es la principal base de datos de pacientes en tratamiento contra la hepatitis B crónica de España, centrada principalmente en

el seguimiento de los pacientes en tratamiento antiviral con entecavir (ETV) y tenofovir (TDF). En ella, siguen participando en ella 27 centros de 9 comunidades autónomas diferentes y se han registrado 1.516 pacientes, con datos de un total de 15.056 visitas disponibles para su análisis. Durante 2018, se ha continuado con la revisión de los pacientes ya registrados en la base de datos, ya iniciada en 2017, por lo cual se han eliminado visitas con datos incompletos o mal recogidos. Ello ha conllevado una escasa actividad durante este año. En la actualidad se están revisando los objetivos de esta plataforma para decidir su posible reorientación en el futuro.

## e-CATCH

Coordinador:  
**Jordi Bruix Tudó**

La plataforma e-CATCH ha servido en dos ámbitos:

Se ha mantenido el servicio de consejo para diagnóstico y tratamiento de cáncer hepático con

un número de consultas limitado (promedio de 1 por mes).

El crecimiento de actividad ha venido motivado por el uso de la plataforma como instrumento para evaluación centralizada de imágenes en el contexto de ensayos clínicos promovidos por los investigadores.

Ello permite una evaluación ciega de la evolución de los pacientes y una validación de lo reportado en estudios descriptivos de cohortes en los que es fundamental una lectura homogénea.

## Hepa-C

Coordinador:  
**Xavier Forns Bernhardt**

Durante el año 2018, y como consecuencia de la gran actividad de años anteriores, el registro multicéntrico Hepa-C ha incluido un número mucho menor de nuevos pacientes. Como era

lógico, la producción derivada de este registro ha bajado de forma notable. A destacar el artículo que se incluye más abajo y el inicio de dos estudios que se publicarán durante 2019 y que evalúan pautas nuevas de antivirales.

- Ampuero J, Jimeno C, Quiles R, Rosales JM, et al. *Impact of comorbidities on patient outcomes after interferon-free therapy-induced viral eradication in hepatitis C* *Hepatology*. 2018 May;68(5):940-948.

## Registro de Enfermedades Hepáticas Vasculares. REHEVASC

Coordinador:  
**Juan Carlos García-Pagán**

La plataforma REHEVASC está en funcionamiento desde el 20 de septiembre de 2011. Es un Registro de pacientes diagnosticados de 4 enfermedades Vasculares Hepáticas en España de las consideradas "Enfermedades Raras", con una prevalencia inferior a 5/10.000 habitantes. Engloba enfermedades con hipertensión portal no cirrótica (HTPNC):

- Trombosis portal no tumoral no cirrótica (PVT)
- Hipertensión portal idiopática (IPH)
- Síndrome de Budd-Chiari (SBC)
- Fibrosis hepática congénita (FHC)

Su objetivo principal es dar a estas enfermedades un diagnóstico y tratamiento "homogéneo" así como mejorar dicho diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades y poder realizar estudios colaborativos que permitan el avance en su conocimiento.

Durante el 2018, se han diagnosticado y registrado nuevos pacientes en la siguiente proporción:

- PVT: 25 pacientes, obteniendo un registro final en 2018 de 340 pacientes.

- IPH: 19 pacientes, obteniendo un registro final en 2018 de 143 pacientes.
- SBC: 8 pacientes, obteniendo un registro final en 2018 de 88 pacientes.
- FHC: No se han diagnosticado pacientes, registro final en 2018 de 11 pacientes.

En la actualidad, existen 20 hospitales de referencia a nivel nacional involucrados para tratar de diagnosticar este tipo de pacientes:

- Hospital Universitario y Politécnico La Fe
- Hospital Virgen de la Salud, Toledo
- Hospital Universitario Puerta de Hierro
- Hospital Universitario Ramón y Cajal
- Clínica Universidad de Navarra
- Hospital Clínic de Barcelona
- Hospital Santa Creu i Sant Pau
- Hospital Universitario Gregorio Marañón
- Hospital Universitario Arnau de Vilanova
- Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)
- Hospital Universitario de Canarias
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- Hospital Universitario San Cecilio
- Hospital Universitario Son Espases
- Instituto universitario Dexeus
- Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
- Hospital del Mar Hospital del Tajo, Aranjuez
- Hospital Germans Trias i Pujol
- Hospital Parc Taulí, Sabadell
- Hospital Broggi (colaboración con HCB, derivaciones pacientes para registro)

# Producción Científica

## Publicaciones

### Nº de publicaciones en 2018

TOTALES	658
Q1	408
D1	194

### Colaboraciones

CIBEREHD	214
CIBER*	131

\*Entre varias áreas temáticas

### Evolución publicaciones



## 10 publicaciones más relevantes del CIBEREHD durante 2018 según factor de impacto

FI	Publicación
32,6210	<i>Systemic messenger RNA as an etiological treatment for acute intermittent porphyria. Nat Med. 2018 Dec;24(12):1899-1909</i>
23,2900	<i>Generation of Hepatic Stellate Cells from Human Pluripotent Stem Cells Enables In Vitro Modelling of Liver Fibrosis. Cell Stem Cell. 2018 Jul 5;23(1):101-113.e7.</i>
20,7730	<i>Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract from Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Gastroenterology. 2018 Feb;154(3):500-514.</i>
20,7730	<i>Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease. Gastroenterology. 2018 Apr;154(5):1334-1342.e4.</i>
20,7730	<i>Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2018 Jul;155(1):168-179.</i>
20,7730	<i>Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients with Advanced Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. Gastroenterology. 2018 Aug;155(2):443-457.e17</i>
20,7730	<i>Effects of Prebiotics vs a Diet Low in FODMAPs in Patients with Functional Gut Disorders. Gastroenterology. 2018 Oct;155(4):1004-1007.</i>
20,7730	<i>Simvastatin Prevents Progression of Acute on Chronic Liver Failure in Rats with Cirrhosis and Portal Hypertension. Gastroenterology. 2018 Nov;155(5):1564-1577</i>
20,7730	<i>Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis. Gastroenterology. 2018 Dec;155(6):1795-1804.e3</i>
17,0160	<i>Molecular predictors of prevention of recurrence in HCC with sorafenib as adjuvant treatment and prognostic factors in the phase 3 STORM trial. Gut. 2018 Aug 14. pii: gutjnl-2018-316408.</i>

## Patentes con titularidad CIBER

### Solicitadas.

- *NUPR1 Inhibition for Treating Cancer.* EP18305672.0
- Derivados de 4-fenildihidropiridina para el tratamiento y/o prevención de una infección o enfermedad causada por Helicobacter. P201831019
- Derivados de ácido ursodecoxílico para el tratamiento de enfermedades hepáticas poliquísticas. PCT/ES2018/070840
- *Treatment of fibrosis and inhibition of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients.* US 16/182767
- *Methods for diagnosing and treating acute or chronic liver, kidney or lung disease.*

EP18382271.7

- *Method of Treating Colorectal Cancer.* US 16/022597
- *Method of Treating Advanced Colorectal Adenoma.* US 16/058940
- *Human Porphobilinogen Deaminase Derived Proteins and Polynucleotides And Uses Thereof.* WO2018/206125A1
- *Cepa de Bifidobacterium longum sub infantis y uso de la misma.* P201830961

### Concedidas.

- *Predictive response biomarkers to corticosteroids.* EP17382246.1
- *In vitro method for identifying colorectal adenomas or colorectal cancer.* PCT/EP2017/080560
- *"Biomarkers for colorectal cancer".* EP17382267
- *Biomarkers for colorectal cancer.* EP 17382267.7

- *Use of ciclopirox as a modulator of the heme group biosynthesis and in the treatment of porphyrias and other diseases.* EP17382371.7
- *HepCom score.* RPI201799904462639
- *Computerized optical analysis methods of MR (magnetic resonance) images for quantifying or determining liver lesions.* JP2017-549070
- *Anti-CD5L antibody and uses thereof.* 300252564
- *A 3-protein signature to assess prognosis and therapeutic regimen in liver cancer.* 300257875
- *Human porphobilinogen deaminase derived proteins ad polynucleotides and uses thereof.* 2014030
- *Polynucleotides encoding prophobilinogen deaminase for the treatment of acute intermittent porphyria.* 2017005

## Guías clínicas

- *Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018.*
- *Atenció a la disfàgia orofaríngia en els diversos àmbits del sistema de salut. Document de consens.*
- *Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in severe Crohn's disease: A review on behalf of ECCO and EBMT*
- *Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline*
- *Document de posicionament diagnòstic i tractament de la síndrome de l'intestí irritable*
- *Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica*
- *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018*
- *Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management*
- *GRADE CD Treatment Consensus Guidelines and Standards of Care in IBD*
- *Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018*
- *Guía AEEH-SEIMC de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C 2018*
- *Guidelines on treatment of hepatitis C virus infection. Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH)*
- *Identification of Endpoints for Development of Antifibrosis Drugs for Treatment of Crohn's Disease*
- *International Liver Transplant Society Consensus Statement on immunosuppression in liver transplant recipients*
- *Management of acute liver failure. Clinical guideline from the Catalan Society of Digestology.*
- *Manejo de la anemia y ferropenia en la enfermedad inflamatoria intestinal*
- *Manejo de la insuficiencia hepática aguda grave. Guía Clínica*
- *Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review*
- *Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal.*
- *Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la utilidad de la determinación de calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal*
- *Recomendaciones para la elaboración e interpretación de informes genéticos en enfermedad celíaca*
- *Recommendations for radioembolisation after liver surgery using yttrium-90 resin microspheres based on a survey of an international expert panel*
- *Recommendations for the treatment of hepatitis C virus infection in chronic kidney disease*
- *Recommendations of te Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the*

determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease

- Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) and the Association of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Patients (ACCU) in the management of psychological problems in Inflammatory Bowel Disease patients.
- Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative

Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease

- Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease.
- Update on the management of *Helicobacter pylori* infection. Position paper from the Catalan Society of Digestology.

## Grupos CIBEREHD. Publicaciones 2018

Jefe de grupo	Publ.	Q1	D1	Institución / Centro	Provincia
 Albillos Martínez, Agustín	12	4	3	Universidad de Alcalá. Facultad de Medicina	Madrid
 Andrade Bellido, Raúl	15	8	7	Fund. Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS). Hospital Universitario Virgen de la Victoria	Málaga
 Armengol Niell, Carolina	16	10	5	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. Hospital Germans Trias I Pujol	Barcelona
 Azpiroz Vidaur, Fernando	20	14	3	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebrón - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
 Bañares Cañizares, Rafael	14	7	4	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Gregorio Marañón	Madrid
 Berenguer Haym, Marina	25	18	9	Fundación para la Investigación del Hospital la Fe. Hospital Universitario de La Fe	Valencia
 Bruix Tudó, Jordi	29	22	14	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 Bujanda Fdez. de Pierola, Luis	31	23	12	Asociación Instituto Biodonostia. Hospital Donostia	Guipúzcoa
 Calvet Calvo, Xavier	26	10	5	Corporación Sanitaria Parc Taulí	Barcelona
 Cascante Serratos, Marta	8	6	2	Universidad de Barcelona	Barcelona
 Castell Ripoll, Vicente	8	7	4	Fundación para la Investigación del Hospital la Fe	Valencia
 Castells Garangou, Antoni	42	30	14	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 Clavé Civit, Pere	20	10	1	Fundación Privada Salud del Consorcio Sanitario del Maresme	Barcelona
 Domenech Morral, Eugeni	19	12	4	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol	Barcelona

<i>Jefe de grupo</i>	<i>Publ.</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución / Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Esplugues Mota, Juan Vicente	14	14	8	Universidad de Valencia. Facultad de Medicina de Valencia	Valencia
 Esteban Mur, Juan Ignacio	24	10	2	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebrón - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
 Esteban Mur, Rafael	26	13	7	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebrón - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
 Esteve Comas, María	14	7	3	Fundación Mutua Terrassa	Barcelona
 Fabregat Romero, María Isabel	9	4	0	Fundación IDIBELL	Barcelona
 Fernández-Checa, José Carlos	21	15	9	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona	Barcelona
 Forns Bernhardt, Xavier	25	18	11	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 Francés Guarinos, Rubén(1)	16	8	6	Fund. para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO). Hospital Gral .Univ. de Alicante	Alicante
 García-Marín, José Juan	11	7	2	Universidad de Salamanca	Salamanca
 García Pagán, Juan Carlos	25	16	14	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 García-Samaniego Rey, Javier	6	4	2	Servicio Madrileño de Salud. Hospital La Paz	Madrid
 Genescà Ferrer, Joan	11	8	6	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebrón - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
 Ginés Gibert, Pere	32	24	20	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 Gómez Castilla, Jordi	7	3	0	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Parasitología Y Biomedicina López Neyra	Granada
 González-Gallego, Javier	11	9	3	Universidad de León. Instituto Biomedicina de León	León
 Guarner Aguilar, Carlos	10	5	4	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
 Lanas Arbeola, Ángel	33	21	7	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	Zaragoza
 Martín Sanz, Paloma	5	4	0	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
 Mata García, Manuel de la	19	11	7	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (FIBICO). Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba
 Mato de la Paz, José María	43	28	9	CIC BIOGUNE	Vizcaya
 Navasa Anadón, Miguel	33	18	9	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 Panés Díaz, Julián	27	19	10	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona

<i>Jefe de grupo</i>	<i>Publ.</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución / Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Parés Darnaculleta, Albert	15	8	6	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 Pastor Anglada, Marçal	3	3	1	Universidad de Barcelona Facultad de Biología. Universidad de Barcelona	Barcelona
 Pérez-Gisbert, Javier	36	20	10	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Universitario La Princesa	Madrid
 Romero Gómez, Manuel	27	14	10	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla. Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
Salmerón, Francisco Javier (2)	5	4	2	Fundación para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental (FIBAO. Hospital Clínico San Cecilio	Granada
 Sánchez de Medina López Huertas, Fermín	20	17	6	Universidad de Granada. Facultad de Farmacia	Granada
 Sangro Gómez-Acebo, Bruno	20	13	8	Clínica Universidad de Navarra	Navarra

(1) IP sustituido por Pedro Zapater Hernández

(2) Grupo dado baja en diciembre de 2018

## Grupos clínicos vinculados

<i>Jefe de grupo</i>	<i>Institución / Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Beltrán Niclós, Ana Belén	Fundación para la Investigación del Hospital la Fe	Valencia
 Caballería Rovira, Llorenç	Universidad Autónoma de Barcelona	Barcelona
 Calleja Panero, Jose Luis	Universidad de Alcalá	Madrid
 Crespo García, Javier	Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla	Cantabria
 Cubiella Fernández, Joaquín	Servicio Gallego de Salud	A Coruña
 García Monzón, Carmelo	Servicio Madrileño de Salud	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



# Enfermedades Raras



# Presentación del director científico

*Pablo Lapunzina Badía*

Estimados todos/as,

Este año, contamos de nuevo con la implicación de los pacientes a través del Comité Científico Asesor Externo y del Consejo Asesor de Pacientes (CAP). Esta colaboración es sin duda un gran avance, que permitirá mejorar nuestra aproximación en la investigación de las enfermedades raras (ER), teniendo en cuenta las necesidades de las personas afectadas y sus familias.

En 2018, los grupos del CIBERER han logrado numerosos resultados novedosos que contribuyen al avance en el diagnóstico de ER, el descubrimiento de nuevos genes, y el tratamiento de las ER con el desarrollo de medicamentos huérfanos y de ensayos clínicos en terapias avanzadas. Destaco el Programa de Enfermedades Raras No Diagnosticadas (ENoD), y las 8 designaciones de medicamentos huérfanos de las que CIBERER actúa como promotor (2 obtenidas en este año). Quiero aprovechar para incidir en la urgencia de la puesta en marcha del Plan Nacional de Medicina Genómica. De esta forma, los resultados de nuestra investigación se podrían trasladar de una manera directa, redundando en una mejora de la asistencia, el diagnóstico y la búsqueda de terapias para las enfermedades raras.

Por otra parte, CIBERER tiene una posición importante a nivel internacional gracias a su participación en varios programas y proyectos europeos. Sin duda el más importante es el European Joint Programme on Rare Diseases (EJP-RD), el nuevo programa europeo para la mejora de la investigación, el uso de datos y la

traslación en enfermedades raras. Por otro lado, una mención especial al trabajo realizado por el equipo de Orphanet España, coordinado por el CIBERER, herramienta imprescindible en el campo de las ER. Asimismo, hemos trabajado de forma complementaria junto con Orphanet, para mejorar el acceso a la información sobre ER continuando con la actualización del MAPER (proyectos de investigación en ER a nivel nacional), y la incorporación de un mapa de recursos de investigación).

2018 es también sinónimo de reestructuración científica. En este año se ha aprobado la nueva estructura, que sigue estando conformada por 7 Programas: el PdI de Medicina Genómica se convierte en Medicina Genómica Traslacional; el PdI de Medicina Mitocondrial se integra en el PdI de Medicina Metabólica Hereditaria y Mitocondrial; y se crea el PdI de Enfermedades Neurológicas. Todos estos cambios, han ido acompañados de la reubicación de algunos de los grupos de investigación del CIBERER dentro de ellos, en coherencia con la evolución de sus líneas de investigación. Dichos cambios se han traducido en la incorporación en el Comité de Dirección de Pia Gallano y Cristina Fillat, en sustitución de Francesc Palau y Montserrat Milà, respectivamente.

Por último, aprovecho para agradecer por su labor y dedicación, a algunos de los precursores de este centro en red, pioneros en su campo y grandes investigadores, que por motivos personales o profesionales han dejado de liderar algunas de las Unidades CIBERER a lo largo de 2018.

# Programas Científicos

## Medicina Genética

Coordinador:  
**Ángel Carracedo Álvarez**

Durante 2018, el programa de Medicina Genética ha continuado trabajando en la implementación de la medicina genómica y otras aplicaciones ómicas para la práctica diagnóstica de los hospitales. De hecho, éste ha sido el último año que el programa de investigación tendrá ese nombre, cambiando a la nueva denominación de "Programa de Medicina Genómica Traslacional" ya totalmente focalizado a ese objetivo y reducido a sólo 5 grupos de los 10 originales, incorporando el grupo de Miguel Ángel Medina de la Universidad de Málaga que aportará toda su experiencia en medicina de sistemas.

El año 2018 también ha sido un año prolífico en

investigación terapéutica en este programa de investigación. Prueba de ello, han sido algunos de los hitos conseguidos como la designación de la metformina como medicamento huérfano para el tratamiento de la enfermedad de Lafora por la FDA. Los estudios fueron desarrollados por el grupo de Pascual Sanz y José Serratosa. Además, la unidad CIBERER que lidera Luisa Botella en el Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC) ha obtenido la designación del etamsilato como medicamento huérfano para el tratamiento de la telangiectasia hemorrágica hereditaria por parte de la Agencia Europea del Medicamento.

Por último, destacar actividades de formación promovidas en el seno del programa como el curso sobre implicaciones del sistema del complemento en patología renal, organizado el 29 de octubre por la unidad CIBERER que lidera María Teresa Caballero, y II Simposio Internacional sobre SCA36 organizado por el grupo de Ángel Carracedo.

## Medicina Metabólica Hereditaria

Coordinador:  
**Rafael Artuch Iriberry**

El Programa de Investigación (PDI) de Medicina Metabólica Hereditaria trabaja para mejorar el conocimiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, y ha logrado a lo largo de 2018 varios hallazgos relevantes, tales como:

- Obtención de resultados prometedores con el uso de chaperonas farmacológicas para un tipo de aciduria metilmalónica,

liderado por Belén Pérez. doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.11.024.

- Demostración de que las proteínas LRRC8 están implicadas en el síndrome de solo células de Sertoli y la leucoencefalopatía megalencefálica, liderado por Raúl Estévez. PMID:30076890.
- Descripción de un nuevo mecanismo patogénico asociado a la fenilcetonuria liderado por Lourdes Ruiz Desviat. doi: 10.1371/journal.pgen.1007360.
- Descripción de la relación estructural del colágeno tipo IV la enfermedad de Goodpasture y el síndrome de Alport, liderado por Alberto Marina. doi.org/10.1107/S2052252518012459.
- Descubrimiento de la implicación de un

transportador de aminoácidos en la sordera asociada a la edad, coordinado por Virginia Nunes y Manuel Palacín. doi.org/10.1073/pnas.1519959113.

- Puesta en marcha del Registro Nacional de Enfermedades Mitocondriales gracias a las donaciones de la Asociación de Enfermos de Patología Mitocondrial y la Fundación Ana Carolina Díez Mahou, liderado por Rafael Artuch y Miguel Ángel Martín Casanueva.

Algunos grupos del PDI participan en los proyectos concedidos por el CIBERER en 2018 en las siguientes convocatorias:

- Proyectos de Investigación Traslacional: destacando el proyecto sobre monitorización de tratamiento de pacientes con síndrome GLUT1 que es coordinado por Luis González Gutiérrez-Solana y con la participación de varios grupos del PDI.
- Terapias: destacando el proyecto sobre chaperonas farmacológicas para el defecto congénito de glicosilación PMM2-

CDG, coordinado por Belén Pérez con la participación del grupo de Vicente Rubio.

Por último, el PDI destaca por su actividad en la organización de jornadas y congresos durante 2018. Como ejemplo cabe mencionar la Jornada de actualización sobre la investigación en síndrome de Rett, organizada en el Hospital Sant Joan de Déu por Àngels García-Cazorla, Mar O'Callaghan, Judith Armstrong y Alfonso Oyarzábal. Otro encuentro anual que se organiza desde el PDI es la jornada del Grupo de Enfermedades Minoritarias del Adulto que reunió a pacientes, investigadores y personal sanitario en Barcelona, coordinado por Rafael Artuch y Antònia Ribes. Por otra parte, los investigadores del PDI se reunieron con los afectados de CDG para presentarles los resultados de sus proyectos. Por último, el grupo multidisciplinar de atención a pacientes con mucopolisacaridosis y otras enfermedades neurodegenerativas organizó su jornada en Madrid, coordinada por Luis González Gutiérrez-Solana, y con la participación de Mireia Del Toro, y María Luz Couce.

## Medicina Mitocondrial y Neuromuscular

Coordinador:  
**Francesc Palau Martínez**

Los 13 grupos que componen el Programa han obtenido importantes resultados científicos en relación con el abordaje de enfermedades que tienen como diana fisiopatológica la mitocondria y afectan al balance bioenergético del individuo, a través del estudio de la comunicación genoma-mitocondria y de la fisiopatología y mecanismos de enfermedad en modelos celulares e iPSC, de la promoción de la investigación traslacional y de la investigación terapéutica desde el desarrollo de modelos de animales a la preclínica y biomarcadores, especialmente en patologías neuromusculares, tales como:

- Artículo de revisión sobre encefalitis autoinmunes, enfermedades inflamatorias del cerebro que hasta hace 10 años eran completamente desconocidas, los autores son Josep Dalmau y Francesc Graus. Doi:10.1056/NEJMra1708712.
- Distintas enfermedades mitocondriales

convergen en la misma huella metabólica: el daño oxidativo de las proteínas, artículo liderado por José M. Cuezva con la participación de Ramón Martí y M.A. Martín. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.020.

- Identificación del reemplazo muscular por grasa en un amplio grupo de afectados por distrofia muscular oculofaríngea, artículo liderado por Jordi Díaz-Manera, de la unidad que lidera Isabel Illa en el que han colaborado investigadores de los grupos de Pía Gallano, M.A. Martín y Juan J. Vilchez. Doi: 10.1136/jnnp-2018-319578.

Entre los hitos del campo terapéutico puede destacarse la participación de varios grupos del programa en la Convocatoria de Terapias, y en concreto la concesión de 1 de los 4 proyectos financiados al proyecto de "Cribado farmacológico y ensayos preclínicos de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth debida a mutaciones en GDAP1", coordinado por Francesc Palau y con la participación de los grupos de José M. Cuezva, Jorguina Satrustegui y Juan Vilchez/ Teresa Sevilla.

En cuanto a colaboración, merece una mención específica que en la Convocatoria de Grupos de Trabajo lanzada este año, 3 de los 11 grupos son coordinados por grupos del PDI: "RedELA - Red de Investigación en Esclerosis Lateral Amiotrófica",

“GRACIA - *Genetic Research and Cerebral Integrative Action Circuits*”, y “Registros Clínicos en Enfermedades Raras”, y en otros 5 grupos participan grupos del programa.

Se mantiene la importante actividad de los grupos del Programa en cuanto a Registros: Registro Español de Enfermedades Neuromusculares NMD-ES, Registro de Enfermedades Mitocondriales (en colaboración con AEPMI-Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales y la Fundación Ana Carolina Díaz Mahou) y el Registro de McArdle (EUROMAC).

En el ámbito de transferencia destaca que la ‘spin-off’ EpiDisease, liderada por José Luis García, investigador del grupo de Federico Pallardó, ha

sido reconocida por el Clúster BIOVAL como Mejor Iniciativa Bio en Salud. A lo que se suma el hecho de que el proyecto HistShock de kit pronóstico para la sepsis y el choque séptico, liderado también por José Luis García, ha sido seleccionado en el programa CaixaImpulse.

Por otra parte, cabe mencionar que Francesc Palau ha sido nombrado editor jefe del *Orphanet Journal of Rare Diseases*, la revista oficial de Orphanet, el portal europeo de referencia en enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Y que en consejo editorial de esta publicación, participan varios investigadores CIBERER (Francesc Cardellach, Joan-Lluís Vives Corrons y Rafael Artuch).

## Medicina Pediátrica y del Desarrollo

Coordinadora:  
**Montserrat Milá Recasens**

Fomentar el desarrollo de herramientas de diagnóstico genómico para las enfermedades de interés del programa:

- En 2018 finalizó el proyecto transversal para la “Caracterización y contribución al diagnóstico genético en una cohorte de pacientes con discapacidad intelectual, autismo y/o epilepsia”. En este proyecto han participado tres grupos de investigación de pleno derecho ( IP: Susana Puig, Luis Pérez y Pablo Lapunzina) este PdI, junto con un grupo del PdI de Medicina Genética (IP: Joaquín Dopazo) y los cuatro grupos clínicos vinculados al Programa de Medicina Pediátrica y Desarrollo ( IP: Encarna Guillén, Feliciano J. Ramos y Jordi Rosell y María Isabel Tejada). Este proyecto ha permitido desarrollar una herramienta informática de registro de casos clínicos accesible a través

de: <http://ges.cipf.es/enod/login.aspx>. De hecho, gracias a este proyecto disponemos ya de esta herramienta como medio para recopilar los casos del Programa de Casos No Diagnosticados de CIBERER (ENoD) y la misma está disponible para que otros proyectos puedan beneficiarse de ella como utilidad para la recogida, repositorio y discusión de información clínica en línea.

- Más allá de esto son numerosas las publicaciones individuales de los grupos dentro de esta línea, descritas con más detalle a la hora de hablar de cada grupo.

Contribuir a la formación de los profesionales sanitarios y a la de la población general.

Se organizó el Curso de Medicina Genómica Personalizada 5, 6 y 7 de noviembre de 2018 Campus del Mar - Universitat Pompeu Fabra, con la asistencia de más de 60 profesionales sanitarios e investigadores. A esto hay que añadir diversas jornadas hospitalarias auspiciadas desde este PdI.

La formación a los pacientes se hizo en el contexto de la segunda escuela de verano EURORDIS en castellano, celebrada en Castelldefels Barcelona del 11 al 15 de junio, con formación sobre el proceso diagnóstico a nivel divulgativo.

## Patología Neurosensorial

Coordinador:  
**Lluís Montoliu José**

Durante 2018 los 7 grupos que componen el Programa 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.

A nivel científico destacan el desarrollo de nuevos modelos celulares y animales de ER, apuntando el liderazgo en la investigación preclínica de las ER neurosensoriales, el desarrollo de herramientas diagnósticas genómicas y el descubrimiento de nuevos genes.

En 2018 todos los grupos del programa participan en proyectos intramurales. En la Convocatoria de Grupos de Trabajo, 2 de los 11 grupos son coordinados por grupos del Pdl: "Edición genómica y terapia génica" y "Modelos animales de enfermedades humanas", y en otros 3 GdT participan grupos del programa.

El proyecto NanoCrisprAlbino Therapy ilustra la colaboración interáreas, de la Convocatoria de la Plataforma de Apoyo a la Internacionalización del CIBER, coordinado por Lluís Montoliu con la participación del grupo de José Luis Pedraz (CIBER-BBN).

También, destaca la puesta en marcha del proyecto RAREGenomics (Red de Investigación en Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid), concedido en la Convocatoria de Biomedicina de la CAM 2017, coordinado por Carmen Ayuso en el que participan otros 6 grupos del CIBERER, entre ellos Miguel Ángel Moreno, de este Pdl. Este proyecto fue galardonado con el Premio FEDER al mejor proyecto de 2018 para favorecer la investigación a través del trabajo en red.

## Medicina Endocrina

Coordinadora:  
**Susan Webb**

Este Programa de Investigación está conformado por tan solo tres grupos de investigación de

En el ámbito de formación, se han organizado varios cursos y jornadas:

- Simposio Fundación Ramón Areces: 'Aplicaciones de edición genética en la investigación y terapia sobre enfermedades raras', coordinado por Lluís Montoliu y José Carlos Segovia, celebrado en la Fundación Ramón Areces los días 25 y 26 de enero.
- VIII Edición del Simposio CNAG-CIBERER sobre "Medicina Genómica aplicada a Enfermedades Raras", coordinado por Carmen Ayuso, celebrado el 5 de julio en la Fundación Jiménez Díaz.
- IX Edición del Curso CIBERER de formación en fenotipado, coordinado por Isabel Varela-Nieto, celebrado del 28 al 30 de noviembre en el Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid (con la colaboración de CIBERCV, CIBERONC y CIBERDEM).

Constan diversos nombramientos y premios concedidos a investigadores del programa: Isabel Varela-Nieto, nombrada presidenta del Comité Internacional de la *Association for Research in Otolaryngology (ARO)* y presidenta electa de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM); Carmen Ayuso recibió el Premio Fenin a la Innovación Tecnológica Sanitaria 2018 y Lluís Montoliu premiado por la *International Society for Transgenic Technologies (ISTT)*, la Asociación Española de Científicos (AEC), así como la agencia SINC.

Otro hito en relación a la colaboración con asociaciones de pacientes ha sido el libro "¿Qué es el albinismo?", editado por ALBA, copatrocinado por el CIBERER y escrito por Lluís Montoliu.

El Pdl cerró el año con su reunión anual, celebrada en el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM) el 21 de noviembre, que contó con la participación de Retina Madrid y Fundación Retina España, la Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España y Fundación Lucha Contra la Ceguera (FARPE-FUNDALUCE).

pleno derecho y un cuarto grupo asociado, de ahí lo importante que resulta incorporar la fuerza adicional de los Grupos Clínicos Vinculados. 2018 ha sido el año de cierre del proyecto: "Adenomas corticotropos silentes: ¿Constituyen un subtipo de adenoma hipofisario no funcionantes de comportamiento clínico más agresivo?" Financiado desde CIBERER, éste ha permitido aunar a los Grupos Clínicos Vinculados

del programa con los grupos de pleno derecho liderados por Susan Webb y Luis Castaño. En este proyecto se han podido estudiar de forma conjunta las colecciones de casos clínicos de los grupos hasta ahora dispersas para revisar la clasificación de este tipo de adenomas.

Destacar, como importante logro traslacional la publicación del estudio longitudinal de crecimiento 1995-2017. Con datos para la correcta evaluación del crecimiento durante la pubertad, modificando conductas clínicas, evitando diagnósticos equivocados y tratamientos innecesarios, elaborándose una web bilingüe [www.millennialsgrowth.com](http://www.millennialsgrowth.com) y una app para iOS y Android para el público en general, y un programa auxológico para profesionales de la salud.

## Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas

Coordinador:  
**Juan Antonio Bueren Roncero**

Durante el año 2018 los grupos de este programa de investigación han continuado trabajando hacia los objetivos IRDIRC. En este sentido, se promovieron eventos científicos como la propia reunión científica del programa, que tuvo lugar en el IMIBIC de Córdoba en noviembre, la 2ª reunión del proyecto de anemia de Blackfan Diamond (DBA) en el Hospital Gregorio Marañón, el apoyo a la sesión de enfermedades raras del *9th Biennial Congress of the Spanish Society for Gene and Cell Therapy* y la organización del simposio internacional sobre telomeropatías en la Fundación Ramón Areces donde se puso de manifiesto la falta de tratamientos curativos en la actualidad para las telomeropatías, un grupo de enfermedades raras cuya base genética es el acortamiento telomérico.

En cuanto a nuevos descubrimientos con aplicación en el diagnóstico, desde el grupo de Jordi Surrallés del Hospital Sant Pau, se ha

Destacados son también los resultados alcanzados en relación a posibles tratamientos de las enfermedades raras endocrinas, como ejemplo la publicación: "*A. Sobetirome and its Amide Prodrug Sob-AM2 Exert Thyromimetic Actions in Mct8-Deficient Brain. Thyroid. 2018;28(9):1211-1220*" del grupo liderado por Ana Guadaño; o la descripción de las causas genéticas de estas patologías como la publicación *Identification of an AR mutation-negative class of androgen insensitivity by determining endogenous AR activity. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016;101(11):4468-4477* realizada desde el grupo liderado por Antonio Carrascosa

descubierto un nuevo gen llamado 'EDC4' implicado en el cáncer de mama familiar. Este gen codifica una proteína que interacciona con BRCA1 y que tiene un papel fundamental en la reparación del ADN por el mecanismo de recombinación homóloga. Investigadores del grupo que lidera Vicente Vicente en el Instituto Murciano de Biomedicina han estudiado las consecuencias bioquímicas y celulares de una mutación identificada en una extensa familia con deficiencia de antitrombina que sufre una grave clínica trombótica.

Además, el grupo de Javier Benítez del CNIO ha identificado tres nuevos genes de susceptibilidad al cáncer testicular (PLEC, EXO5 y DNAH7) como potenciales candidatos que contribuyen a explicar las bases genéticas de los tumores de células germinales de testículos.

En relación a desarrollos terapéuticos, podemos destacar la designación del gefitinib y afatinib como medicamentos huérfanos para la anemia de Fanconi. Los estudios coordinados por el equipo liderado por Jordi Surrallés han demostrado que este producto, actualmente indicado para el cáncer de pulmón, podría funcionar como terapia para tumores escamosos de cabeza y cuello en pacientes con anemia de Fanconi. Además, en esta misma patología, Juan Bueren, jefe de grupo del CIEMAT, presentó un avance de los resultados del ensayo clínico en fase 1/2 de terapia génica en pacientes con anemia de Fanconi en el Congreso de la Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular celebrado en Chicago.

# Programa de Formación

Coordinador: *Luis Pérez Jurado*

El Programa de Formación CIBERER ha desarrollado sus actuaciones fundamentales en 2018 en dos líneas generales:

- Cursos: Organización y convocatorias de ayudas para la asistencia.
- Ayudas a la movilidad.

La tercera línea habitual, la de las Ayudas Predoctorales no ha podido desarrollarse por limitaciones administrativas.

## *Cursos: Organización y convocatorias de ayudas para la asistencia*

Desde el Programa de Formación CIBERER se organizó un curso de manera directa, con su propia convocatoria adicional de ayudas para la asistencia y se ofrecieron dos convocatorias adicionales para asistencia a cursos con coordinación docente por parte de investigadores CIBERER.

- Curso Medicina Genómica Personalizada. Barcelona, 5-7 de noviembre.

## *Convocatorias de ayudas para la asistencia a cursos y actividades de formación organizadas desde grupos CIBERER y externos*

- Convocatoria de Ayudas 2ª Edición de la *EURORDIS Summer School en Español Castelldefels* del 11 al 15 de junio 2018. Se concedieron dos ayudas para la asistencia a este curso.
- Convocatoria de ayudas: Introducción a la Investigación en Animales Modificados Genéticamente, IX Ed. Cursos CIBERER de formación en fenotipado, 28 al 30 de noviembre de 2018. Se concedieron 5 ayudas para la asistencia a este curso.

## *Ayudas a la Movilidad*

En 2017, las ayudas a la movilidad siguieron abiertas a movilidades internas y externas, nacionales e internacionales, siendo las primeras facilitadas de forma preferente y las movilidades externas concedidas sólo si presentaban interés transversal. De este modo diversos investigadores pudieron beneficiarse de este programa para ampliar su formación y hacer avanzar los proyectos en los que estaban implicados.

Nº de movilidades: 11 resoluciones positivas, lo que representa dos más en relación a las 9 concedidas en 2017, 7 de ellas fueron intramurales, una extramural nacional y tres extramurales internacionales.

La siguiente tabla recoge las movilidades realizadas en 2018:

## Movilidades realizadas

Beneficiario	Grupo emisor	Grupo Receptor
Tania Jareño Flores	IP: Isabel Varela	IP: Nunes Virginia
Belén Molla	IP: Pascual Sanz	CIBERBBN - grupo Ángel Raya
Jordi Minguillon	IP: Jordi Surrallés	IP: Juan AntonioBueren
Ingrid González	IP: Francesc Cardellach	University of Helsinki
Verónica Palma Barqueros	IP: Vicente Vicente	IP: Juan AntonioBueren
Jordi Minguillon	IP: Jordi Surrallés	IP: Juan AntonioBueren
Noelia Fernández	IP: Daniel Grinberg	Goethe Universitat (Frankfurt)
Maria Isabel Álvarez	IP: Susana Puig	Radboud University (Nijmegen)
Nekane Ibarluzea	IP: María Isabel Tejada Mínguez	IP: Pablo Lapunzina
Dolors López	IP: Francesc Palau	IP: Jorgina Satrústegui
Jordi Minguillon	IP: Jordi Surrallés	IP: Juan Antonio Bueren

# Plataformas

Para facilitar la labor de investigación del CIBER de Enfermedades Raras y de la comunidad científica se han organizado 3 plataformas de

apoyo: CIBERER Biobank, BIER, y Maper. A continuación, destacamos sus principales hitos alcanzados en esta última anualidad.

## CIBERER Biobank

Coordinador:  
**Francesc Palau Martínez**

El número de muestras biológicas en régimen de Biobanco sigue aumentando, y este año, el número total ha llegado a 1075 de 71 patologías diferentes (<http://www.ciberer-biobank.es>), en cuanto al número de muestras biológicas cedidas por el Biobanco ha sido de 3, en concreto a la empresa CASEBIA-THERAPEUTICS. Con el fin de mejorar la visibilidad del Biobanco y

aumentar la actividad del mismo, destacamos la inclusión de información en el catálogo europeo coordinado desde Eurobiobank y los cambios que se están incorporando a la página web del CBK. Por otra parte, la incorporación del servicio de inmortalización de fibroblastos ha permitido aumentar en un 25% el número de los servicios prestados por parte del CBK en este año.

El CBK continúa manteniendo varias colaboraciones con redes de Biobancos. Es miembro de la Red Valenciana de Biobancos (2010) y del Eurobiobank (2017) y tiene convenios de colaboración vigentes con el Biobanco IBSP-FISABIO y el Banco Nacional de ADN (2008). Además, formamos parte de dos grupos

de trabajo de la Plataforma Red Nacional de Biobancos del ISCIII, en concreto: Programa-3: Exploración de nuevos tipos de muestras, en concreto del "3.2-MicroRNA" y Programa-4: Plan de Comunicación y Divulgación Externa para asociaciones de pacientes, organización de eventos divulgativos y acciones colaborativas. En cuanto a acuerdos con la industria se han firmado dos convenios de colaboración con Epidisease: el primero en el marco de un proyecto "TEST ScolioPro®" donde el CBK procesará y almacenará las muestras para este estudio y el segundo para determinar la actividad telomerasa de las líneas de fibroblastos inmortalizadas en el CBK.

El CBK ha participado en diferentes medios para difundir su actividad como son: la Noche Europea de los investigadores organizado en el Centro de Investigación Príncipe Felipe, el Congreso Nacional de Biobancos y ha participado en un artículo divulgativo sobre Biobancos en *Genética Médica News*.

Durante el 2018 el CBK ha solicitado un total de 7 proyectos: i) Proyectos en la Convocatoria de Acciones Cooperativas y Complementarias Intramurales del CIBERER. Se han concedido 3 de los 4 proyectos solicitados; ii) Proyecto Politécnico-FISABIO; iii) Proyecto XIX Concurso Nacional de la Fundación Ramón Areces y iv)

Proyecto del Plan Nacional. Este año de los 5 resueltos, se han concedido 3 proyectos con participación del CBK con una financiación de 13.500€.

### Publicaciones:

- *Circulating miRNAs as diagnostic biomarkers for adolescent idiopathic scoliosis*. JL. García-Giménez, PA. Rubio-Belmar, L. Peiró-Chova, D. Hervás, D. González, JS. Ibañez-Cabellos, P. Bas, S. Mena-Mollá, EM. García-López, FV. Pallardó and T. Bas. *Scientific Reports-Nature* 2018 Feb 8;8(1):2646.
- *Small RNA-seq analysis of circulating miRNAs to identify phenotypic variability in Friedreich's ataxia patients*. M. Seco-Cervera, D. González-Rodríguez, JS. Ibañez-Cabellos, L. Peiró-Chova, FV. Pallardó and JL. García-Giménez. *Scientific Data-Nature* 2018 Mar 6;5:180021.
- *ANKK1 is found in myogenic precursors and muscle fibers subtypes with glycolytic Metabolism*. E. Rubio-Solsona, S. Martí, JJ. Vilchez, F. Palau and J. Hoenicka. *Plos One*. 2018 Jun 6; 13(6):e0198880.

## BIER

**Coordinador:**  
**Joaquín Dopazo Blázquez**

Durante 2018 el BiER ha continuado con las líneas de trabajo iniciadas previamente que incluyen el versionado y uso en producción del software MMP (módulo de medicina personalizada), basado en IVA desarrollado en parte con el ACCI-2016-25. Este software se ha utilizado para los dos proyectos que más recursos han consumido de la plataforma que son el EnoD (proyecto de cohortes), en el que se analizaron 188 exomas, y en menor medida (aun siendo de mayor dimensión) el NaGen, en el que se analizaron 254 genomas completos. Fruto de la colaboración con el SAS, en el MMP-SAS se han analizado durante el periodo reportado unas 1554 muestras, principalmente exomas clínicos diseñados en el SAS, pero también eximas y genomas.

El BiER ha seguido trabajando en el servidor

de variación genética de la población española (CSVS: <http://www.ciberer.es/bier/csvs>), que se ha abierto a otros proyectos fuera del CIBERER para aumentar su volumen ya que del CIBERER llegan pocas secuencias (ignoramos si por baja producción o por baja adhesión a contribuir al CSVS). En la actualidad contiene datos de frecuencias alélicas de variantes actualmente obtenidos de exomas principalmente y algunos genomas de 2000 individuos españoles no relacionados. El CSVS es uno de los Beacons de GA4GH (<https://beacon-network.org/>) y es uno de los recursos de ELIXIR-ES.

Por otra parte, el BiER lleva un tiempo trabajando sobre distintos aspectos de medicina de sistemas y especialmente en el desarrollo de modelos mecanísticos para su aplicación al estudio de los mecanismos de enfermedad en ERs. Recientemente se nos ha concedido un proyecto ACCI (IP María Peña) "Modelos matemáticos de mecanismos de enfermedad para la reformulación de fármacos en enfermedades raras" para su aplicación a un problema eminentemente traslacional en ER: el reposicionamiento de fármacos.

En esta línea de medicina de sistemas el BiER ha impartido dos cursos sobre herramientas de manejo de modelos mecanísticos. Uno de ellos en el IMIBIC (Cordoba) el 13 de abril y el otro en el Instituto Curie en París, en el contexto del *Disease Maps Community Meeting*, el 22 de junio. Además, el BiER ha organizado un curso

sobre análisis de datos genómicos "*From reads to disease variants*" con el prestigioso grupo del MIT que desarrolló el GATK, que cubre los procesos que van desde la obtención de los datos primarios del secuenciador hasta la priorización de variantes (<http://courseswiki.clinbioinfospa.es/gatk2018/start>).

## MAPER

En 2018 se continuó recopilando información para la base de datos del MAPER. Se han incorporado todos los ensayos clínicos activos para enfermedades raras a través de la colaboración con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y otros recursos de investigación y asistenciales de utilidad para las enfermedades raras y el futuro plan de genómica.

Los datos sobre los proyectos de investigación

validados y ensayos clínicos accesibles por la web MAPER durante 2018 son los siguientes:

- 879 proyectos de investigación biomédica incluidos y 514 ensayos clínicos recogidos.
- 120 agencias financiadoras participan en la financiación de la investigación en ER
- 515 investigadores Principales incluidos en la base de datos
- 241 centros de investigación incluidos.
- Presentación de resultados en la reunión anual del CIBERER de 2018 y actualización de la web del MAPER para incorporar el buscador de ensayos.

# Producción Científica

## Publicaciones

### Nº de publicaciones en 2018

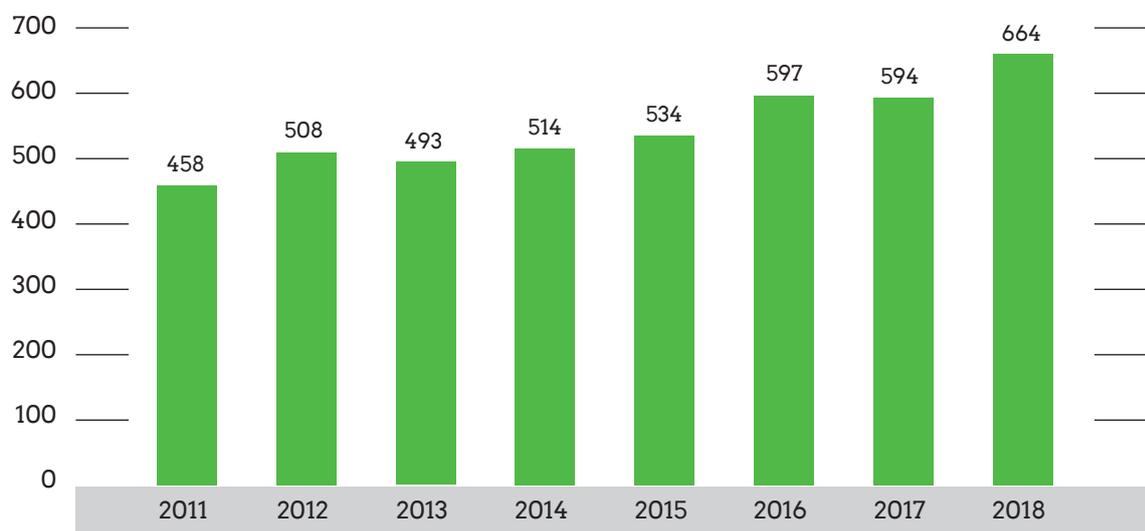
TOTALES	664
Q1	364
D1	168

### Colaboraciones

CIBERER	69
CIBER*	93

\*Entre varias áreas temáticas

### Evolución publicaciones



### 10 publicaciones más relevantes del CIBERER durante 2018 según factor de impacto

FI	Publicación
72,406	Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. <i>N Engl J Med</i> 07. 379(4):352-362

44,405	<i>Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial.</i> JAMA01. 319(1):38-48
40,282	<i>Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement.</i> Nat Rev GenetOct. 19(10):649-666
37,205	<i>Paternally inherited cis-regulatory structural variants are associated with autism.</i> Science04. 360(6386):327-331
37,205	<i>Analysis of shared heritability in common disorders of the brain.</i> Science06. 360(6395)
33,900	<i>MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.</i> Lancet OncolJul. 19(7):916-929
33,900	<i>Sex as a predictor of response to cancer immunotherapy.</i> Lancet OncolAug. 19(8):e375
27,959	<i>Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci.</i> Nat GenetJul. 50(7):928-936
27,959	<i>A transcriptome-wide association study of 229,000 women identifies new candidate susceptibility genes for breast cancer.</i> Nat GenetJul. 50(7):968-978
27,959	<i>De novo variants in neurodevelopmental disorders with epilepsy.</i> Nat GenetJul. 50(7):1048-1053

## Patentes con titularidad CIBER

### Solicitadas

- EP18382322.8. Patente Europea. *DNA damage repair disease therapies.* Grupo Jordi Surrallès
- EP18382527.2. Patente Europea. *Therapeutic*

*use of afatinib in cancer.* Grupo Jordi Surrallès

- 62/712,146. Patente USA. *Methods for Gene Modification of Hematopoietic Cells.* Grupo Juan Bueren
- 62/573,037. Patente USA. *Lentiviral Vectors for Delivery of PKLR to Treat Protein Kinase Deficiency.* Grupo Juan Bueren
- EP18382917.5. Patente Europea. *Treatment and prevention of glioblastoma.* Grupo Luisa Botella.

## Guías clínicas

Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement.

- *Diagnosis and follow-up of patients with Hunter syndrome in Spain: A Delphi consensus.*
- *Inborn Errors of Metabolism Overview:*

*Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management.*

- *Consensus document on the implementation of next generation sequencing in the genetic diagnosis of hereditary cancer.*
- *[Management guidelines for disorders / different sex development (DSD)].*
- *Consensus on insulin treatment in type 2 diabetes.*
- *Fragile X syndrome: An overview and update of the FMR1 gene.*

- *MelaNostrum: a consensus questionnaire of standardized epidemiologic and clinical variables for melanoma risk assessment by the melanostrum consortium.*
- *Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease.*
- *The view of experts on initiatives to be undertaken to promote equity in the access to orphan drugs and specialised care for rare diseases in Spain: A Delphi consensus.*
- *Guideline on cochlear implants.*

## Grupos CIBERER. Publicaciones 2018

Jefe de Grupo	Publ.	Q1	1D	Institución / Centro	Provincia
 Antiñolo Gil, Guillermo	5	1	0	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla. Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
 Artuch Iriberry, Rafael	27	15	3	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu. Hospital Sant Joan de Deu	Barcelona
 Ayuso García, Carmen	17	7	2	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
Bermejo Sánchez María Eva	6	2	1	Instituto de Salud Carlos III. Centro de Investigación de Anomalías Congénitas	Madrid
 Botella Cubells, Luisa María	7	4	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Centro de Investigaciones Biológicas	Madrid
 Bovolenta Nicolao, Paola	7	5	4	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	Madrid
 Bueren Rocero, Juan Antonio	8	6	2	Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)	Madrid
 Caballero Molina, María Teresa	14	4	1	Servicio Madrileño de Salud. Hospital La Paz	Madrid
 Cardellach López, Francesc	15	10	4	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 Carracedo Álvarez, Ángel	21	15	6	Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Medicina	A Coruña
 Carrascosa Lezcano, Antonio	16	2	0	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
 Castaño González, Luis	11	3	1	Asoc. Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces. Hospital Universitario Cruces	Vizcaya
 Cuezva Marcos, José Manuel	8	7	2	Universidad Autónoma de Madrid. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	Madrid
 Dalmau Obrador, Josep	6	6	4	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
 Del Río Nechaevsky, Marcela	4	1	1	Universidad Carlos III	Madrid
 Dopazo Blázquez, Joaquín	5	5	3	Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud. Hospital Virgen del Rocío	Sevilla

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Publ.</i>	<i>Q1</i>	<i>ID</i>	<i>Institución / Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Estévez Povedano, Raúl	5	1	0	Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina	Barcelona
 Fernández Piqueras, José	4	1	0	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
 Fillat i Fonts, Cristina	13	11	3	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
 Gallano Petit, María Pía	9	4	1	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
 Garesse Alarcón, Rafael	4	1	1	Universidad Autónoma de Madrid. Madrid	Madrid
Giraldo Castellano, Pilar	9	1	0	Instituto Investigación Sanitaria Aragon (IIS Aragon)	Zaragoza
González Manchón, Consuelo	4	3	0	CSIC	Madrid
 Gratacos Solsona, Eduard	61	25	19	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Instituto de investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
 Grinberg Vaisman, Daniel	16	13	7	Universidad de Barcelona. Facultad de Biología.	Barcelona
 Guadaño Feraz, Ana Cristina	4	2	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
Illa Sendra, Isabel	28	19	8	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Knecht, Erwin (1)	3	3	0	Fund. Centro de Investigación Príncipe Felipe. Centro de Investigación Príncipe Felipe	Valencia
 Lapunzina Badia, Pablo Daniel	29	15	7	Servicio Madrileño de Salud. Hospital La Paz	Madrid
 Marfany Nadal, Gemma	1	1	0	Univ. de Barcelona. Facultad de Biología.	Barcelona
 Martí Seves, Ramon	12	6	0	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Barcelona
 Martín Casanueva, Miguel Ángel	25	17	6	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Universitario 12 de Octubre	Madrid
 Medina Torres, Miguel Ángel	9	7	4	Universidad de Málaga. Facultad de ciencias	Málaga
 Millán Salvador, José María	8	5	1	Fund. para la Investigación del Hospital la Fe	Valencia
 Montoliu José, Lluís	11	5	3	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Centro Nacional de Biotecnología	Madrid
 Montoya Villarroya, Julio	12	9	6	Universidad de Zaragoza. Facultad de Veterinaria	Zaragoza
 Moreno Pelayo, Miguel Ángel	6	5	3	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Ramón y Cajal	Madrid
 Navas Lloret, Plácido	17	15	4	Universidad Pablo de Olavide. Centro Andaluz de Biología del Desarrollo	Sevilla
 Nunes Martínez, Virginia	3	3	2	Fundación IDIBELL. Hospital Duran i Reynals	Barcelona
 Palacín Prieto, Manuel	5	5	4	Fundación privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)	Barcelona

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Publ.</i>	<i>Q1</i>	<i>ID</i>	<i>Institución / Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Palau Martínez, Francesc	7	5	1	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu. Hospital Sant Joan de Deu	Barcelona
 Pallardo Calatayud, Federico	5	4	0	Universidad de Valencia. Facultad de Medicina de Valencia	Valencia
 Pérez González, María Belén	15	3	1	Universidad Autónoma de Madrid. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	Madrid
 Pérez Jurado, Luis	13	6	3	Universidad Pompeu Fabra. Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud	Barcelona
 Perona Abellón, Rosario	3	2	0	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
 Posada de la Paz, Manuel	12	3	0	Instituto de Salud Carlos III. Instituto de Investigación en Enfermedades Raras	Madrid
 Puig Sardà, Susana	31	24	17	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.	Barcelona
 Pujol Onofre, Aurora	8	8	7	Fundación IDIBELL. Hospital Duran y Reynals	Barcelona
 Ribes Rubió, Antonia	7	4	0	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Instituto de Bioquímica Clínica	Barcelona
 Robledo Batanero, Mercedes	30	24	13	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	Madrid
 Rodríguez de Córdoba, Santiago	10	6	5	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Centro de Investigaciones Biológicas	Madrid
 Rubió Zamora, Vicente	4	3	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Biomedicina de Valencia	Valencia
 Ruiz Pérez, Víctor Luis	4	2	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
 Salido Ruiz, Eduardo	8	6	4	Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Hospital Univ. de Canarias	Santa Cruz de Tenerife
 Sanz Bigorra, Pascual	5	2	0	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Biomedicina de Valencia	Valencia
 Satrustegui Gil Delgado, Jorgina (1)	1	1	1	Universidad Autónoma de Madrid. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa	Madrid
 Serratosa Fernández, José	6	3	3	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
 Sevilla Mantecon, Maria Teresa	14	6	1	Instituto de Investigación Hospital UiP la Fe	Valencia
 Surrallés Calonge, Jordi	6	5	4	Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Biociencias	Barcelona
 Varela Nieto, Isabel	13	6	4	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
 Vicente García, Vicente	24	9	5	Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS). Hospital José María Morales Meseguer	Murcia
 Webb, Susan	12	2	0	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona

(1) Grupo dado baja en 2018

## Grupos clínicos vinculados

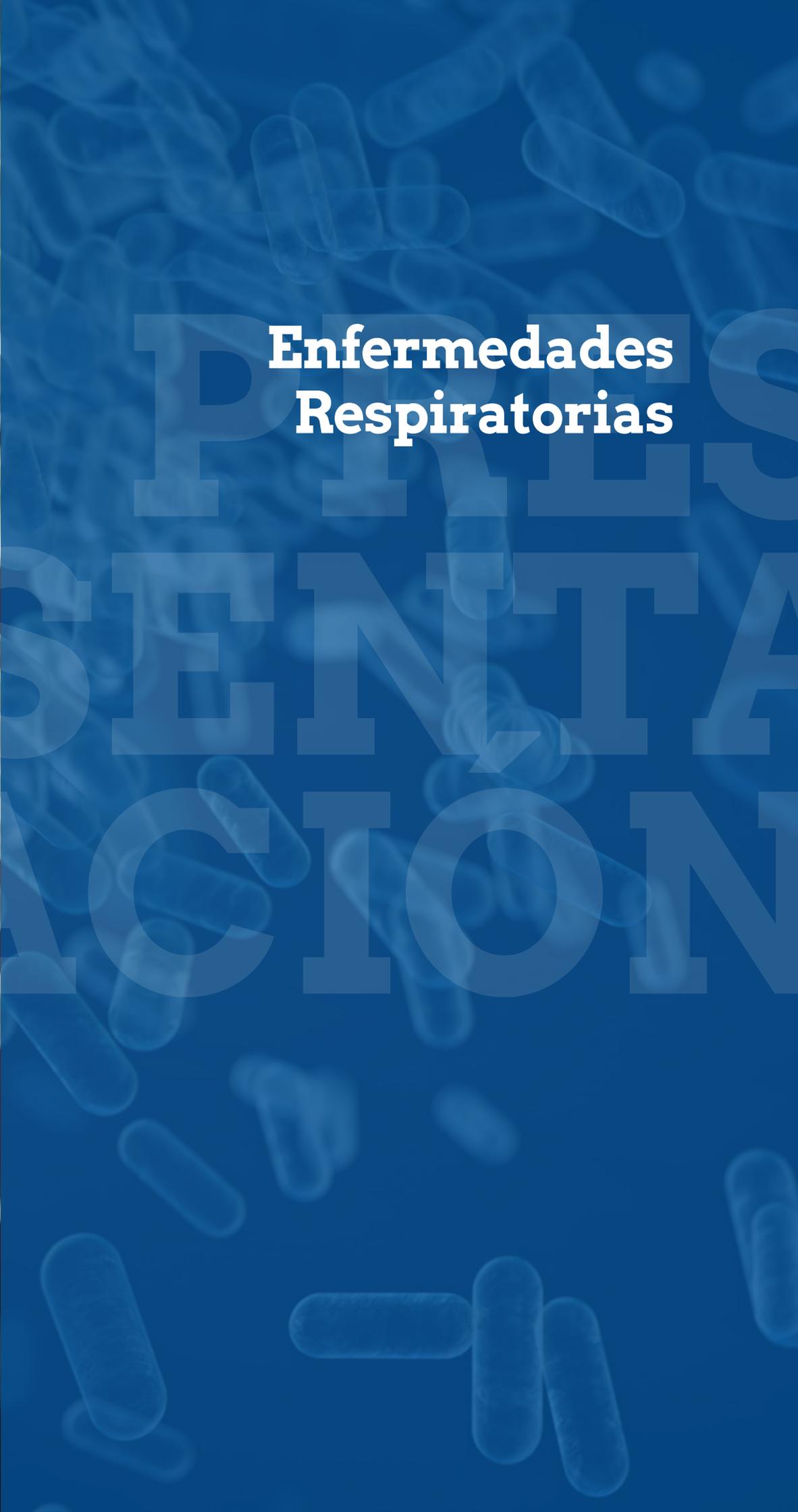
<i>Jefe de grupo</i>	<i>Institución /Centro</i>	<i>Provincia</i>
<i>Programa de Investigación de Medicina Pediátrica y del Desarrollo</i>		
📍 Encarna Guillén	Hospital Virgen de la Arrixaca	Murcia
📍 Feliciano J. Ramos	Hospital Lozano Blesa	Zaragoza
📍 Jordi Rosell	Hospital Son Espases	Illes Balears
📍 Isabel Tejada	Hospital Cruces	Bilbao
<i>Programa de Investigación de Medicina Metabólica Hereditaria</i>		
📍 Luis Aldámiz-Echevarría Azuara	Hospital Cruces	Bilbao
📍 M <sup>a</sup> Luz Couce	Hospital Clínico de Santiago de Compostela	A Coruña
📍 Luis González Gutiérrez-Solana	Hospital Infantil Niño Jesús	Madrid
📍 Eduardo López Laso	Hospital Reina Sofía	Córdoba
📍 Guillem Pintos	Hospital Germans Trías i Pujol	Barcelona
📍 Mireia del Toro	Hospital Vall d'Hebrón	Barcelona
<i>Programa de Investigación de Medicina Endocrina</i>		
📍 Irene Halperin	Hospital Clínic	Barcelona
📍 Antonio Picó	Hospital General de Alicante	Alicante
📍 Manuel Puig Domingo	Hospital Germans Trías i Pujol,	Barcelona
📍 Alfonso Soto	Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
<i>Programa de Investigación de Cáncer Hereditario, Enfermedades Hematológicas y Dermatológicas</i>		
📍 Isabel Badell	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
📍 Cristina Beléndez	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
📍 Albert Català	Hospital San Joan de Déu	Barcelona
📍 Julián Sevilla	Hospital Infantil Niño Jesús	Madrid
📍 Joan-Lluís Vives-Corróns	Hospital Clínic	Barcelona





# Enfermedades Respiratorias

PATÓGENOS  
SENTINELA  
ACCION





# Presentación del director científico

*Ferran Barbé Illa.*

Estimados amigos y amigas:

Se me brinda un año más la oportunidad de presentar la Memoria Anual de CIBERES. Es esta quizá una de las tareas para mi más gratas como director científico ya que me permite reflexionar, a la luz de los datos que se presentarán a continuación, sobre el presente y el futuro de la actividad de CIBERES como área de investigación.

Continuamos trabajando, creo que, de manera exitosa, en la consecución de los objetivos estratégicos que nos planteamos en 2015. En nuestra búsqueda de la excelencia hemos sometido a evaluación externa el trabajo desarrollado por nuestras líneas de investigación en el periodo 2016-2018 así como sus nuevos proyectos para el periodo 2019-2021 con muy buenos resultados en general. Nuestra presencia como CIBERES en propuestas de proyectos competitivos internacionales se ha incrementado sustancialmente en este último año con una tasa de éxito más que aceptable. Hemos mejorado muy significativamente, y debemos seguir haciéndolo, nuestros datos en actividades de divulgación y visibilidad de nuestros resultados científicos y hemos incidido en la política de colaboraciones y alianzas con ejemplos muy positivos como las Jornadas de Formación organizadas junto a CIBERONC.

Nos quedan aún tareas pendientes que trataremos de ir completando en los próximos meses, entre ellas incrementar la participación de las asociaciones de pacientes en nuestro Centro dándoles la oportunidad de apoyar, opinar e influir positivamente en la estrategia científica; recabar la evaluación y el asesoramiento sobre nuestro trabajo del Comité Científico Asesor Externo, además de

plantearnos su renovación, y abrir nuevas líneas de investigación que estén en consonancia tanto con las capacidades científicas de nuestros grupos como con las tendencias internacionales de investigación en enfermedades respiratorias y las demandas de la sociedad.

Tenemos por delante un año 2019 apasionante en el que seguir desarrollando nuestra labor investigadora. Estoy seguro de que incidiendo en nuestra actividad colaborativa alcanzaremos los objetivos que nos hemos propuesto y mejoraremos nuestros resultados devolviendo así a la sociedad la confianza y los recursos que pone a nuestra disposición.

Quisiera antes de terminar expresar mi sentido recuerdo a tres investigadores que tristemente nos dejaron durante 2018; el Dr. Antoni Xaubet, activo investigador en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades intersticiales difusas, especialmente en fibrosis pulmonar, el Dr. Joaquín Terán Santos, coordinador de la Unidad del Sueño del Hospital Universitario de Burgos, pionero en el estudio de la patología del sueño en España e impulsor de lo que hoy es la *Spanish Sleep Network* y el Dr. José Antonio Melero, investigador en el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, referente nacional e internacional en la investigación sobre virus respiratorios. Los tres nos legan un ejemplo de dedicación y excelencia en el trabajo que debe servirnos de inspiración para nuestra actividad en los próximos años.

Finalizo estas palabras con mi agradecimiento a todos los integrantes de CIBERES, contratados, adscritos y colaboradores, así como al personal de la Oficina Técnica CIBER por su excelente labor en 2018.

# Programas Científicos

## Enfermedades Respiratorias Crónicas

Coordinador:  
**Juan Fernando Masa Jiménez**

### Línea Asma

- Investigadores de La Paz, Fundación Jiménez Díaz y Hosp. Vall d'Hebron han participado en un estudio internacional en una cohorte de 1.167 pacientes sobre fenotipos relacionados con el asma ocupacional publicado en la revista *Allergy*.
- Dos patentes: "Método in vitro para identificar escalones de gravedad en pacientes con asma bronquial" (P201730739) y "Biomarcadores diferenciales de asma" (P201730947).
- El Hosp. Clinic ha colaborado en un estudio internacional sobre el uso de nuevas tecnologías para el diagnóstico, control y seguimiento de la rinitis y del asma.

### Línea EPOC

- Establecida una Clinical Research Collaboration con >33 cohortes europeas para el estudio de las trayectorias vitales de función pulmonar. <https://www.ersnet.org/research/cadset-chronic-airway-diseases-early-stratification>
- Factores en la edad temprana relacionados con el desarrollo de EPOC. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(7):973; *Lancet Respir Med* 2018;6(5):324-326 y *Lancet Respir Med* 2019.

- En el análisis de microbioma respiratorio en la EPOC grave hemos objetivado el microbioma en la EPOC estable según gravedad de la obstrucción, agudizaciones y eosinófilos.

### Línea Cáncer

- Se ha realizado un análisis de biología de sistemas de la cohorte retrospectiva. La experiencia con biomarcadores en este contexto ha sido responsable en parte de un manuscrito en el *Journal of Thoracic Oncology* sobre biomarcadores relacionados con la detección del cáncer de pulmón.
- Los trastornos respiratorios del sueño son muy prevalentes tanto en una cohorte de cáncer de pulmón como en la cohorte de detección precoz.
- La hipoxemia nocturna (T90%) estaba significativamente correlacionada con resultados positivos de la detección de cáncer.
- El análisis de una cohorte combinada de pacientes del estudio SAILS y el estudio SAIL encontraron un mayor riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con apnea obstructiva del sueño e hipoxemia nocturna.

### Línea Sueño

- Estudios del *Spanish Sleep Network* demuestran que manejar la apnea de sueño desde atención primaria es una alternativa coste efectiva al manejo habitual realizado en las unidades especializadas.
- Dos estudios demuestran que, en edades avanzadas, la hipoxia intermitente no provoca las mismas alteraciones en la pared vascular, así como en progresión tumoral, que en individuos más jóvenes. Esto es debido,

presumiblemente, a los cambios producidos por la edad en el sistema inmune.

- En pacientes con SAOS existe un aumento de PD-1 / PD-L1, a través de la inducción del factor inducible por la hipoxia intermitente. Esto proporciona plausibilidad biológica al aumento de incidencia y agresividad del cáncer y al mayor riesgo de infecciones reportadas.
- El SAOS se relaciona con un aumento de agresividad del melanoma cutáneo y elevación de niveles circulantes elevados de VCAM-1 que podrían indicar contribución del SAOS en la tumorigénesis a través de la vía de adhesión basada en integrina.

## Enfermedades Respiratorias Infecciosas

Coordinador:  
**Antoni Torres Martí**

### Línea Neumonía

La línea PNEUMOCOPER finalizó en diciembre de 2018. Se envió una memoria de los tres años del proyecto a evaluación por la ANECA con una puntuación de 12.5 sobre 15. En los diversos apartados que se valoraban la puntuación fue siempre de 4 o más puntos sobre 5. Teniendo en cuenta esta muy buena valoración podemos decir que la línea PNEUMOCOPER ha sido un éxito considerable. En el año 2018 se han publicado dos manuscritos sobre dos ensayos clínicos multicéntricos que constaban en la línea PNEUMOCOPER: a) el estudio REPROVE publicado en *Lancet Infectious Diseases* (Torres A, et al. *Lancet Infect Dis.* 2018 Mar;18(3):285-295) y b) el estudio CIGMA, publicado en *Intensive Care Medicine* (Welte T, et al. *Intensive Care Med.* 2018 Apr;44(4):438-448). Finalmente, se ha finalizado y entregado la nueva propuesta de línea de neumonías titulada PREDITNEU, cuyos coordinadores son: Carmen Ardanuy, Laia Fernández-Barat y Miquel Ferrer. La valoración externa de la nueva línea ha sido de 13 sobre 15. Esto es un reflejo de la solidez científica y de networking de todos los grupos participantes en estas líneas.

- Desarrollo de un laboratorio virtual de sueño simplificado con integración de tecnología inteligente.
- Un estudio con 70.469 pacientes tratados con CPAP para apnea del sueño muestra que el tratamiento se asocia con disminución de mortalidad en hombres, pero no en mujeres.
- Participación destacada (chairman) en la elaboración de una guía de práctica clínica oficial de la *American Thoracic Society* (ATS) (Evaluación y manejo del síndrome de obesidad-hipoventilación).

### Línea Tuberculosis

Durante 2018, el trabajo de los grupos de investigación de la Línea se ha centrado en los tres ejes de actuación principales:

- Prevención: diseño, evaluación y desarrollo de: nuevos candidatos a vacunas (incluyendo MTBVAC), vacunas multivalentes, vacunas hiper-atenuadas para uso en pacientes inmunodeprimidos. Nuevas estrategias profilácticas para evitar la infección por tuberculosis, la enfermedad activa, y la transmisión de tuberculosis de alto riesgo, integrando secuenciación de genomas completos y PCRs específicas de cepas.
- Diagnóstico: estudio de lesiones de tuberculosis obtenidas por cirugía para buscar biomarcadores que correlacionen con la patología. Desarrollo y evaluación de: nuevos tests moleculares e inmunológicos para infección tuberculosa latente, nuevas técnicas *point-of-care* para el diagnóstico rápido dirigidas a países de bajos ingresos económicos con alta incidencia de tuberculosis, y nuevas herramientas en epidemiología molecular.
- Tratamiento: desarrollo básico y clínico de nuevos fármacos antituberculosis; evaluación de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas al hospedador.

Durante 2018, se han producido 32 publicaciones.

## Línea Interacción Huésped-Patógeno.

Se ha trabajado en tres ejes estratégicos: terapias anti-virulencia, terapias dirigidas al hospedador, sistemas de administración terapéutica. Presentamos resultados significativos en los tres ejes:

- Evolución pato-adaptativa microbiana durante la infección respiratoria crónica. Destaca la identificación de rasgos genómicos de pato-adaptación bacteriana en el pulmón de pacientes EPOC que aumentan su resistencia al efecto bactericida de mediadores inflamatorios de naturaleza lipídica.

- Subversión de la inmunidad respiratoria. Destaca el papel de la proteína SP-A del surfactante pulmonar en el balance infección-inmunidad, clave para limitar el daño tisular tras una infección.
- Valoración preclínica de antimicrobianos. Destaca la actividad inmunogénica de proteínas quiméricas de fusión que inducen la producción de anticuerpos cross-neutralizantes.

Durante 2018, la actividad de esta línea ha generado 18 publicaciones científicas (7 trabajos adicionales en revisión), 1 patente, 30 presentaciones (oral y poster), 8 actividades de diseminación, y ha dado lugar a la defensa de 3 tesis doctorales y 5 tesis de máster.

## Enfermedades Respiratorias Difusas

Coordinador:  
**Francisco Pérez Vizcaíno**

- Ponencia sobre hipertensión pulmonar asociada a las enfermedades respiratorias del *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (TASK FORCE 10, Niza 2018)*.
- Importante incremento en el número de donaciones al Biobanco Español de Hipertensión Pulmonar, que ha alcanzado la cifra de 450 pacientes inscritos en el Registro Español de Hipertensión Pulmonar.
- Participación en el *International Consortium for Genetic Studies in Pulmonary Arterial Hypertension (ICON-PAH)*.
- Celebrada la 2ª Reunión de Investigación en Hipertensión Pulmonar CIBERES. Universidad Complutense de Madrid, febrero de 2018.
- Demostración en un modelo experimental en rata de que la hipertensión pulmonar afecta el microbioma intestinal.
- Demostración de la implicación de la vía de señalización JAK2 en el remodelado vascular pulmonar.
- Análisis del papel de microRNAs en el remodelado vascular pulmonar en pacientes con EPOC.

- Análisis del papel de las proteínas del virus de la inmunodeficiencia humana en la función vascular pulmonar.
- Análisis de la variabilidad geográfica de la mortalidad a lo largo del tiempo de los pacientes críticos con necesidad de ventilación mecánica invasiva.
- Análisis del efecto de la presión de distensión (*driving pressure*) sobre la mortalidad de los pacientes críticos con necesidad de ventilación mecánica invasiva sin criterios de síndrome de distrés respiratorio agudo.
- Participación en elaboración de recomendaciones sobre el Empleo de ECMO en UCI (Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias).
- Coordinación y dirección del Tercer Simposio Internacional de Investigación Traslacional en Lesión Pulmonar Aguda (INSPIRES) (Amsterdam, 2018).
- Coordinación nacional del estudio internacional de la desconexión de la ventilación mecánica (WEAN-SAFE) en las UCIs.
- Participación en el Consenso Nacional y Recomendaciones del uso de la ventilación mecánica no invasiva (VNI) en pacientes con insuficiencia respiratoria de las sociedades SEMICYUC, SEPAR, SEMES, SEDAR y SECIP.
- Identificación de miRNAs, como posibles dianas reguladoras del proceso inflamatorio en células epiteliales alveolares humanas, en modelos animales y en pacientes con ARDS.

- Identificación de posibles dianas terapéuticas (EGFR, IRAK1, FASL, FAS, Casp3) en el daño pulmonar agudo.
- Identificación de factores predictivos y evaluación del efecto pronóstico del acortamiento de telómeros en la fibrosis pulmonar.
- Reclutamiento de nuevos casos de pacientes con fibrosis pulmonar y acortamiento de telómeros mediante la participación de nuevos hospitales de la red sanitaria española.
- Participación en el comité científico de la *20th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis (USA)*.
- Participación en la creación y coordinación de un consorcio en fibrosis pulmonar con grupos de investigación en fibrosis pulmonar de la unión europea.
- Colaboración con asociaciones internacionales de pacientes con fibrosis pulmonar.
- Desarrollo del ensayo clínico (EC) MA39293-DIET (MADIET): EC fase IV, multicéntrico, internacional, para evaluar el efecto de la dieta en los eventos adversos gastrointestinales en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática tratados con pirfenidona.
- Diseño de un ensayo aleatorizado en pacientes con fibrosis intersticial progresivas inclasificables.
- Identificación de MMP28 como biomarcador en el diagnóstico diferencial de la fibrosis pulmonar idiopática.
- Identificación de la AQP1 como posible nueva diana terapéutica en la fibrosis pulmonar idiopática.
- Identificación de la combinación de la pirfenidona y la rapamicina como nueva potencial combinación antifibrótica.

# Programa de Formación

Coordinador: *Cristina Prat Aymerich*

En 2018, los fondos del Programa de Docencia del CIBERES permitieron mantener tres de sus cuatro acciones estratégicas.

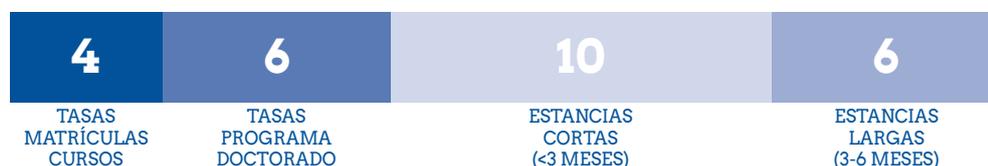
## *Programa de perfeccionamiento y movilidad. Ayudas de formación.*

En 2018, los resultados de este programa muestran una tendencia creciente respecto

2017, acentuándose la concesión de ayudas para estancias largas. En total se han concedido 26 ayudas de formación distribuidas en 4 modalidades: 4 solicitudes de pago de tasas para cursos o actividades formativas, 6 solicitudes de pago de tasas para Programas de Doctorado, 10 solicitudes en estancias cortas en otra ciudad (bolsas de viaje) y 6 solicitudes de estancias largas en otra ciudad (3-6 meses), cuatro de las cuales fueron internacionales (Canadá, USA y 2 en Reino Unido).

## *Ayudas de movilidad/perfeccionamiento ciberes 2017*

### *Número de solicitudes*



## *Ayudas a la captación de recursos externos.*

En 2018 se realizó la segunda convocatoria de este programa que fomenta la Internacionalización en CIBERES y se concedieron 3 ayudas para la cofinanciación de los gastos derivados de la redacción, revisión, discusión y preparación de propuestas para convocatorias de proyectos europeos e internacionales.

## *Jornadas de Formación CIBERES-CIBERONC 2018*

En 2018, las 11as Jornadas de Formación del CIBERES se llevaron a cabo conjuntamente con CIBERONC, los días 15 y 16 de noviembre en el Aula Magna Pittaluga de la Escuela Nacional de Sanidad en Madrid.

Este año, igual que en 2017, la Comisión de Docencia concedió un premio especial "Constancio Gonzalez" a la mejor comunicación oral y 3 premios a las mejores comunicaciones orales y póster que fueron seleccionados de entre 20 comunicaciones orales y 38 posters presentados. Se presentaron también los trabajos de 3 investigadores que disfrutaron de una ayuda de movilidad el año anterior.

Como novedad, este año se ha llegado a un acuerdo con SEPAR y Elsevier para proceder

a la publicación de los trabajos presentados en un suplemento sobre las XI Jornadas de Formación CIBERES en la revista Archivos de Bronconeumología. Consideramos que es un hito muy positivo para nuestros jóvenes investigadores ya que les dará la posibilidad de visibilizar sus trabajos en una publicación de calidad.

Finalmente, como resultado de la colaboración surgida entre las áreas CIBERES-CIBERONC en las jornadas de formación, y siguiendo la línea del año anterior con CIBERFES, se propuso el lanzamiento de una convocatoria de proyectos intramurales colaborativos CIBERES-CIBERONC para el próximo 2019, con el objetivo de presentar proyectos colaborativos que puedan ser propuestas para las próximas convocatorias europeas o internacionales.

## *Ayudas de inicio a la investigación*

Lamentablemente, en 2018 no se pudo cofinanciar ni apoyar esta iniciativa cuyo objetivo es la contratación de investigadores jóvenes durante 1 año en un proyecto de investigación de los grupos CIBERES. Sin embargo, se espera poder retomar las convocatorias en futuras anualidades y seguir atrayendo talento joven a los grupos CIBERES.

# Plataforma Biobanco Pulmomar

Coordinadora: *Cristina Villena Portella*

> Coordinación de la Red Nacional de Biobancos-ISCIII (RNBB).

- Coordinación de la Red Nacional de Biobancos-ISCIII (RNBB).
- Creación nueva oficina de coordinación de la RNBB en las instalaciones del IdISBa, Mallorca, y contratación de 2 personas de soporte.
- Planificación y ejecución el plan de acción 2018.
- Coorganización del IX Congreso Nacional de Biobancos 2018.
- Coorganización de la 1ª Jornada Comités de ética de Investigación y Biobancos.
- Inicio contactos y primeras aproximaciones para la potencial adhesión de la RNBB a BBMRI-ERIC.
- Adecuación del modelo de gobernanza de la RNBB.
- Creación y puesta en funcionamiento del Comité Asesor de Eventos de la RNBB.
- Creación y puesta en funcionamiento del Comité Asesor Ético-Legal de la RNBB.
- Soporte a la coordinación de la anterior red para el cierre del proyecto PT13 (AES2013).

> Miembro de la Red Nacional de Biobancos-ISCIII (RNBB) de la nueva etapa, y cierre de los proyectos de la anterior PT13. Entre los nuevos proyectos, destacan:

- Participación en la línea de mejora de los datos asociados a las muestras, para el inicio de un programa de calidad de datos en los Biobancos, del que ya se ha publicado:

Campaner MA, Gomez-Romano F, Esteva-Socias M, Sánchez-Navarro AL, Villena C, Somoza N, Torà M. *Propuesta de conjunto mínimo de datos clínicos de calidad*

*enmarcado en la línea de trabajo del programa de la plataforma Red Nacional de Biobancos (PRNBB). Congreso Nacional de Biobancos, Oviedo, 2018. Comunicación Oral*

- Participación en línea de trabajo EXOSOMAS.
- Ejecución del proyecto Optimización de muestras de tejido para el desarrollo y la validación de biomarcadores de enfermedad: proyecto OPTIMARK. OPTIMARK (FIS 2016) y participando en la línea de I+D+i en Biobancos en el área de los tejidos humanos, del que se han derivado 2 comunicaciones orales en congresos internacionales, y 4 comunicaciones formato póster\*.
- Inicio de colaboración con el Biobanco Nacional de Luxemburgo (IBBL) para participación en proyecto común en biomarcadores de calidad tisular.

> Mejora de la visibilidad externa mediante participación en:

- Eventos científicos y reuniones con expertos
- Actividades formativas (4 universitarias y Jornadas de Formación CIBERES 2018).
- Gestión redes sociales PBP.

> Incremento de la recogida de muestras deficitarias (5.911 muestras nuevas).

> Gestión e inclusión de la colección multicéntrica proyecto ISAAC, coordinada por la línea de Apnea Obstructiva del Sueño CIBERES y SEPAR.

> Concesión de ayuda para personal técnico de la PBP por la Conselleria de Innovación de las Islas Baleares.

> Obtención del certificado de calidad de la nueva norma ISO 9001:2015 de todo el Sistema de Gestión de Calidad de la Plataforma Biobanco Pulmonar CIBERES.

# Producción Científica

## Publicaciones

### Nº de publicaciones en 2018

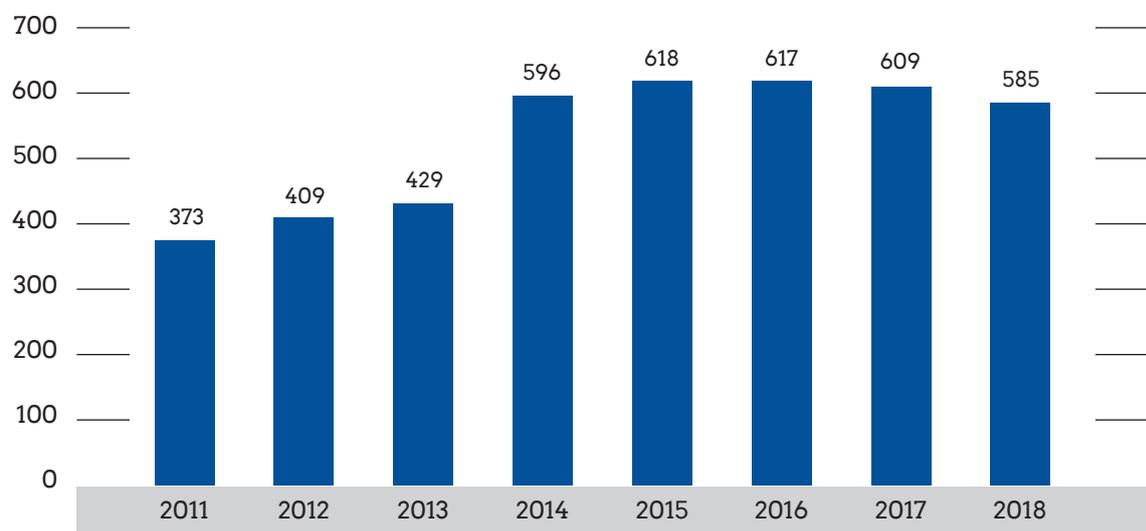
TOTALES	575
Q1	258
D1	114

### Colaboraciones

CIBERES	143
CIBER*	102

\*Entre varias áreas temáticas

### Evolución publicaciones



### 10 publicaciones más relevantes del CIBERES durante 2018 según factor de impacto

FI	Publicación
79,258	RABE K.F., NAIR P., BRUSSELLE G., MASPERO J.F., CASTRO M., SHER L. et al. <i>Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. New England Journal of Medicine.</i> 2018;378(26):2475-2485

79,258	CASTRO M., CORREN J., PAVORD I.D., MASPERO J., WENZEL S., RABE K.F. ET AL. <i>Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. New England Journal of Medicine.</i> 2018;378(26):2486-2496
53,254	PAVORD I.D., BEASLEY R., AGUSTI A., ANDERSON G.P., BEL E., BRUSSELLE G. ET AL. <i>After asthma: redefining airways diseases. The Lancet.</i> 2018;391(10118):350-400
53,254	Agusti A. <i>Filling the gaps in COPD: the TRIBUTE study. The Lancet.</i> 2018;391(10125):1004-1006
27,125	WAAGE J., STANDL M., CURTIN J.A., JESSEN L.E., THORSEN J., TIAN C. ET AL. <i>Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. Nature Genetics.</i> 2018;50(8):1072-1080
25,148	TORRES A., ZHONG N., PACHL J., TIMSIT JF, KOLLEF M, CHEN Z ET AL. <i>Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. The Lancet. Infectious diseases.</i> 2018;18(3).
25,148	MAZUR N.I., HIGGINS D., NUNES M.C., MELERO J.A., LANGEDIJK A.C., HORSLEY N. ET AL. <i>The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. The Lancet Infectious Diseases.</i> 2018;18(10):e295-e311.
21,466	FERRANDO C., SORO M., UNZUETA C., SUAREZ-SIPMANN F., CANET J., LIBRERO J. ET AL. <i>Individualised perioperative open-lung approach versus standard protective ventilation in abdominal surgery (iPROVE): a randomised controlled trial. The Lancet Respiratory Medicine.</i> 2018;6(3):168-170.
21,466	AGUSTI A., FANER R. <i>COPD beyond smoking: new paradigm, novel opportunities. The Lancet Respiratory Medicine.</i> 2018;6(5):324-326.
21,466	AGUSTI A., FANER R., CELLI B., RODRIGUEZ-ROISIN R. <i>Precision medicine in COPD exacerbations. The Lancet Respiratory Medicine.</i> 2018;6(9):657-659.

## Patentes con titularidad CIBER

### Solicitadas

- Fecha: 13/2/2018 patente europea EP18382080.2 "Method and apparatus for the cardiovascular assessment of a subject in need thereof".
- Fecha: 6/6/2018 patente europea EP18382403.6 "In vitro method for the diagnosis or detection of non-tuberculous mycobacteria".

- Fecha: 18/6/2018 patente europea EP18382437.4 "Identification of metabolomic signatures in urine samples for tuberculosis diagnosis".
- Fecha: 29/5/2018 Extensión PCT (internacional) PCT/ES2018/070390 "Método in vitro para identificar escalones de gravedad en pacientes con asma bronquial".

### Concedida

- Patente: "Micobacterias inactivadas para su uso por vía oral en la prevención de la tuberculosis" concesión en China CN104582721 (B) Fecha 2018-01-26; y concesión en Europa EP2865388 (B1) con fecha: 2018-08-08.

## Guías Clínicas

- Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones.

- Recomendaciones sobre tratamiento no farmacológico en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica de la Guía española de la EPOC (GesEPOC 2017).
- *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, 2018 report.*

- *ARIA pharmacy 2018 "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy.*
- *MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence.*
- *Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper.*
- *Position paper on nasal obstruction: evaluation and treatment.*
- *Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by Pseudomonas aeruginosa: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy.*
- *Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults.*
- *Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults.*
- *Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment.*
- *Vacunación frente a tuberculosis.*
- *Developing definitions for invasive fungal diseases in critically ill adult patients in intensive care units. Protocol of the FUNgal infections Definitions in ICU patients (FUNDICU) Project.*
- *Diagnóstico microbiológico de las infecciones causadas por el género Mycobacterium.*

## Grupos CIBERES. Publicaciones 2018

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Total</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución. Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Agustí García Navarro, Álar	45	16	14	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 Álvarez Martínez, Carlos José	6	2	1	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Universitario 12 de Octubre	Madrid
 Ardanuy Tisaire, María Carmen	20	6	1	Fundación IDIBELL. Hospital Universitario de Bellvitge	Barcelona
 Barbé Illa, Ferrán	40	18	5	Instituto de Investigación Biomédica de Lleida. Fundación Dr. Pifarre	Lleida
 Barberá Mir, Joan Albert	30	14	8	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 Blanch Torra, Lluís	40	22	14	Corporación Sanitaria Parc Taulí	Barcelona
 Bouza Santiago, Emilio (1)	49	25	14	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Gregorio Marañón	Madrid
 Cardona Iglesias, Pere Joan	17	9	3	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. Hospital Germans Trias I Pujol	Barcelona
 Casals Carro, Cristina	2	2	0	Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Biología	Madrid
 Del Pozo Abejón, María Victoria	15	6	4	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
 Farre Ventura, Ramón	20	14	6	Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina	Barcelona
 García López, Ernesto	11	6	0	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Centro de Investigaciones Biológicas	Madrid
 García Río, Francisco José	31	9	4	Servicio Madrileño de Salud. Hospital La Paz	Madrid
 Gea Guiral, Joaquim	40	15	5	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona. Hospital del Mar	Barcelona

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Total</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución. Centro</i>	<i>Provincia</i>
 González Mangado, Nicolás (2)	14	5	2	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
 López-Campos Bodineau, José Luis	42	12	2	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla. Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
 Lorente Balanza, José Ángel	15	8	4	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Universitario de Getafe	Madrid
 Marimón Ortiz de Zarate, José M <sup>a</sup> (3)	5	2	1	Asociación Instituto Biodonostia. Hospital Donostia	Guipúzcoa
 Martín Montañés, Carlos	13	9	4	Universidad de Zaragoza	Zaragoza
 Masa Jiménez, Juan Fernando	15	4	1	Fundación para la Formación y la Investigación de los Profesionales de la Salud (FUNDESALUD). Hospital San Pedro De Alcántara	Cáceres
 Menéndez Fernández, Margarita	6	4	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Química Física Rocasolano	Madrid
 Monsó Molas, Eduard	15	8	2	Corporación Sanitaria Parc Taulí	Barcelona
 Montserrat Canal, Josep María	22	13	3	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 Morcillo Sánchez, Esteban Jesús	5	2	1	Universidad de Valencia. Facultad de Medicina	Valencia
 Mullol Mirret, Joaquín	5	0	0	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
 Muñiz Albaiceta, Guillermo	6	4	1	Fundación para la Investigación e Innovación Biosanitaria en el Principado de Asturias (FINBA)	Asturias
 Muñoz Gall, Xavier	66	23	10	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebrón - Institut de Recerca (VHIR). Hospital Valle Hebrón	Barcelona
 Nieto Martín, Amelia	4	3	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Centro Nacional de Biotecnología	Madrid
 Obeso Cáceres, Ana (3)	4	2	0	Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina	Valladolid
 Pérez Vizcaíno, Francisco	8	6	3	Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia	Madrid
 Relló Condomines, Jordi	24	9	4	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebrón - Institut de Recerca (VHIR). Hospital Valle Hebrón	Barcelona
 Ruiz Cabello Osuna, Jesús	10	7	3	Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia	Madrid
 Torres Martí, Antoni	53	23	11	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 Villar Hernández, Jesús	20	12	4	Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín	Las Palmas

(1) IP sustituido por Patricia Muñoz

(2) IP sustituido por Germán Peces-Barba

(3) Grupo dado de baja en 2018



# Epidemiología y Salud Pública



# Presentación de la directora científica

*Marina Pollán Santamaría*

Durante 2018, CIBERESP ha desarrollado una intensa labor investigadora y colaboradora, con 1030 publicaciones (58% en el primer cuartil y 29% en primer decil), incluyendo más de 60 artículos con un factor de impacto >10. Destacamos el *New England* liderado por J.R. Banegas, (grupo F. Rodríguez-Artalejo) "*Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality*".

CIBERESP cuenta con 7 programas de investigación y uno de formación. En el programa 1 "Epidemiología y Control de las Enfermedades Crónicas" resaltamos el proyecto concedido por la AECC a la propuesta Gen-Risk, la alta producción científica del subprograma MCC-Spain y la nueva acción colaborativa con los Registros de Cáncer españoles. En el programa 2 "Prevención, Vigilancia y Control de Enfermedades Transmisibles" cabe señalar este año la evaluación de la efectividad de la vacuna antigripal en >65 y de la vacuna de la tosferina en mujeres embarazadas. Del programa 3 "Determinantes Biológicos, Conductuales y Estructurales en la Adquisición y Propagación de Enfermedades Transmisibles en Poblaciones Vulnerables" destacamos la cohorte de familias inmigrantes (PELFI), además de la intensa actividad investigadora en el ámbito del VIH. El programa 4 "Determinantes Sociales de la Salud" inicia en 2018 una acción sobre Violencia de género, apoyada por un proyecto europeo y ha estudiado el impacto en la salud de la crisis. En el programa 5 "Epidemiología y Prevención de Salud Ambiental y Laboral" sigue destacando la producción científica del Proyecto INMA, que se amplía con la creación de nuevas cohortes. En el programa 6 "Evaluación de Servicios de Salud" se ha cuantificado el impacto del mercado

de trabajo no estable en la incapacidad laboral. Desde este programa se sostiene la plataforma BiblioPRO que este año se ha internacionalizado con la creación de BiblioPRO-Europe. El programa 7 "Epidemiología Clínica" lleva cabo una extensa labor en la evaluación de la adecuación de la práctica clínica mediante la metodología GRADE, facilitando la difusión de información y de evaluación a través de varias herramientas (MAPAC, GRAMA).

En 2018, decidimos cambiar la estructura de la Reunión Anual, para darle un contenido más científico y fomentar la participación de los investigadores jóvenes. En dicha reunión invitamos a los directores científicos de CIBERES (Dr. Ferrán Barbé), CIBERONC (Dr. Joaquín Arribas) y CIBERSAM (Dr. Eduard Vieta) para fomentar el conocimiento y la colaboración entre áreas. La jornada contó con una mesa sobre "Transferencia de Conocimiento en Epidemiología y Salud Pública", en la que intentamos clarificar qué es y cuál es el valor de la transferencia en nuestro ámbito.

Del Programa de Formación resaltamos la colaboración en el Encuentro de Excelencia de Menorca de otras áreas CIBER, las acciones de movilidad y la promoción de la visibilidad de los jóvenes en la Jornada Científica CIBERESP.

Finalmente, CIBERESP mantiene una estrecha colaboración con la Sociedad Española de Epidemiología (SEE). Este año, además de los premios a las mejores comunicaciones de jóvenes epidemiólogos, organizamos una Mesa Espontánea CIBERESP en la XXXVI Reunión Científica SEE y XIII de la Asociación Portuguesa de Epidemiología en Lisboa.

# Programas Científicos

## *Programa de Epidemiología y Control de Enfermedades Crónicas*

Coordinadora:  
**M<sup>a</sup> José Sánchez Pérez**

El Programa ha continuado con la actividad científica de los subprogramas estratégicos MCC-Spain (Estudio multicéntrico multicaso control de base poblacional sobre cáncer) y Gen-Risk (subprograma orientado al cribado genético de las principales enfermedades crónicas, con fines preventivos), y se ha puesto en marcha un nuevo subprograma sobre Vigilancia epidemiológica del cáncer, en colaboración con la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

### *MCC-Spain*

En MCC-Spain se está realizando el seguimiento de los casos de cáncer para ver cómo evolucionan en el tiempo y para estudiar su calidad de vida.

En 2018 se han publicado 21 artículos científicos en revistas indexadas, siendo el de mayor impacto (D1 y FI de 9,090) un estudio que proporciona la 1<sup>o</sup> evidencia de una asociación entre un patrón de dieta occidental y la leucemia linfática crónica (LLC), lo que sugiere que una proporción de los casos de LLC podría prevenirse modificando los hábitos dietéticos: Solans M, Castelló A, Benavente Y, et al. 2018.

Otra publicación de MCC-Spain a destacar por su alta repercusión mediática muestra la importancia de evaluar los ritmos circadianos en los estudios sobre la dieta y el cáncer. Dejar un intervalo de 2 horas entre la cena y la hora de dormir puede reducir en un 20% el riesgo

de cáncer de mama o próstata: Kogevinas M, Espinosa A, Castelló A, et al. 2018.

Otro resultado de MCC-Spain muestra que el mantenimiento de unos niveles adecuados de vitamina D previene frente al riesgo de desarrollar un cáncer de mama. Es el primer estudio desarrollado en España que proporciona información de la asociación entre los niveles de 25(OH)D en sangre y los diferentes tipos histológicos de cáncer de mama.

### *Gen-Risk*

La Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) ha subvencionado con 500.000€ el desarrollo de un proyecto del subprograma Gen-Risk. El proyecto, liderado por Victor Moreno, se apoya en gran medida en el estudio MCC-Spain. Su objetivo es buscar biomarcadores que puedan usarse para identificar qué personas tienen mayor riesgo de desarrollar uno de los cinco cánceres incluidos en el estudio (colorrectal, mama, estómago, próstata y Leucemia linfocítica crónica), para orientar mejor la prevención de estos tumores, reduciendo tanto la morbilidad como el impacto social y económico que conllevan.

### *Vigilancia Epidemiológica del Cáncer*

El Instituto de Salud Carlos III ha financiado el proyecto "Estudio Poblacional Multinivel de las Desigualdades Socioeconómicas en la Distribución Geográfica de la Incidencia, la Mortalidad y la Supervivencia Neta del Cáncer en España" en el marco del nuevo subprograma de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer, coordinado por Pablo Fernández y María José Sánchez. Su objetivo es caracterizar las desigualdades socioeconómicas en la incidencia, el exceso de mortalidad, la mortalidad prematura y la

supervivencia neta para 3 de los cánceres más incidentes (pulmón, colon-recto y mama) en España usando el *European Deprivation Index*. Este estudio nacional de base poblacional evaluará el impacto de las desigualdades

## Programa de Prevención, Vigilancia y Control de Enfermedades Transmisibles (PREVICET)

Coordinador:  
**Pere Godoy García**

Algunos de los proyectos más relevantes dentro del Programa PREVICET del CIBERESP se detallan a continuación:

En el proyecto “Efectividad de la vacuna contra la tos ferina en mujeres embarazadas en el tercer trimestre para prevenir la tos ferina” (IP: Pere Godoy/PI15/01348) -en el que participan los grupos liderados por **Ángela Domínguez**, Jesús Castilla, Cristina Rius y Carmen Muñoz- ha estimado la efectividad de la vacuna (EV) para prevenir casos en <1 año y <2 meses. La EV ajustada para prevenir la tos ferina en <1 año fue 78,9% (IC95%: 58,4-89,3) y en <2 meses 94.4% (IC95%: 66.3%-99.1%) (Artículos en proceso). Se ha leído la tesis doctoral “Efecto de la vacunación antigripal en pacientes hospitalizados” (Itziar Casado, grupo IP Jesús Castilla) con resultados parciales del PI12/02005, IP: Ángela Domínguez.

El **grupo liderado por Amparo Larrauri**, junto a otros grupos PREVICET, ha participado en el proyecto sobre la efectividad de la vacuna antigripal en >64 años (Horizon2020, EU634446). También en otro proyecto europeo sobre la efectividad de la vacuna en <65 años (ECDC Call for tender) (un artículo en *Eurosurveillance* y dos en *I&ORV*). Se ha realizado el estudio “Riesgo de complicaciones en mujeres embarazadas hospitalizadas con infección grave de gripe” (*PlosOne*) en el que han participado los grupos liderados por Juan E. Echevarría, Jesús Castilla, Ángela Domínguez y el grupo del CIBER de Enfermedades Respiratorias liderado por José M. Marimón Ortiz. La investigación sobre la vacuna contribuyó a los informes para la selección de cepas vacunales (GIVE 2018, OMS).

socioeconómicas, utilizando métodos epidemiológicos de vanguardia que incluyen el análisis espacial, la modelización multinivel, la supervivencia neta y la evaluación del impacto económico.

**Juan E. Echevarría** ha dirigido proyectos colaborativos – IPs: Amparo Larrauri, Jordi Figuerola y Carmen Muñoz - sobre enfermedades incluidas en la vacuna triple vírica (PI15CIII/00023), infecciones víricas potencialmente emergentes asociadas a murciélagos ibéricos (SAF2017-89355-P), y por enterovirus y parechovirus que causan patologías graves en población infantil (PI15CIII-00020) (7 publicaciones). Destacan una nueva propuesta de marcadores moleculares para la vigilancia de la parotiditis, y que el nuevo lisavirus Lleida no es neutralizado adecuadamente por anticuerpos inducidos por la vacuna antirrábica.

El **grupo liderado por Jordi Figuerola** y el de Juan E. Echevarría han evaluado la efectividad de dos métodos para detectar anticuerpos IgM contra el virus Zika. Asimismo, el grupo de Jordi Figuerola y el de Cristina Rius han estudiado dos casos recientes de *Dirofilariosis* en residentes en la ciudad de Barcelona. Por último, el grupo que lidera Figuerola participa en la acción Cost AIM: *Aedes Invasive Mosquitoes in Europe* para mejorar los sistemas de vigilancia de mosquitos invasores.

**Carmen Muñoz** y su equipo han participado en dos estudios europeos sobre el impacto de la vacuna PCV13 en la enfermedad y serotipos (*Thorax* y *Journal of Infection*). Asimismo, ha participado en un estudio internacional sobre el rendimiento de pruebas microbiológicas para determinación de causas de muerte (*Scientific Reports*) y sobre mejora del diagnóstico de *Bordetella* spp (*J Clin Microbiol*). También, en dos estudios sobre infección por citomegalovirus, parvovirus y enterovirus en neonatos, y sobre los cambios en los serotipos neumocócicos causantes de otitis (*PlosOne*).

El **grupo liderado por Cristina Rius** y el grupo de Ángela Domínguez han colaborado en el proyecto para la caracterización epidemiológica de los casos graves de gripe. El grupo de Rius ha colaborado también, junto al grupo de Jordi Figuerola, en la detección de los primeros casos de circulación autóctona de Dengue. En alrededores de la vivienda de un afectado se detectaron mosquitos infectados con el virus del Dengue, confirmando el riesgo para la salud pública.

## Programa DAPET (Determinantes Biológicos, Conductuales y Estructurales en la Adquisición y Propagación de Enfermedades Transmisibles en Poblaciones Vulnerables)

Coordinador:

**Jordi Casabona Barbarà**

- En el marco del Subprograma de Inmigración y Salud (SIS) se ha mantenido la colaboración con el grupo IP Fernando García Benavides (Programa 6), en particular analizando la información derivada de la Plataforma de Estudios Longitudinales de Familias Inmigrantes (PELFI).
- Finalización de la Estrategia de Comunicación del SIS, presentada en la Jornada Científica CIBERESP.
- En la reunión de coordinación anual se invitó al Coordinador de PREVICET, Pere Godoy (Programa 2) y se creó un nuevo *Subprograma de Infecciones transmisibles por fluidos orgánicos en poblaciones vulnerables*.
- Amplia participación en la Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, con distintas comunicaciones y mesa espontánea "Red iberoamericana de Estudios en HSH y Mujeres Transexuales". La presentación de la Red contó con la presencia de la directora del Programa Nacional para a Infecção VIH, Sida de Portugal (Isabel Aldir).
- Otorgados 3 premios a la mejor comunicación en distintas categorías (Ikram Benazizi, Andreu Bruguera y Cristina Agustí).
- Conseguidas dos becas de movilidad intra CIBERESP: Susana Ruiz y Laia Ferrer.

Participación en proyectos nacionales e internacionales:

- FIS: "Determinantes y necesidades de la salud sexual en una cohorte multicéntrica de mujeres transgénero y hombres que ejercen el trabajo sexual en Barcelona -Sexcohort" (IP: J. Casabona).
- Gilead Sciences: "HepC-link-Pilot hepatitis C micro-elimination strategy in Pakistani immigrants in Catalonia through the implementation of a community intervention" (IP: E. Martró).
- Becas Gilead: "ReHCV - Molecular

epidemiology study of HCV reinfection in the Catalan Penitentiary System" (IP: E. Martró).

- Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades: "Genómica y evolución de bacterias resistentes a antibióticos: de la epidemiología molecular a la filogenómica" (IP: F. González-Candelas).
- "Evaluación de la factibilidad de un estudio transcontinental sobre la transmisión microbiana madre-hijo en población autóctona de países iberoamericanos" (IP: E. Calderón y grupos A. Moya y J.C. Galán).
- "ERANet-LAC-Recognition of the primary infection by *Pneumocystis* in infants: a silent threat to public health" (IP's: A Moya y E Calderón).
- "Sweetie- Estudio de prevalencia de Virus del Papiloma Humano y otras infecciones de transmisión sexual y estudio de sus determinantes en hombres y mujeres trans que ejercen el trabajo sexual"; (IP: S de Sanjosé y grupos A Moya, J. Casabona, J.C. Galán).
- "Estudio de nuevas formas recombinantes del VIH en población subsahariana"; (IPs: Á Holguín - J.C. Galán- y F. González-Candelas -A. Moya-).
- "Análisis de plásmidos asociados a multirresistencias a antimicrobianos en Enterobacterias; (IPs: F. González-Candelas -A. Moya- y Á. Sanmillán -J.C. Galán-)
- "Evolución y epidemiología genómica de Enterobacterias resistentes a antibióticos" (IPs: T. Coque -J.C. Galán- y F. González-Candelas -A. Moya-).
- "Epidemiología genómica de bacterias transmitidas por vía sexual" (IPs: F González-Candelas y J.C Galán).

### Producción científica:

- 4 tesis doctorales presentadas.
- Publicaciones colaborativas:
  - *Health Soc Care Community*. 2018 Jan;26(1):e64-e74.
  - *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Nov 8;15(11). pii: E2488.
  - *Public Health*. 2018 Oct;163:27-34.
  - *Genome Biol Evol*. 2018; 10 (6): 1596-1606.
  - *PLoS One*. 2018; 13 (3): e0194186.
  - *J Viral Hepat*. 2018 Mar;25(3):236-244.
  - Número especial revista *OBM-Genetics "Pneumocystis: A Model of Adaptive Coevolution"*. Editores: A. Moya, E. Calderón.

## Programa de Determinantes Sociales de la Salud

Coordinadora:  
**M<sup>a</sup> José López Medina**

El programa ha seguido con la actividad científica derivada de los **subprogramas Impacto de la crisis en la salud y Pobreza energética y salud**, y en 2018 ha comenzado un nuevo subprograma sobre **Violencia de género**, que pretende profundizar en una línea de investigación que cuenta con un proyecto europeo competitivo y otros a nivel nacional, todos liderados por investigadoras del programa.

Diversos grupos del programa han publicado durante este año artículos sobre el impacto de la crisis en diferentes *outcomes* de salud, tales como mortalidad, salud reproductiva, consumo de drogas o salud percibida, así como numerosos artículos relacionados con otros ámbitos vinculados a los determinantes sociales, publicados en revistas internacionales de primer cuartil. Entre ellos, destaca una revisión sistemática publicada en el *British Medical Journal*.

Asimismo, miembros de diversos grupos del programa lideran *workpackages* de proyectos H2020 en marcha. Estos proyectos internacionales abordan diversos temas como la obesidad infantil, la exposición al humo ambiental del tabaco, la violencia de género o las

tecnologías de la salud aplicadas a la evaluación de intervenciones urbanas. También, en 2018 empezó la *Joint Action* sobre Equidad en Salud de la Comisión Europea, liderada por Giuseppe Costa (Italia) en la que también se participa desde uno de los grupos.

Desde los diversos grupos se lideran también proyectos financiados por el Instituto de Salud Carlos III, que incluyen temas relacionados con la violencia de género, el impacto en salud de las viviendas cooperativas, factores asociados al envejecimiento de la población en la supervivencia de la leucemia linfática aguda. En 2018 se han obtenido también otros proyectos en otras convocatorias competitivas como la del Plan Nacional sobre Drogas, o contrataciones de investigadores/as en convocatorias también competitivas como la Miguel Servet. También se participa desde el Programa en el Grupo Coordinado Traslacional (AECC): '*Genetic and metabolomics screening towards the precision medicine in cancer prevention*', que obtuvo financiación en 2018.

Se está participando también en el consorcio PACE (*Pregnancy And Childhood Epigenetics*), formado por investigadores del *National Institute of Environmental Health Science, USA* (NIEHS) y de otras instituciones a nivel mundial con objeto de estudiar el impacto de las exposiciones ambientales en etapas tempranas de la vida sobre la salud a lo largo de la vida, mediante el análisis de biomarcadores epigenéticos.

Finalmente, se ha obtenido una patente/licencia de cuestionario de seguridad del paciente (Ver <https://innovation.ox.ac.uk/outcome-measures/patient-reported-experiences-outcomes-safety-primary-care-preos-pc/>).

## Programa de Epidemiología y Prevención de Salud Ambiental y Laboral

Coordinadora:  
**Adonina Tardón García**

Durante el año 2018 en el **Proyecto INMA** hemos desarrollado investigación cooperativa entre 15 grupos del CIBERESP (26% de todos los grupos) de 7 comunidades autónomas, reflejándose en publicaciones conjuntas, en la obtención de

proyectos colaborativos, y en movilidad entre los investigadores de estos grupos. Además de tratarse de un proyecto multicéntrico que incluye 7 cohortes de nacimiento distribuidas en 6 comunidades, estamos explorando la inclusión de nuevas cohortes de nacimiento que se están iniciando en otras regiones (GENEIDA, NELA, BiSC, Gijón), siempre manteniendo un abordaje multidisciplinar. También hemos establecido contactos y colaboraciones con grupos CIBER de otras áreas temáticas, como CIBERES, CIBERSAM y CIBEROBN, estando totalmente abiertos a colaboraciones con los demás CIBER. Finalmente, el Proyecto INMA tiene una gran trayectoria de colaboración activa con numerosos grupos internacionales fortaleciendo la red

europea de cohortes de nacimiento a través de colaboraciones en publicaciones y proyectos conjuntos, destacando el papel principal que tiene en la consolidación de la red internacional de cohortes de nacimiento ([www.birthcohorts.net](http://www.birthcohorts.net); [www.lifecycle-project.eu](http://www.lifecycle-project.eu)). Siguiendo la política INMA de colaboraciones externas, tenemos en marcha más de 100 colaboraciones con grupos nacionales e internacionales. También hemos llevado a cabo 8 actividades de movilidad de investigadores entre grupos CIBERESP o con otros grupos nacionales o internacionales.

Desarrollamos líneas de investigación directamente enfocadas a los principales problemas de salud infantil que afectan a la población española como son la obesidad, el asma y la salud respiratoria, la nutrición, los efectos de la contaminación del aire, la exposición a compuestos químicos persistentes y no persistentes y la exposición a los campos electromagnéticos entre otros. En 2018 hemos desarrollado estas líneas de investigación a

través de 42 proyectos competitivos nacionales e internacionales en marcha (2 de los cuáles se pidieron desde el CIBERESP) concedidos a 25 investigadores, de los cuáles 10 de ellos desarrollan su carrera investigadora postdoctoral o de consolidación gracias a contratos competitivos conseguidos (Sara Borrell, Juan de la Cierva, Beatriu de Pinós, Miguel Servet tipo I y tipo II), 11 contratos predoctorales competitivos (PFIS, iPFIS, FPU, FI-Agaur, etc.), 37 tesis doctorales y 31 tesinas de máster que llevan a la publicación de artículos científicos de gran impacto en revistas nacionales e internacionales. En 2018 nos han concedido 7 proyectos de investigación nacionales y 3 internacionales (1 de los cuáles se pidió desde el CIBERESP), se han defendido 8 tesis doctorales, 23 tesinas de máster, nos han concedido 5 contratos predoctorales competitivos (iPFIS, FPU, Río Hortega, etc.), 3 contratos postdoctorales competitivos (Juan de la Cierva, Beatriu de Pinós, Gobierno Vasco), y 1 contratos para la consolidación de investigadores competitivos (Miguel Servet tipo II).

## Programa de Evaluación de Servicios de Salud

Coordinador:  
**Jordi Alonso Caballero**

### Subprograma “Estimación de la carga sanitaria y social de las enfermedades crónicas basada en la Muestra Continua de Vidas Laborales (MCVL)”

Un mercado laboral con empleo creciente se relaciona con un menor riesgo de días de baja por enfermedad a en hombres jóvenes (aOR: 0.21 [IC 95%: 0.04-0.96]). Se observa una asociación entre disminución salarial y riesgo de desarrollar trayectorias de baja laboral, tanto en mujeres como hombres jóvenes. Estos resultados sugieren que mercados de trabajo más estables reducir los de episodios de incapacidad temporal.

### Subprograma Medición de la Salud - BiblioPRO.

Continúa el proyecto de revisión sistemática

de la aplicación de los instrumentos PRO en España y las recomendaciones basadas en la evidencia. La plataforma ha aumentado el número de usuarios (16.108) proporcionando actualmente información y acceso a 2.026 cuestionarios. Dos nuevos desarrollos 2018 para la internacionalización de la plataforma: nueva web BiblioPRO-Europe y acceso en línea para la valoración de la herramienta EMPRO.

Entre las **actividades de los grupos** destaca el inicio del proyecto coordinado por Jordi Alonso “Código Riesgo Suicidio” analizando una cohorte de más de 10.000 casos para predicción de riesgo. Además, en una revisión sistemática de 148 estudios prospectivos confirman el patrón específico de efectos secundarios según tratamiento, y constatan que la braquiterapia y la vigilancia activa son alternativas a la prostatectomía radical según los resultados percibidos por los pacientes. El grupo de Fernando G<sup>a</sup>. Benavides utilizó los índices de Kuznets relativo y de Keppel, en 20 países latinoamericanos observando menor tasa de ocupación, mayor desempleo e informalidad en mujeres, jóvenes y personas de menor nivel de estudios para la mayoría de los países. También han estudiado la mortalidad general entre los 15 y 60 años y la incidencia de lesiones por accidentes de trabajo. El grupo de Victoria Serra colabora en proyectos internacionales como *Act on Scale* y *ICTUSnet*, con una notable producción

científica y de guías de práctica clínica e informes, incluyendo el plan de evaluación de impacto de *Act on Dementia*. Destaca el artículo "Identificación y priorización de prácticas clínicas de poco valor: los profesionales de atención primaria deciden" Atención Primaria. El grupo de Antonio Serrano ha estimado la efectividad de una intervención no farmacológica respecto a los antidepresivos en el abordaje de la depresión en Atención Primaria, los efectos del copago

## Programa de Epidemiología Clínica

Coordinador:  
**José Ignacio Pijoán Zubizarreta**

Durante el año 2018 se ha realizado la primera publicación cooperativa del proyecto FIS PI15/00886 "Estudio de adecuación de la terapia hormonal intermitente en pacientes con cáncer de próstata": Bonfill X. *Intermittent androgen deprivation therapy: recommendations to improve the management of patients with prostate cancer following the GRADE approach*. Cancer Manag Res. 2018; 10: 2357–2367. Se presenta una revisión sistemática de las evidencias científicas y se establecen, siguiendo la metodología GRADE, recomendaciones de uso de la terapia antiandrogénica intermitente en esta patología que servirán para evaluar el uso actual en los centros y CCAA participantes.

Se ha publicado también un artículo cooperativo, de difusión de una herramienta web metodológica para una estimación eficiente del tamaño muestral en ensayos clínicos que utilizan variables compuestas como variables de resultado: Marsal JR Bin-CE: *A comprehensive web application to decide upon the best set of outcomes to be combined in a binary composite endpoint*. PLoS One. 2018; 13(12): e0209000. Published online 2018 Dec 13. doi: 10.1371/journal.pone.0209000.

Conmemoramos el XXV aniversario de la creación de la Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal con una jornada científica, con más de 100 inscritos de distintos programas CIBERESP y áreas CIBER y otros grupos y redes de investigación. El eje temático fue la investigación clínica y contó con

farmacéutico en la no iniciación de fármacos prescritos en Atención Primaria. Además, han participado en el diagnóstico territorial en Salud Mental de 5 territorios de Cataluña. Se realizó la *XII edición del Curso de Evaluación Económica y Política Sociosanitaria* en Barcelona, junto con la Universidad Loyola Andalucía, el *King's College of London* y la *London School of Economics and Political Science*.

la presencia de reputados ponentes nacionales y la presencia del profesor Stuart Pocock, de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*.

En el área de acciones de transferencia, continúa la expansión de la estrategia **MAPAC**, con la creación de nuevas comisiones: Comisión conjunta de las Organizaciones Sanitarias de los Hospitales de Cruces y San Eloy en Bizkaia, con la elaboración del primer informe de transferencia de recomendaciones sobre el uso de los SYSADOAs en artrosis. Dicha Comisión está presidida por un investigador del programa. También se ha creado una Comisión MAPAC corporativa de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud y se están creando comisiones similares en todas las organizaciones de Osakidetza, para trabajar en red. El programa también participó en la mesa de transferencia organizada dentro de la Jornada Científica CIBERESP con la ponencia "Qué es transferencia en Epidemiología y Salud Pública". Visión de un epidemiólogo de a pie.

Las comisiones existentes dentro del Programa de Epidemiología Clínica han producido más de diez informes de transferencia que se están aplicando a los protocolos asistenciales de sus centros. Se ha creado una plataforma digital (GRAMA) para soportar el trabajo conjunto de estas comisiones y otras similares que se están creando en varias CCAA. Esta plataforma permite utilizar una metodología común, desarrollada por varios grupos del Programa y facilita la compartición de recursos y de informes de adecuación y transferencia del conocimiento.

Finalmente, destacamos el ERC grant de casi millón y medio de euros conseguido por Lucy A. Parker (IP Blanca Lumbreras) para investigar sobre la transferencia y adaptación de guías producidas en entornos de países económicamente ricos a entornos de menor grado de desarrollo, en el ámbito de la diabetes mellitus.

# Programa de Formación

Coordinadora: *Beatriz Pérez Gómez*

En este año el Programa de Formación ha mantenido sus dos líneas de acción básicas: movilidad y perfeccionamiento.

En 2018 se han mantenido las modalidades de **ayudas de movilidad** creadas en para impulsar la colaboración de los investigadores del CIBERESP entre sí y con otros grupos. Estas ayudas tienen carácter intramural, es decir, están dirigidas exclusivamente a personal contratado o adscrito a CIBERESP. **A nivel nacional**, se han ofertado un total de 12 ayudas para estancias breves entre grupos de CIBERESP. También se ha potenciado la **movilidad internacional**, a través de las ayudas de 3 meses que CIBERESP convoca tradicionalmente para permitir a sus estudiantes de doctorado, que incluyen tanto a personal contratado, como adscrito y colaborador, que obtengan la mención internacional, concediendo 4 ayudas en esta anualidad.

Las **ayudas de perfeccionamiento**, de carácter extramural, están abiertas a investigadores de fuera de CIBERESP, y pretenden promover la investigación de calidad en Salud Pública. Son, además, una buena herramienta para potenciar la colaboración con otras áreas CIBER. En 2018 se ha ampliado el acuerdo existente con CIBEROBN a CIBERONC y CIBERCV, para colaborar en el **Encuentro para la Excelencia de la Investigación en Salud Pública** que tradicionalmente organiza CIBERESP en la Escuela de Verano de Salud Pública en el Lazareto de Maó de Menorca. Este encuentro

está destinado a facilitar a los jóvenes científicos de CIBER en formación la oportunidad de debatir directamente e intercambiar ideas sobre sus proyectos de tesis doctoral en un entorno informal con científicos acreditados en Epidemiología y Salud Pública. A través de este acuerdo, del total de 11 ayudas ofertadas en la convocatoria de 2018, 8 fueron financiadas por CIBERESP, mientras que las áreas de Obesidad y Fisiopatología de la Nutrición (CIBEROBN), Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) y Cáncer (CIBERONC) han financiado cada una de ellas una beca de asistencia específicamente dirigida a doctorandos de su campo. De nuevo la colaboración ha sido muy positiva, por lo que esperamos que el acuerdo se mantenga en 2019.

Por otro lado, CIBERESP continúa también financiando 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. En su formato actual, este galardón incluye un diploma y cubre el coste de la inscripción del premiado en la reunión del año siguiente. Desde el Programa de Formación, además, se continúa promoviendo que las actividades formativas o científicas que se realicen establezcan condiciones especiales, más favorables, para los miembros de CIBERESP

## Plataformas

### *BIBLIOPRO*

BiblioPRO es un repositorio virtual de Resultados Percibidos por los Pacientes (PROs). Su misión es promover la medición de los PROs a través de la

realización de: información detallada, resultado de revisiones sistemáticas de literatura; evaluaciones científicas y formación especializada.

El Comité Científico BiblioPRO incluye 18 investigadores de 14 instituciones diferentes (incluyendo investigadores CIBERESP, CIBERNED, CIBERSAM y REDISSEC).

## Repositorio:

Usuarios registrados: 2.962 nuevos usuarios (16.108 usuarios acumulados: 23% de incremento respecto a los acumulados hasta 2017).

Visitas mensuales: media de 9.000 visitas mensuales, manteniendo >100.000 las visitas anuales.

Sublicencias: 542 licencias otorgadas, similar al 2017.

Nuevos instrumentos: 331 nuevos instrumentos incluidos en el repositorio (2.026 instrumentos acumulados: 20% de incremento respecto al acumulado hasta 2017).

Revisión sistemática:

- publicaciones 2016 - revisión por pares de 2.400 títulos y 942 resúmenes, extracción de datos de 738 artículos.
- publicaciones 2017 - de 4.695 artículos identificados, se han revisado 1.909 títulos y resúmenes.

## BiblioPRO Europe:

Desarrollo de la nueva web europea de BiblioPRO que permitirá la distribución de PROs a nivel internacional.

Firmada una extensión del acuerdo con OPTUM que permite la gestión de licencias de los *SF Health Surveys* y otros instrumentos y servicios de esta compañía en Europa.

Otros acuerdos de distribución internacional en desarrollo:

- Test de adhesión a los inhaladores (Chiesi, SEPAR), 13 idiomas
- Angioedema Hereditario-QoL para adultos (FIBHULP-IdiPAZ): 19 idiomas.

## Investigación:

Proyectos de investigación competitiva:

- “Aplicación de los instrumentos PRO en España: revisión sistemática y recomendaciones basadas en la evidencia”, IP Olatz Garin y equipo con investigadores CIBERESP y Comité Científico BiblioPRO (PI16/00130-ISCIII/FEDER), 2017-2019.

- “Efectividad del tratamiento de las lesiones masivas del manguito rotador del hombro evaluada con resultados relevantes para el paciente: estudio de metodología mixta”. co-IPs: Montserrat Ferrer y Carles Torrents, otros investigadores del equipo BiblioPRO (PI18/00152-ISCIII/FEDER), 2019-2021.
- Colaboración en el proyecto BIBLIOINDICA para diseñar una biblioteca de indicadores sanitarios. Iniciativa conjunta CIBERESP y REDISSEC.

## Plataforma EMPRO:

- Desarrollada nueva plataforma online de la herramienta EMPRO que mide las características métricas de los PROs. Permite la evaluación independiente por expertos de los instrumentos PROs, el consenso y el cálculo de puntuaciones. La gestión de la nueva plataforma será central mediante la versión administrador (IMIM). Los investigadores interesados recibirán preparada la versión para usuarios.
- Presentada en los dos congresos internacionales más importantes de PROs.

## Publicaciones:

- ZAROR C, MARTÍNEZ-ZAPATA MJ, ET AL. *Impact of traumatic dental injuries on quality of life in preschoolers and schoolchildren: A systematic review and meta-analysis. Community Dent Oral* 2018; 46(1): 88-101.
- VROTSOU K\*, ÁVILA M, ET AL. *Constant-Murley Score: systematic review and standardized evaluation in different shoulder pathologies. Qual Life Res* 2018; 7(9): 2217-26.
- HERNÁNDEZ G, GARIN O, ET AL. *Validity of the EQ-5D new 5-level version and reference norms for the Spanish population. Qual Life Res* 2018; 27(9): 2337-48.
- MARTÍ-PASTOR M, PONT A, ET AL. *Head-to-head comparison between the EQ-5D-5L and the EQ-5D-3L in general population health surveys. Population Health Metrics* 2018, 16(1): 14.

# Producción Científica

## Publicaciones

### Nº de publicaciones en 2018

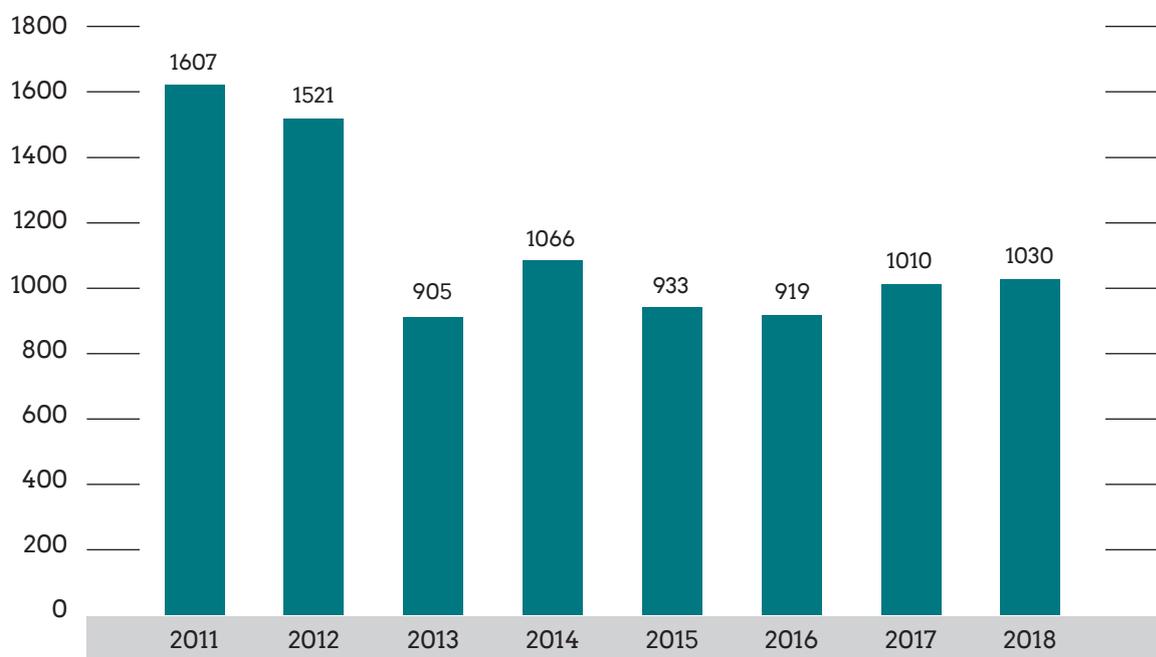
TOTALES	1030
Q1	594
D1	301

### Colaboraciones

CIBERESP	299
CIBER*	208

\*Entre varias áreas temáticas

### Evolución publicaciones



## 10 publicaciones más relevantes del CIBERESP durante 2018 según factor de impacto

En 2018, se ha colaborado en 17 artículos publicados en revistas con un índice de impacto >20. Entre las publicaciones, las 10 más relevantes según factor de impacto son:

FI	Publicación
79,2580	BANEGAS J.R., RUILOPE L.M., DE LA SIERRA A., VINYOLES E., GOROSTIDI M., DE LA CRUZ J.J. ET AL. <i>Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. New England Journal of Medicine.</i> 2018;378(16):1509-1520.
13,9260	SANTOS C., SANZ-PAMPLONA R., SALAZAR R. <i>RET-fusions: A novel paradigm in colorectal cancer. Annals of Oncology.</i> 2018;29(6):1340-1343.
13,3970	LACLAUSTRA M., LOPEZ-GARCIA E., CIVEIRA F., GARCIA-ESQUINAS E., GRACIANI A., GUALLAR-CASTILLON P ET AL. <i>LDL Cholesterol Rises With BMI Only in Lean Individuals: Cross-sectional U.S. and Spanish Representative Data. Diabetes care.</i> 2018;41(10):-.
12,2420	HAVET A., ZERIMECH F., SANCHEZ M., SIROUX V., LE MOUAL N., BRUNEKREEF B. ET AL. <i>Outdoor air pollution, exhaled 8-isoprostane and current asthma in adults: The EGEA study. European Respiratory Journal.</i> 2018;51(4).
11,9820	GUXENS M., LUBCZYNSKA M.J., MUETZEL R.L., DALMAU-BUENO A., JADDOE V.W.V., HOEK G. ET AL. <i>Air Pollution Exposure During Fetal Life, Brain Morphology, and Cognitive Function in School-Age Children. Biological Psychiatry.</i> 2018;84(4):295-303.
11,7760	SAN MILLAN A. <i>Evolution of Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance in the Clinical Context. Trends in Microbiology.</i> 2018;26(12):978-985.
11,6130	CORPAS R., GRIÑÁN-FERRÉ C., PALOMERA-ÁVALOS V., PORQUET D., GARCÍA DE FRUTOS P., FRANCISCATO COZZOLINO SM ET AL. <i>Melatonin induces mechanisms of brain resilience against neurodegeneration. Journal of pineal research.</i> 2018.
9,6550	LYTRAS T., KOGEVINAS M., KROMHOUT H., CARSIN AE, ANTÓ JM, BENTOUHAMI H ET AL. <i>Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. Thorax.</i> 2018;73(11).
9,0900	SOLANS M, CASTELLÓ A, BENAVENTE Y, MARCOS-GRAGERA R, AMIANO P, GRACIA-LAVEDAN E ET AL. <i>Adherence to the Western, Prudent, and Mediterranean dietary patterns and chronic lymphocytic leukemia in the MCC-Spain study. Haematologica.</i> 2018.
8,3600	BASAGANA X., PEDERSEN M., BARRERA-GOMEZ J., GEHRING U., GIORGIS-ALLEMAND L., HOEK G. ET AL. <i>Analysis of multicentre epidemiological studies: Contrasting fixed or random effects modelling and meta-analysis. International Journal of Epidemiology.</i> 2018;47(4):1343-1354.

## Grupos CIBERESP. Publicaciones

Jefe de Grupo	Total	Q1	D1	Institución. Centro	Provincia
 Alemany Vilches, M <sup>a</sup> Eulalia	33	22	11	Instituto Catalán de Oncología	Barcelona
 Alonso Caballero, Jordi	36	27	11	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
 Bolumar Montrull, Francisco	34	24	7	Universidad de Alcalá - Facultad de Medicina	Madrid
 Bonfill Cosp, Xavier	34	14	7	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Total</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución. Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Borrell Thio, Carme	49	18	5	Agencia de Salud Pública de Barcelona	Barcelona
 Bueno Cavanillas, Aurora	39	23	6	Universidad de Granada - Facultad de Medicina	Granada
 Calderón Sandubete, Enrique José	17	11	4	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla - Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
 Casabona Barbara, Jordi	23	9	4	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol - Centro de estudios epidemiológicos sobre las infecciones de transmisión sexual y sida de Cataluña	Barcelona
 Castilla Catalán, Jesús	84	66	27	Instituto de Salud Pública de Navarra	Navarra
 Chirlaque López, María Dolores	68	57	24	Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS) - Dirección General de Salud Pública	Murcia
 Daponte Codina, Antonio	10	1	1	Escuela Andaluza de Salud Pública	Granada
 Delgado Rodríguez, Miguel	54	35	13	Universidad de Jaén - Facultad de Ciencias de la Salud	Jaén
 Domínguez García, Ángela	28	15	8	Universidad de Barcelona - Facultad de Medicina	Barcelona
 Echevarría Mayo, Juan Emilio	6	3	2	Instituto de Salud Carlos III - Centro Nacional de Epidemiología	Madrid
 Emparanza Knörr, José Ignacio	6	4	1	Asociación Instituto Biodonostia - Hospital Donostia	Guipúzcoa
 Ferreira González, Ignacio	10	3	2	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR) - Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
 Figueiras Guzmán, Adolfo	33	11	4	Universidad de Santiago de Compostela - Facultad de Medicina	A Coruña
 Figuerola Borrás, Jordi	24	14	11	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Estación Biológica de Doñana	Sevilla
 Fuente Hoz, Luis de la	16	9	2	Instituto de Salud Carlos III - Centro Nacional de Epidemiología	Madrid
 Galán Montemayor, Juan Carlos	22	12	8	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Ramón y Cajal	Madrid
 García Benavides, Fernando	19	1	1	Universidad Pompeu Fabra - Centro de Investigación en Salud Laboral	Barcelona
 Gómez de la Cámara, Agustín	22	12	9	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Universitario 12 de Octubre	Madrid
 Ibarluzea Maurologoitia, Jesús	76	63	30	Asociación Instituto Biodonostia - Subdirección de Salud Pública de Guipuzkoa	Guipúzcoa
 Iñiguez Hernández, Carmen	34	21	14	Fundación para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO)	Valencia
 Kogevinas, Emmanouil	123	97	66	Fundación Privada Instituto de Salud Global Barcelona (ISGlobal) - Campus Mar	Barcelona
 Larrauri Cámara, Amparo	17	12	9	Instituto de Salud Carlos III - Centro Nacional de Epidemiología	Madrid
 López Medina, María José	20	7	4	Agencia de Salud Pública de Barcelona	Barcelona

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Total</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución. Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Lumbreras Lacarra, Blanca	12	5	3	Universidad Miguel Hernández	Alicante
 Marcos Dauder, Ricard	12	5	4	Universidad Autónoma de Barcelona	Barcelona
 Martí Puig, Eulalia	3	3	1	Universidad de Barcelona	Barcelona
 Menéndez Santos, Clara	22	15	3	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
 Morales Suárez-Varela, María Manuela	27	12	4	Universidad de Valencia - Facultad de Medicina	Valencia
 Moreno Aguado, Víctor	31	26	9	Instituto Catalán de Oncología	Barcelona
 Moya Simarro, Andrés	40	25	11	Universidad de Valencia - Facultad de Medicina	Valencia
 Muñoz Almagro, María Carmen	22	7	2	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu - Hospital Sant Joan de Deu	Barcelona
 Olea Serrano, Nicolás	17	12	7	Fundación para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental (FIBAO) - Hospital Clínic San Cecilio	Granada
 Pollán Santamaría, Marina	47	35	10	Instituto de Salud Carlos III - Centro Nacional de Epidemiología	Madrid
 Porta Serra, Miquel	17	12	8	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
 Rius Gibert, Cristina	31	16	7	Agencia de Salud Pública de Barcelona	Barcelona
 Rodríguez Artalejo, Fernando	9	5	1	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
 Rodríguez Farre, Eduard	46	33	17	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona	Barcelona
 Ruiz Pérez, Isabel	24	8	1	Escuela Andaluza de Salud Pública	Granada
 Sáez Zafra, Marc	24	17	3	Universidad de Girona	Girona
 Sánchez Pérez, María José	51	38	11	Escuela Andaluza de Salud Pública	Granada
 Schröder, Helmut	22	10	5	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
 Serra Sutton, Victoria	14	8	2	Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)	Barcelona
 Serrano Blanco, Antonio	17	10	3	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu - Parc Sanitari Sant Joan de Deu	Barcelona
 Sunyer Deu, Jordi	110	83	60	Fundación Privada Instituto de Salud Global Barcelona (ISGlobal) - Campus Mar	Barcelona
 Tardón García, Adonina	60	40	18	Universidad de Oviedo - Facultad de Medicina	Asturias
 Zamora Romero, Javier	26	13	9	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Ramón y Cajal	Madrid

### **Grupo Asociado CIBERESP:**

Julia del Amo Valero, Instituto de Salud Carlos III - Centro Nacional de Epidemiología (Madrid)



# Fragilidad y Envejecimiento Saludable





# Presentación del director científico

*Leocadio Rodríguez-Mañas*

A lo largo de 2018 hemos consolidado nuestra estructura, completando la composición de los órganos de gobierno y de asesores, y nuestra organización. El CIBERFES ha participado en una convocatoria conjunta con CIBERES y se está trabajando en colaboraciones con otras dos áreas más (CIBEROBN y CIBER-BBN). Se han consolidado colaboraciones con grupos punteros (Johns Hopkins, Universidad de Toulouse, INGER de Mexico, King's College, Aston University, Harvard University, entre otros) y otras redes cooperativas, como es el caso de la *Canadian Frailty Network*, y se sigue colaborando con la OMS, con su programa de envejecimiento y con su programa de rehabilitación.

De igual manera, se han seguido firmando contratos de investigación con la industria (Abbott), y se han consolidado actividades industriales surgidas de grupos del CIBERFES (GREMPAL, Universidad de Murcia, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba).

Entre los resultados, cabe destacar que se han establecido aspectos genéticos, epigenéticos, ómicos y nutricionales y se ha evaluado el papel de biomarcadores de imagen y electroencefalográficos y de células madre en la fragilidad y en el propio proceso de envejecimiento, con especial énfasis en el funcionamiento mitocondrial, y se han desarrollado modelos animales de fragilidad. Asimismo, se han logrado hallazgos en sarcopenia, osteoporosis, nutrición, demencia o la actividad física; se han desarrollado estudios clínicos observacionales y de intervención en

esas mismas entidades, así como en patología cardiaca, endocrina (diabetes), fractura de cadera o sobre la propia función. Es importante señalar el estudio de intervención publicado en JAMA donde por primera vez se demuestra el beneficio de un programa corto de ejercicio en pacientes muy ancianos ingresados por patología aguda. Subrayar también que se ha evaluado datos de cohortes clínicas y poblacionales que superan las 50.000 muestras.

El CIBERFES ha participado, y liderado, en convocatorias europeas dentro de varios programas, en especial H2020, EIT-Health y DG-SANTE. Cabe destacar la concesión del proyecto DIABFRAIL-LATAM, dotado con 4 millones de euros, coordinado por CIBERFES y donde participan 4 grupos de nuestro CIBER. Y hemos vuelto a presentar un proyecto cooperativo con la idea de establecer una cohorte clínica entre los grupos de CIBERFES orientada al conocimiento del impacto de la fragilidad en medios clínicos, sus moduladores y las potenciales intervenciones. Finalmente, se sigue trabajando en el establecimiento de relaciones institucionales con organismos de investigación y de política sanitaria internacionales.

Dentro del Programa de Formación, en 2018 se elaboró el borrador del Programa de Formación Continuada en Geriatria y Gerontología y participamos en la organización del Symposium sobre "Geroscience", co-organizado por el *National Institute of Ageing (NIA-NIH)*, que se celebrará en Madrid el próximo mes de septiembre de 2019.

# Programas Científicos

## *Mecanismos Básicos, Clínicos y Ambientales Asociados al Desarrollo de la Fragilidad. Impacto en los Sistemas Asistenciales.*

Coordinador:  
**José Viña Ribes**

### *Estudio de los mecanismos del desarrollo de la fragilidad.*

El estudio de estos mecanismos se ha centrado en este año en el análisis del vínculo mitocondria-envejecimiento saludable en modelos de ratón con distintas variantes genéticas de DNA mitocondrial (Dres. Enriquez y Bolaños).

Se está investigando para comprender determinantes de envejecimiento no saludable (Dr. García).

Igualmente, se ha publicado por el grupo del Dr. Viña, la teoría de los radicales libres de la fragilidad con datos tanto de humanos (Dres. Viña, García y Rodríguez Mañas), como de ratones (Dr. Viña), con colaboraciones externas (Dra. de la Fuente y Dr. Walston).

Se ha elaborado un volumen en *Frontiers in Neuroscience* sobre modelos experimentales para el estudio del envejecimiento cerebral (Dr. García-Segura en colaboración con CIBERER y CIBEROBN).

Se buscan signos precoces de sarcopenia, estudiando la alteración mitocondrial por cronodisrupción de los genes reloj en músculo en varios modelos de ratón (Dr. Acuña).

El abordaje del estudio de la relación entre células madre y fragilidad, así como sus moduladores, se está abordando mediante la eliminación del gen Sox2 en ratón (Dr. Matheu).

### *Estudio de los mecanismos por los cuales las intervenciones pueden retrasar la aparición de fragilidad.*

Entre otros programas, se ha participado (Dra. Andres Lacueva) en Proyecto EU del EITHealth, INNOVATION BY DESIGN, COOK2Health "Providing Personalized digital eating solution to motivate healthy dietary habits and prevent chronic disease". Y el mismo grupo ha creado un software (MySQL) que permite insertar la información nutricional de los cuestionarios de alimentos para estimar los nutrientes y compuestos bioactivos, mediante desarrollo de tablas de composición de alimentos, complementarias a las de USDA y Phenol Explorer.

Dentro de la original cohorte EXERNET, se ha evaluado cerca de 1000 personas. Esta cohorte es valiosa porque sirvió para determinar los valores normativos en población española de condición física, composición corporal e intervención mejorando estilos de vida (Dr. Ara).

En el laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia, se ha desarrollado la plataforma de análisis on-line Kronowizard, que se utilizará para detectar de fragilidad circadiana en los varios proyectos concedidos en 2018 (Dr. Madrid, colaboración con Drs. Izquierdo, Viña y Rodríguez-Mañas).

Se ha llevado a cabo un relevante ensayo clínico para evaluar los efectos de una intervención innovadora de ejercicio multicomponente en el estado funcional de pacientes mayores que sufren hospitalización aguda, publicado en JAMA (Dr. Izquierdo).

Igualmente, se ha encontrado que el ejercicio retrasa los signos de fragilidad en modelos de ratones sedentarios y ancianos (Dr. Viña). Asimismo, los estudios FRAILCLINIC y MIDFRAIL (Dr. Rodríguez-Mañas) han arrojado datos relevantes sobre intervenciones en ancianos con diabetes frágiles y prefrágiles. Se ha identificado la asociación entre osteoporosis y miRNA óseos, así como elaborado una Guía de Práctica Clínica (Dr. Muñoz Torres-otros grupos CIBER).

## *Abordaje de la Fragilidad. Detección, Cribado, Diagnóstico y Tratamiento. Modelos Asistenciales.*

Coordinador:  
**Adolfo Díez Pérez**

### *Estudios de Cohorte.*

El estudio Toledo ha desarrollado nuevas herramientas fragilidad e intervenciones basadas en ejercicio físico y ha expandido su análisis de muestras biológicas. El estudio FRADEA (Albacete) ha desarrollado una herramienta de precisión para el test de marcha, patentada y validada y ha publicado la confirmación de que la fragilidad antecediendo a la discapacidad, presentando una nueva herramienta de valoración del continuum funcional que integra fragilidad y discapacidad para predecir mortalidad. La cohorte de Donostia en AP trabaja en estudios de biomarcadores y estudios traslacionales. Se ha completado la elaboración del proyecto de una cohorte clínica prospectiva multicéntrica que analice trayectorias de la fragilidad y factores de su progresión, utilizando una escala de fragilidad CIBERFES, vertebrando los grupos clínicos en un proyecto central y creando un biobanco para trabajos básicos/ traslacionales.

### *Estudios clínicos.*

El Hospital Gregorio Marañón (IP Jose A. Serra Rexach) trabaja en Cardiología Geriátrica en insuficiencia cardíaca y síndrome coronario y en discapacidad por hospitalización (prevención y rehabilitación con ejercicio y dietética). Los

## *Análisis generales de datos mediante la ayuda de tecnologías aplicadas a la salud.*

Estamos realizando un análisis de más de 35.000 datos del proyecto europeo FRAILOMICS liderado por el Dr. Rodríguez-Mañas. Los primeros resultados de este análisis estarán disponibles en 2019 y con mayor detalle en 2020.

grupos que lideran Manuel Muñoz Torres en Granada y Jose M. Quesada Gómez en Córdoba, investigan en fragilidad general-ósea, dolor, biomarcadores, caídas (colaboración con INVESTEN IP Teresa Moreno), disfagia, (col. CIBEREHD) y salud circadiana (col. Juan A. Madrid, Murcia). El grupo de Nutrición de Barcelona (IP M. Cristina Andrés Lacueva) continúa con estudios de impacto e intervención en nutrición y metabólica. En marcadores cronobiológicos, los grupos de Juan A. Madrid, Teresa Moreno (ISCIII) y Francisco José García (Toledo) han descrito un nuevo algoritmo que identifica grado de envejecimiento a partir del análisis circadiano humano. Asimismo, los grupos liderados por Teresa Moreno y Juan A. Madrid, junto a grupos externos y gracias a financiación europea, están desarrollando un estudio de modelo predictivo modulador de envejecimiento con financiación europea. El grupo que lidera Jose A. Serra Rexach estudia el riesgo de mortalidad en una cohorte de nonagenarios con fractura de cadera. También se han efectuado ensayos de intervención farmacológica y no farmacológica en MIDFRAIL, FACET, SPRINTT, ejercicio en hospitalizados, o con Bimagrumab. El grupo del IMIM (IP Adolfo Díez Pérez) participa en estudios de diagnóstico e intervención en fragilidad ósea.

### *Estudios traslacionales.*

El grupo liderado por Adolfo Díez Pérez en el IMIM, en colaboración con GREMPAL (IP Daniel Prieto-Alhambra), el grupo de Córdoba que lidera Jose M. Quesada Gómez y otros grupos del CIBERER, trabaja en genómica y epigenética de fragilidad ósea y ha descubierto una nueva variante genética en complicaciones de tratamientos óseos. También trabaja en biomecánica y biomateriales. El grupo de Jose M. Quesada Gómez trabaja en fenoles y células estromales mesenquimales y en medicina regenerativa para el tratamiento de úlceras cutáneas.

## Estudios "Big Data".

El grupo GREMPAL, liderado por el IP Daniel Prieto-Alhambra, estudia trayectorias y perfiles clínicos de fragilidad, en una escala predictiva de fracturas osteoporóticas y en un registro de fracturas nacional (más de 30 centros, colaboración con IMIM - IP Adolfo Díez Pérez). El grupo que lidera Jose A. Serra Rexach en el Hospital Gregorio Marañón está analizando datos del CMBD nacionales para estudiar la variabilidad en España de incidencia de fractura de cadera.

## Diseminación.

Diversos grupos CIBERFES han participado en guías clínicas nacionales e internacionales sobre de fragilidad o aspectos concretos de la misma. Se ha celebrado la primera reunión intra-CIBERFES de un grupo transversal de investigación en cuidados. Dos miembros de CIBERFES han formado parte de la comisión de expertos sobre el cambio. Se participa en la organización de reuniones y congresos nacionales e internacionales en distintas áreas de la fragilidad y envejecimiento.

Todos estos elementos vienen reflejados en numerosas publicaciones de impacto, muchas de ellas colaborativas.

# Programa de Formación

Coordinador: *Pedro Abizanda Soler*

CIBERFES es una oportunidad única no solo de colaboración entre grupos con un objetivo común desde disciplinas diferentes como es la Fragilidad y el Envejecimiento Saludable, sino de mejora en la calidad de la producción científica de los grupos mediante la interacción. El programa formativo facilita estos dos objetivos, además de ser una plataforma de valor añadido para la visualización de los logros científicos.

El Programa Formativo debe fomentar la calidad de la investigación y la colaboración entre grupos CIBERFES y con grupos de otras áreas del CIBER, pero debe ser también un atractivo para que otras plataformas de investigación española, europea o del ámbito privado se impliquen en la consecución del objetivo final del programa.

CIBERFES actúa en un campo transversal, que afecta a numerosos ámbitos y en el que están involucrados múltiples profesionales, investigadores básicos y clínicos fundamentalmente, pero también investigadores de la epidemiología, de la economía de la salud, de los cuidados de enfermería, de aspectos psicosociales o del ejercicio entre otros. Además, trabaja en un estado de salud relativamente novedoso. Por ello, la formación en este campo debe involucrar diferentes profesionales y aportar

soluciones innovadoras para hacer visible la relevancia de la investigación en envejecimiento saludable y fragilidad en un mundo gerontóforo.

En 2018 nos planteamos las siguientes prioridades y actuaciones:

Hemos establecido un sistema de **convocatoria abierta de ayudas para la movilidad** a investigadores CIBERFES para financiar o cofinanciar estancias nacionales o internacionales, preferentemente dentro del área. Tendrán prioridad las solicitudes de estancias en grupos CIBERFES que estén desarrollando un proyecto (financiado o intramural) con el grupo CIBERFES de origen del solicitante. Esto permitirá no solo fomentar la colaboración entre grupos CIBERFES, sino la adquisición de conocimientos y habilidades en campos diferentes a los que trabajan habitualmente los investigadores jóvenes.

Es una prioridad que los diferentes grupos del CIBERFES conozcan la investigación que se realiza en cada uno de ellos para establecer sinergias y realizar formación continuada a sus investigadores. Para ello se han realizado diferentes **encuentros con carácter formativo y divulgativo**, como por ejemplo la Reunión de

grupos CIBERFES en CaixaForum Barcelona el día 13 de abril 2018. CIBERFES colaboró en el 'III Congreso Nacional de Jóvenes Investigadores en Biomedicina: V Congreso de Biomedicina Predocs Valencia', que se celebró en esta ciudad en noviembre de 2018. Participó en los foros realizando diseminación de la necesidad de investigar en Envejecimiento y Fragilidad a los jóvenes investigadores. En las Jornadas Anuales del CIBER-BBN, celebradas en Valladolid los días 12 y 13 de noviembre 2018, CIBERFES participó con un foro clínico sobre Fragilidad y Envejecimiento Saludable.

CIBERFES ha participado activamente con varias exposiciones en el 'INJOY Summer School EIT-HEALTH' celebrado del 25 junio al 4 julio de 2018 en la Universidad de Barcelona, un programa de 10 días de trabajo destinado a 30 profesionales de todo el mundo interesados en desarrollar nuevas soluciones de negocio para empoderar a los ciudadanos a modificar sus conductas alimentarias y conseguir un envejecimiento saludable. La investigación y la innovación en Envejecimiento y Fragilidad son pilares básicos del desarrollo traslacional en este ámbito.

Por último, CIBERFES ha participado en otros foros formativos extramuros como el '52nd ESCI Annual Scientific Meeting (ASM)' celebrado del 30 de mayo a 1 de junio de 2018, en el que Cristina Andrés Lacueva y Xavier Nogués Solán

de CIBERFES participaron en el Workshop 'Precision nutrition' el 1 de junio, y en la 'Reunión Advantage Joint Action' el 19 junio de 2018 en Valencia, con la presentación en España de los informes *ADVANTAGE Joint Action* sobre fragilidad y el debate sobre la manera más adecuada para afrontar la fragilidad, en el que participaron José Viña Ribes, Pedro Abizanda Soler, Francisco José García García y Leocadio Rodríguez Mañas.

En 2018 comenzó a diseñarse el *Programa acreditado de Formación Continuada en Fragilidad y Envejecimiento Saludable* dirigido por los Profesores José Viña, Leocadio Rodríguez Mañas y Pedro Abizanda, patrocinado por CIBERFES y la Universidad de Valencia. El programa busca interrelacionar la investigación básica con la aplicación práctica asistencial y está orientado preferentemente a los profesionales médicos de Medicina Familiar y Comunitaria, pero también a los médicos de otras especialidades, y en general, a los profesionales de la salud, que dediquen su actividad a la atención de las personas mayores. Se pretende proporcionar herramientas y conocimientos de Biogerontología básica y Geriatria clínica, para poder realizar una valoración del paciente mayor, promocionando así el envejecimiento saludable y retrasando la aparición de la fragilidad y su transición a la dependencia.

# Producción Científica

## Publicaciones

### Nº de publicaciones en 2018

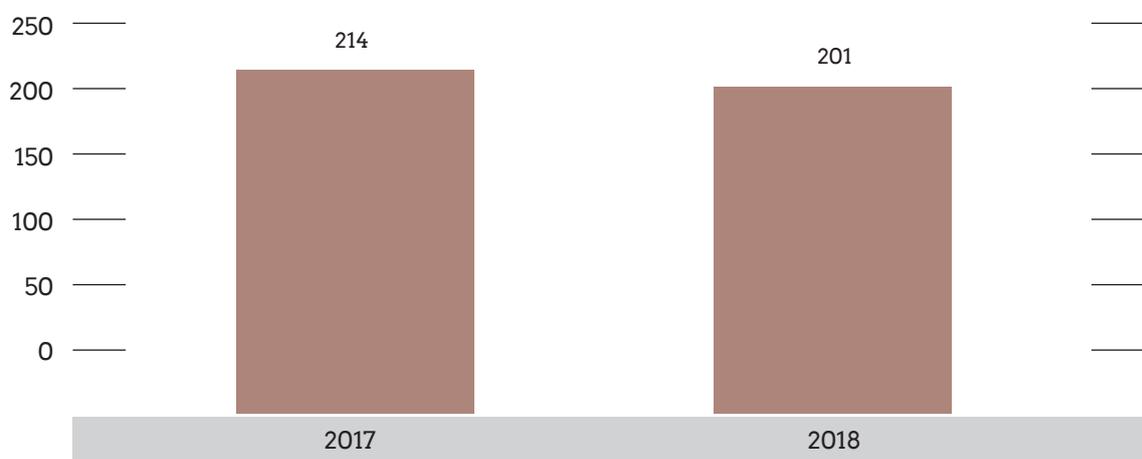
TOTALES	201
Q1	109
D1	44

### Colaboraciones

CIBERFES	34
CIBER*	65

\*Entre varias áreas temáticas

### Evolución publicaciones



### 10 publicaciones más relevantes del CIBERFES durante 2018 según factor de impacto

FI	Publicación
79,2580	MARTÍNEZ-VELILLA N, CASAS-HERRERO A, ZAMBOM-FERRARESI F, LÓPEZ SÁEZ DE ASTEASU M, LUCIA A, GALBETE A ET AL. <i>Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine.</i> 2018.

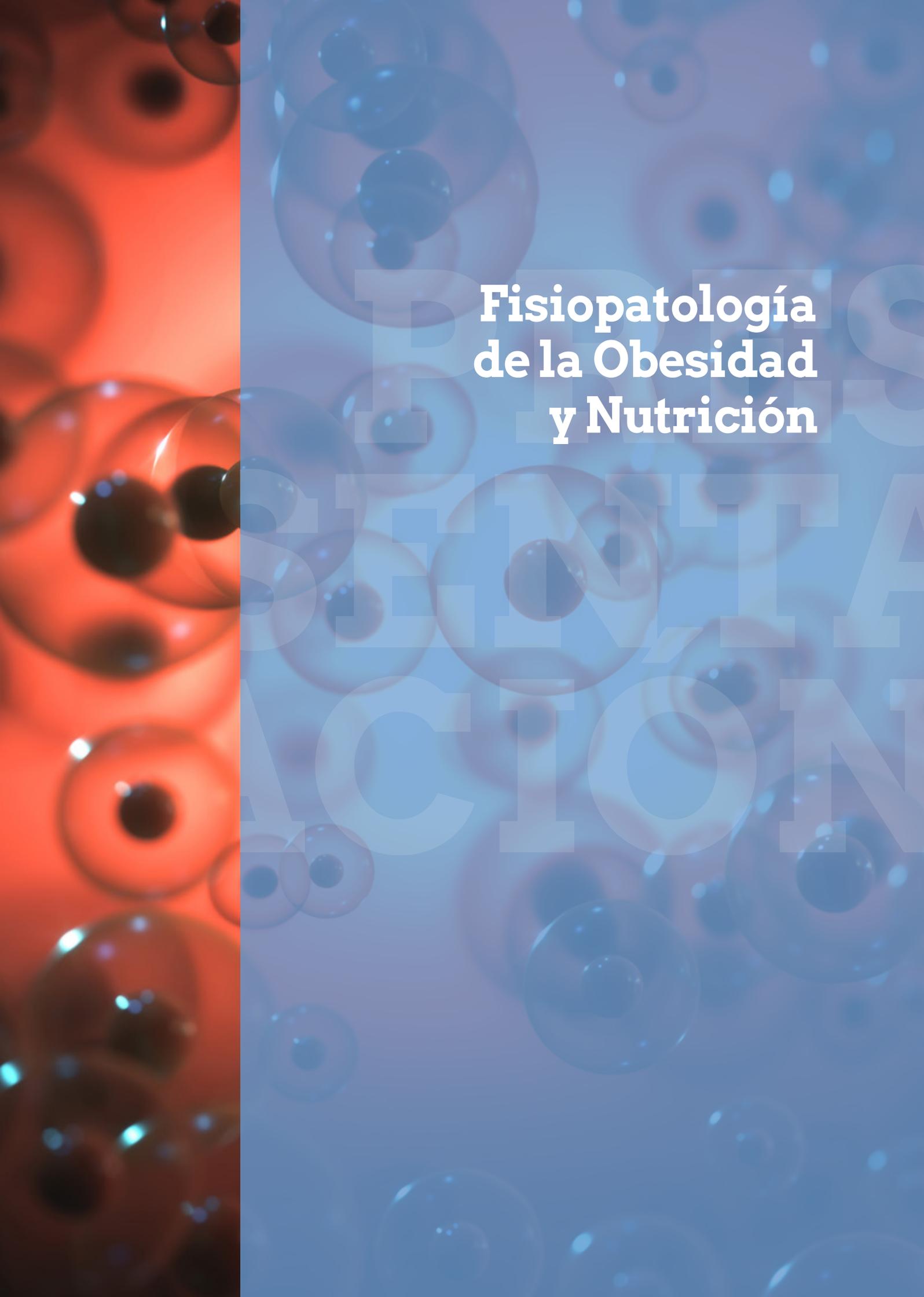
13,9260	ACIN-PEREZ R., LECHUGA-VIECO A.V., DEL MAR MUNOZ M., NIETO-ARELLANO R., TORROJA C., SANCHEZ-CABO F. ET AL. <i>Ablation of the stress protease OMA1 protects against heart failure in mice. Science Translational Medicine.</i> 2018;10(434).
13,3970	FIUZA-LUCES C, SANTOS-LOZANO A, JOYNER M, CARRERA-BASTOS P, PICAZO O, ZUGAZA JL ET AL. <i>Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. Nature reviews. Cardiology.</i> 2018.
12,2420	GIATTI S, GARCIA-SEGURA LM, BARRETO GE, MELCANGI RC. <i>Neuroactive steroids, neurosteroidogenesis and sex. Progress in neurobiology.</i> 2018.
11,9820	CACCIAGLIA R., MOLINUEVO J.L., FALCON C., BRUGULAT-SERRAT A., SANCHEZ-BENAVIDES G., GRAMUNT N. ET AL. <i>Effects of APOE-ε4 allele load on brain morphology in a cohort of middle-aged healthy individuals with enriched genetic risk for Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia.</i> 2018;14(7):902-912.
11,7760	PAGANO A.F, BRIOCHE T., ARC-CHAGNAUD C., DEMANGEL R., CHOPARD A., PY G. <i>Short-term disuse promotes fatty acid infiltration into skeletal muscle. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.</i> 2018;9(2):335-347.
11,6130	TORRALBA D., BAIXAULI F, VILLARROYA-BELTRI C., FERNANDEZ-DELGADO I., LATORRE-PELLICER A., ACIN-PEREZ R. ET AL. <i>Priming of dendritic cells by DNA-containing extracellular vesicles from activated T cells through antigen-driven contacts. Nature Communications.</i> 2018;9(1).
9,6550	QUINTANA-CABRERA R., QUIRIN C., GLYTSOU C., CORRADO M., URBANI A., PELLATTIERO A. ET AL. <i>The cristae modulator Optic atrophy 1 requires mitochondrial ATP synthase oligomers to safeguard mitochondrial function. Nature Communications.</i> 2018;9(1).
9,0900	ALONSO N, ESTRADA K, ALBAGHA OME, HERRERA L, REPPE S, OLSAD OK ET AL. <i>Identification of a novel locus on chromosome 2q13, which predisposes to clinical vertebral fractures independently of bone density. Annals of the rheumatic diseases.</i> 2018;77(3).
8,3600	SHEN Y.-Q., GUERRA-LIBRERO A., FERNANDEZ-GIL B.I., FLORIDO J., GARCIA-LOPEZ S., MARTINEZ-RUIZ L. ET AL. <i>Combination of melatonin and rapamycin for head and neck cancer therapy: Suppression of AKT/mTOR pathway activation, and activation of mitophagy and apoptosis via mitochondrial function regulation. Journal of Pineal Research.</i> 2018;64(3).
9,5200	SERENA C, CEPERUELO-MALLAFRÉ V, KEIRAN N, QUEIPO-ORTUÑO MI, BERNAL R, GOMEZ-HUELGAS R ET AL. <i>Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. The ISME journal.</i> 2018.

## Grupos CIBERFES. Publicaciones

Jefe de Grupo	Total	Q1	D1	Institución. Centro	Provincia
 Abizanda Soler, Pedro	2	1	1	Servicio de Salud de Castilla La Mancha - Complejo Hospital General de Albacete	Albacete
 Acuña Castroviejo, Darío	6	3	2	Fundación para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental (FIBAO) - Hospital Clínico San Cecilio	Granada
 Andrés Lacueva, María Cristina	23	12	7	Universidad de Barcelona - Facultad de Farmacia	Barcelona
 Ara Royo, Ignacio	10	7	3	Universidad de Castilla la Mancha - Facultad de Ciencias del Deporte	Toledo

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Total</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución. Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Bolaños Hernández, Juan Pedro	4	3	2	Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la salud de Castilla y León - Instituto de Biología Funcional y Genómica	Salamanca
 Díez Pérez, Adolfo	18	11	3	Consorti Mar Parc Salut de Barcelona - Hospital del Mar	Barcelona
 Enríquez Domínguez, José Antonio	6	6	4	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares	Madrid
 García Segura, Luis Miguel	10	7	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto Cajal	Madrid
 García García, Francisco José	9	4	1	Fundación del Hospital Nacional de Parapléjicos	Toledo
 Izquierdo Redín, Miguel	36	17	10	Universidad Pública de Navarra	Navarra
 Madrid Pérez, Juan Antonio	6	1	0	Universidad de Murcia	Murcia
 Matheu Fernández, Ander	9	6	1	Asociación Instituto Biodonostia - Hospital Donostia	Guipúzcoa
 Molinuevo Guix, Jose Luis	8	5	2	Fundación Barcelonabeta Brain Research Center	Barcelona
 Moreno Casbas, Teresa	8	2	1	Instituto de Salud Carlos III - Unidad de Investigación en Cuidados de Salud	Madrid
 Muñoz Torres, Manuel	9	4	2	Fundación para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental (FIBAO) - Hospital Clínico San Cecilio	Granada
 Prieto Alhambra, Daniel	11	5	2	IDIAP Jordi Gol	Barcelona
 Quesada Gómez, José Manuel	11	6	3	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (FIBICO) - Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba
 Rodríguez Mañas, Leocadio	26	8	4	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Universitario de Getafe	Madrid
 Serra Rexach, José Antonio	12	11	3	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Gregorio Marañón	Madrid
 Viña Ribes, José	16	10	2	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (INCLIVA)	Valencia



The background of the image is a microscopic view of cells, likely adipocytes, showing their characteristic lipid droplets. The left side of the image is dominated by a warm, orange-red glow, while the right side transitions into a cool, light blue hue. The cells are densely packed and appear to be in various stages of development or activity.

# **Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición**



# Presentación del director científico

*Carlos Diéguez González*

Es para mí un placer presentar la memoria anual de actividad del CIBEROBN, en la que se representa la actividad científica en el área de Obesidad y Nutrición del consorcio público CIBER. El año 2018 fue, en términos estratégicos, un año altamente productivo con el desarrollo de los Programas de "Nutrición" y de "Obesidad".

En relación con el primer Programa me gustaría destacar la intensa labor llevada a cabo por los miembros del Comité Ejecutivo de PREDIMED para clarificar distintos aspectos relacionados con los trabajos publicados estos últimos años. El trabajo realizado ha hecho que las conclusiones alcanzadas con PREDIMED son si cabe más respetadas y aceptadas por prácticamente toda la comunidad científica, lo cual tiene especial relevancia en un ámbito como la nutrición humana en el que las discrepancias son un hecho relativamente frecuente.

Ya más en clave de futuro, es de destacar asimismo no solo que el proyecto PREDIMEDPLUS ha alcanzado velocidad de crucero, como lo demuestra el hecho de que ha habido ya varias publicaciones de esta cohorte, sino que además se han puesto en marcha nuevas cohortes con implicación de distintos Grupos del CIBEROBN que seguramente serán fuente de alegrías científicas en años venideros. En el Programa de Obesidad se ha seguido fomentando el desarrollo de estudios conjuntos prospectivos con un mayor nivel de colaboración entre distintos Grupos del CIBEROBN lo que está generando nuevas y mayores oportunidades.

Además, para seguir potenciando dicha integración, ha habido una nueva convocatoria de Proyectos intramurales en la que, tras la evaluación pertinente, se han financiado 3 proyectos: uno de los proyectos está focalizado en la obesidad y el comportamiento anormal a través del LIFESPAN; otro en la relación de microbioma y metiloma antes y después de un tratamiento de pérdida de peso en biopsia líquida de pacientes con enfermedad hepática relacionada con la obesidad para la identificación de biomarcadores de riesgo hepático; y un tercero en la validación de un índice lipídómico rápido para controlar la ingesta de ácidos grasos  $\omega$ -3 en el cuerpo y su aplicación en el seguimiento nutricional.

Estas actuaciones de nuevo se enmarcan en los objetivos del Plan Estratégico de potenciar la integración investigadora llevada a cabo por distintos grupos del CIBEROBN y, además, de inicio de proyectos en nuevas líneas de investigación para seguir reforzando nuestras capacidades. Han sido acompañadas de la puesta en marcha de dos nuevas plataformas (metagenómica y epigenética) que junto con el "Fatbank" han generado nuevos vínculos y proyectos.

La memoria presentada representa la actividad llevada a cabo por un total de 33 grupos del CIBEROBN en el año 2018. En relación con su contenido me gustaría destacar los siguientes hechos:

**Proyectos internacionales.** Además de seguir siendo muy activos en distintas convocatorias de

ámbito nacional, se ha puesto especial énfasis en la captación y desarrollo de proyectos financiados a través de fuentes internacionales. Durante el año 2018, se han desarrollado seis proyectos de este tipo, gestionados a través de la oficina central del CIBEROBN, que son un refrendo de la alta capacidad de nuestros grupos de captar proyectos incluso en los entornos más competitivos.

**Publicaciones.** Se ha alcanzado un nivel de producción científica sobresaliente con más de 550 publicaciones, de las cuales más de la mitad son en revistas de factor de impacto D1/Q1. Estos índices bibliométricos adquieren un mayor sentido cuando los ponemos en un entorno comparativo de tipo internacional. A este respecto nos estamos consolidando como una de las entidades europeas con mayor producción científica en el ámbito de la obesidad y nutrición.

Esta intensa actividad investigadora es fundamental para conseguir trasladar el conocimiento generado al entorno clínico y, por ende, al paciente. En este contexto, investigadores de nuestro CIBEROBN han participado, asimismo, en la elaboración de Guías clínicas y documentos consensados tanto a nivel nacional como internacional.

**Formación.** Este es un ámbito en el que hemos intentado expandir el número y tipo de actividades. Además de la reunión anual del CIBEROBN, en este año se han llevado acciones formativas en colaboración con otras áreas CIBER como fue la Reunión en Menorca organizada por CIBERSAM y las organizadas por investigadores de nuestro CIBEROBN, incluyendo en estas las reuniones sobre "Alimentación y estilos de vida saludable" en Palma de Mallorca, la reunión de la FINUT sobre "Avances en nutrición pediátrica" o el Congreso de la ESCI en Barcelona.

**Premios.** Teniendo en cuenta la actividad investigadora desplegada por los distintos investigadores del CIBEROBN, no es sorprendente que varios de ellos hayan tenido un reconocimiento especial en forma de premios de alto prestigio. En este aspecto, durante el año 2018 me gustaría destacar los recibidos por Dolores Corella (Premio Jaime I), Luis Moreno (Premio Estrategia NAOS), Pablo Pérez (Premio Jesús Serra), Rosa Lamuela (Instituto Danone), Victoria Catalá y Miguel López (sendos premios de la Sociedad Europea de Investigación Clínica) y Rubén Nogueiras (Premio Constantes y Vitales de Investigación Biomédica).

**Difusión.** Seguimos apostando por la importancia de que los hallazgos llevados a cabo por nuestros investigadores lleguen a la población, especialmente aquellos que tienen una repercusión directa en influenciar de forma positiva los hábitos saludables de la población en general y de los pacientes con obesidad en particular. El esfuerzo llevado a cabo en este sector viene refrendado por ser, un año más, el CIBEROBN una de las áreas del CIBER con mayor impacto mediático. Asimismo, es de destacar nuestra participación en la Campaña "Prevención de la Obesidad, Aligera tú vida" que está impulsada por la SEEDO y es coordinada por dos investigadores (F. Casanueva y F. Tinahones) del CIBEROBN.

En resumen, el año 2018 ha sido ampliamente satisfactorio en relación con la consecución de los objetivos planteados en el Plan Estratégico. Estamos seguros de que en los próximos años alcanzaremos éxitos todavía mayores que tengan su refrendo en una mejora de la calidad asistencial de nuestros pacientes y, en general, de la calidad de vida de la población.

# Programas Científicos

## Programa de Nutrición

Coordinador:  
**Jordi Salas Salvadó**

El programa de Nutrición incluye fundamentalmente investigación epidemiológica en obesidad y nutrición a través de distintos tipos de estudios epidemiológicos: estudios transversales, casos y controles, cohortes y ensayos aleatorizados. Se están llevando a cabo varios de estos estudios con distintos objetivos y tamaños de muestra, así como con distintos grados de colaboración nacional e internacional, y con financiación tanto pública como privada. En todos ellos se están obteniendo interesantes resultados que han dado lugar a un importante número de publicaciones, colaboraciones, invitaciones a conferencias y a congresos, Tesis Doctorales, Premios Nacionales e Internacionales y de participaciones en metaanálisis y en solicitud de nuevos proyectos.

Aunque todos los estudios son importantes, destacamos específicamente los avances realizados en los estudios PREDIMED y PREDIMED PLUS ya que son los ensayos aleatorizados de mayor tamaño para valorar una intervención nutricional y son multicéntricos. En ellos participan la mayoría de los grupos del programa de nutrición. También destacamos por su diseño y resultados la cohorte "Seguimiento Universidad de Navarra" (SUN). Están publicándose los primeros resultados del ensayo CORDIOPREV (de prevención secundaria) y del estudio WAHA y el recientemente iniciado estudio MELIPOP. Se deben destacar también varios ensayos recientemente iniciados: MELIPOP, PREDI-DEP, PREDIMAR, así como algunos estudios de cohorte que se han iniciado.

## Estudio PREDIMED:

- En 2018 se han seguido publicando varios papers importantes del estudio PREDIMED (n=34). Corresponden a estudios con distintos diseños epidemiológicos y centrados en distintos outcomes -eventos cardiovasculares, osteoporosis, cataratas- y a otros marcadores intermedios, así como metaanálisis (*Circulation 2018; Atherosclerosis 2018; Nutrients. 2018; Am J Clin Nutr. 2018; Clin Chem 2018; Int J Cancer. 2018; Eur J Nutr. 2018; Eur J Public Health. 2018; Clin Nutr. 2018, y J Acad Nutr Diet. 2018*, entre otros) y publicado un artículo de alto impacto en *Annu Rev Food Sci Technol. 2018*.
- Entre ellos destaca la re-publicación del reanálisis del estudio PREDIMED en el *New Engl J Med*, 2018 y otras correcciones de papers relacionados (*JAMA 2018; Diabetes Care 2018* y otros).
- Se han publicado también 9 papers de alto impacto y en la frontera del conocimiento sobre metabólica en el estudio PREDIMED (la mayoría en colaboración con la *Harvard TH Chan School of Public Health*) derivados de los 3 grants obtenidos del NIH. Estas publicaciones permiten elucidar nuevos mecanismos por los que la dieta podrían modular la enfermedad cardiovascular, la diabetes y sus fenotipos. Entre estos papers destacamos: redes metabólicas de lípidos relacionados con enfermedad cardiovascular (*Int J Epidemiol. 2018*); perfil lipídico y la incidencia de diabetes (*Diabetes Care. 2018*); TMAO y el riesgo de diabetes (*Am J Clin Nutr. 2018*); vías metabólicas del triptófano y riesgo de diabetes (*Clin Chem. 2018*); influencia de los aminoácidos ramificados en la incidencia de diabetes y su interacción con la intervención PREDIMED (*Diabetologia. 2018*); las asociaciones entre el lipídoma plasmático y la enfermedad cardiovascular (*Int J Cardiol. 2018*).
- Se ha organizado el cuarto Simposio Internacional sobre "Omics" en Nutrición

entre la Universidad de Harvard y los grupos PREDIMED de Navarra y Reus en mayo de 2018 en Barcelona, dentro del Congreso de la *European Society of Clinical Investigation*.

### PREDIMED Plus:

- A finales de 2018 nos encontramos con un seguimiento medio de 3 años de los más de 6800 participantes aleatorizados al ensayo clínico. Se han constatado buenos resultados de pérdida de peso tanto al año como a los dos años, así como evolución favorable de los marcadores de riesgo cardiovascular en el grupo de intervención intensiva. Se han difundido resultados de PREDIMED y PREDIMED PLUS en varias reuniones científicas nacionales e internacionales.
- Se han publicado los resultados del estudio piloto realizado sobre los primeros 600 participantes seguidos durante un año en la revista *Diabetes Care*, la descripción de la cohorte PREDIMED-Plus en *Int J of Epidemiol* y los efectos de la intervención sobre la actividad física *Int J Behav Nutr Phys Act*.
- El año 2018 se ha caracterizado por la publicación de los primeros estudios PREDIMED-PLUS (12 artículos), la mayoría de ellos de carácter transversal con datos basales de la cohorte. Destacan entre ellos el publicado en *J Clin Med* sobre poliaminas, resistencia a la insulina y diabetes, y otros sobre actividad física, sedentarismo o sueño publicados en *Clin Nutr* o *Sleep*.
- En 2018 se ha realizado la formación de personal PREDIMED-Plus (90 asistentes) en Barcelona, una reunión de IPs en Madrid y se realizaron auditorías a todos los centros PREDIMED-Plus.
- En noviembre 2019 se celebró la reunión del *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) en Málaga donde se realizó una evaluación minuciosa del estado del proyecto. Los miembros del DSMB elogiaron el curso del proyecto PREDIMED-PLUS, los resultados obtenidos y la baja tasa de abandonos.
- Se continúa de forma satisfactoria un subproyecto europeo por varios grupos del programa, titulado *Effects of Nutrition and Lifestyle on Impulsive, Compulsive, and Externalizing behaviours: Eat2beNICE* (H2020-SFS-2016-2).
- Se ha obtenido un proyecto NIH (1R01HL137338 *Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on the Atrial Fibrillation Substrate*; 2018-2022) sobre fibrilación auricular en colaboración entre las universidades de Emory, Navarra y 4 centros PREDIMED-Plus.

### COHORTE SUN (Universidad de Navarra):

La cohorte SUN ha celebrado el hito de alcanzar sus 200 publicaciones científicas. Compuesta por 23.000 participantes y un seguimiento medio superior a 10 años, tiene una retención superior al 91%. Los artículos más relevantes de entre los 30 publicados por la cohorte SUN en 2018 son el del papel protector del consumo de café sobre la mortalidad total (*Am J Clin Nutr*. 2018), y los que han encontrado un fuerte papel protector frente a enfermedad cardiovascular y mortalidad total para la combinación de dieta mediterránea, actividad física y un estilo de vida adecuado (*Am J Cardiol*. 2018; *Eur J Prev Cardiol*. 2018; *Prev Med*. 2018).

### ESTUDIO WAHA (Hospital Clínico de Barcelona):

El estudio WAHA (*Walnuts and Healthy Aging*) se realiza en colaboración entre el Hospital Clínic de Barcelona y Loma Linda University. Actualmente han finalizado el estudio el 90% de los participantes (aproximadamente 700 participantes). Se han publicado los primeros resultados sobre seguridad del tratamiento y el efecto sobre telómeros en *Nutrients* y se están preparando los primeros manuscritos sobre el efecto de la intervención sobre la cognición, cambios en la retina, el metabolismo lipídico.

### CORDIOPREV (Universidad de Córdoba):

Se prosigue el seguimiento de los pacientes reclutados en este estudio de prevención secundaria con dieta mediterránea, publicando varios artículos (En relación con el Coenzima Q10: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; *Crit Rev Food Sci Nutr*; en relación con diabetes o prediabetes: *J Nutr Biochem*; *Mol Ther Nucleic Acids*, *Am J clin Nutr*).

### PROYECTO MELIPOP: Ensayo

randomizado y controlado multicéntrico con dieta mediterránea y actividad física en niños centrado en la prevención de la obesidad infantil. Prácticamente se ha acabado el reclutamiento de participantes para el estudio piloto.

**PROYECTO CORALS:** Se ha firmado un convenio entre el Instituto Danone España y CIBEROBN para un estudio transversal que debe suponer el inicio de una cohorte de niños con la participación de 5 grupos CIBEROBN.

**ESTUDIO IMPACT – Improving mothers for a better Prenatal Care** (Hospital Clínic de Barcelona): pretende evaluar el efecto de una intervención con dieta mediterránea y de reducción del estrés sobre el desarrollo fetal y otros objetivos secundarios en 1.218 madres

gestantes con datos ecográficos de retraso de crecimiento fetal.

**ESTUDIO MEDICAR:** En colaboración con la empresa SEAT se ha iniciado un estudio de cohorte de los 14.000 trabajadores de las fábricas de automóviles de Martorell, el Prat de Llobregat y Zona Franca de Barcelona para evaluar la relación entre estilo de vida y salud.

### Proyectos europeos conseguidos:

STOP Project 2018-2022 (ID: 774548): "Science and Technology in Childhood Obesity Prevention". Estudio Europeo H2020 sobre políticas de prevención y abordaje de la obesidad infantil en Europa donde participan varios grupos CIBEROBN.

SWEET Project 2018-2023 (ID: 774293): "Sweeteners and sweetness enhancers: Impact on health, obesity, safety and sustainability". Estudio Europeo H2020 donde se analizan asociaciones epidemiológicas, la ULPGC colaborará con datos de Predimed-Plus Canarias.

### Otros estudios, publicaciones y colaboraciones:

A destacar la puesta en marcha del ensayo multicéntrico PREDIMAR dirigido a la prevención secundaria de fibrilación auricular con dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen-extra (n=600), liderado por la Universidad de Navarra, y el ensayo PREDIDEP de prevención secundaria de depresión con dieta mediterránea dirigido desde el grupo de Las Palmas.

## Programa de Obesidad

Coordinadora:  
**Gema Frühbeck Martínez**

La reestructuración de los múltiples programas del CIBEROBN acometida en el marco de las directrices establecidas en el Plan Estratégico 2017-2019, con el fin de aglutinarlos en tan solo dos grandes temas (Obesidad y Nutrición) ha supuesto durante 2018 un cambio radical y un reto encaminado a evitar la fragmentación en la búsqueda de objetivos científicos comunes y la obtención de mayor masa crítica en empresas de mayor calado y trascendencia. Los cambios realizados en este sentido se podrán comprobar de forma más palpable a medio-largo plazo, si bien han cristalizado ya en publicaciones punteras tanto en el ámbito de la investigación básica con modelos preclínicos, como en trabajos de índole clínica.

Entre los hitos conseguidos merece la pena resaltar los hallazgos conducentes a las siguientes publicaciones: Leiva-Gea et al. *Diabetes Care* 2018;41:2385-2395; Seoane-Collazo et al. *Diabetes* 2018;67:2213-2226; Martos-Moreno GÁ et al. *EMBO Mol Med* 2018;10. pii: e9143; Cereijo R et al. *F. Cell Metab* 2018;28:750-763.e6.; Villarroya et al. *Cell Metab* 2018;27:954-961; Roa J et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E10758-E10767; Quiñones M et al. *Nat Commun* 2018 4;9:3432; Vazquez MJ et al. *Nat Commun* 2018;9:4194.

## Subprograma de Neurocognición

Merece especial mención este subprograma ya que la participación de los grupos está siendo excelente, tanto en las colaboraciones inter-grupos, como en las colaboraciones externas con otras áreas del CIBER (CIBERSAM, CIBERDEM y CIBERESP) y grupos internacionales (*Mol Psychiatry*,;23(5), 1169-1180. doi: 10.1038/mp.2017.88).

Las sinergias y el diálogo entre los grupos están siendo constantes y la producción científica extraordinaria:

### CIBEROBN y CIBERSAM:

*Eur Eat Disord Rev.*, 26(6):629-637. Oct 15. doi: 10.1002/erv.2646; *Eur Psychiatry*, 54:109-116. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.08.001; *Front Psychiatry*, 16; 9:497.; *Gambl Stud.*, 34(1),209-223; *J Behav Addict.*, 7(3):770-780. doi: 10.1556/2006.7.2018.93; *J Behav Addict.*, 7(4):1112-1121. doi: 10.1556/2006.7.2018.132; *Addict Behav. Dec*; 87:169-176. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.07.006; *Curr Neuropsychopharmacol.*, 17. 16(8):1150-1163; *Eur Eat Disord Rev.*, 26(1):53-61. doi: 10.1002/erv.2570; *Addict Behav.* 2018 Jan 24; 80:124-129. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.01.022; *Front. Psychiatry* 9:6. doi: 10.3389/fpsy.2018.00006; y *Front Psychiatry*, 25,9:208. doi: 10.3389/fpsy.2018.00208. eCollection 2018.

### CIBEROBN, CIBERDEM Y CIBERSAM:

*European Eating Disorders Review*, 26 (6): 574-584; *Eur Eat Disord Rev.*, 26 (6), 645-656. doi: 10.1002/erv.2649; Intragrupo: *Front Psychol.*

11; 9:934. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00934. eCollection 2018; *Nutrients*. 2018 Sep 21;10(10). pii: E1348. doi: 10.3390/nu10101348; Editoriales especiales: *Eur Eat Disord Rev.* Mar 26(2), 83-91; y *Eur Eat Disord Rev.*, 26(6):536-540. doi: 10.1002/erv.2645).

Otro de los grandes hitos en el terreno de la colaboración entre las áreas del CIBER y la internacionalización alcanzado durante este año, ha sido la organización del Obesity Workshop por parte del CIBEROBN dentro del *52nd Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation (ESCI)*, que tuvo lugar del 30 de mayo al 1 de junio de 2018 en Barcelona. Gema Frühbeck y Lina Badimón fueron las Organizadores Locales del ESCI y consiguieron, por primera vez, la participación y colaboración de CIBEROBN, CIBERCV, CIBERFES y CIBEREHD en un evento internacional de gran prestigio.

Por otro lado, se organizaron, durante 2018 varias reuniones internacionales con ponentes invitados:

- Prof. Astrid Müller (University Hannover, Germany), "New Perspectives in Behavioral Addictions" (9 marzo);
- Prof. Marc N. Potenza (Yale University School of Medicine, USA), "From Behavioral Addictions to Food Addiction: Neurobiological Perspective" (27 abril);
- Gretchen Blycker, LMHC (University of Rhode Island, USA), "Sexual and Couples Therapy in Behavioral Addictions: A Neglected Topic" (27 abril);
- Prof. Janet Treasure (King's College, Londres, UK), "The Role of Mothers and Fathers in Eating Disorders" (12 junio);
- Prof. Alex Blaszczynski, PhD (University of Sydney), "Responsible Gambling: Research and Future Challenges" (21 septiembre);
- Prof. Antonio Verdejo-García, PhD (Monash

University, Melbourne, Australia), "Cervell i Adicció al Menjar" (1 octubre).

Asimismo, se logró captar el interés internacional a través de estancias de investigadores extranjeros: Prof. Georgious Paslakis, University of Hannover, Germany; Lilly Carlson, Predoc, University of Michigan, USA; Prof. Isabel Krug, School of Psychology, University of Melbourne, Australia) y se realizó la coordinación de números especiales sobre el tema: Editor-in-Chief of three Special Issues:

- "Binge Eating Disorders" (K. Giel & F. Fernández-Aranda; 2018; *Nutrients*; [https://www.mdpi.com/journal/nutrients/special\\_issues/binge\\_eating\\_disorder-IF4.196](https://www.mdpi.com/journal/nutrients/special_issues/binge_eating_disorder-IF4.196)),
- "Food Addiction" (European Eating Disorders Review, 2018; Ed. Wiley)(Ed. F. Fernandez-Aranda, Janet Treasure & A. Karwautz). <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/10990968/2018/26/6>
- "Endocrinology of Eating Disorders and weight control" (*Molecular and Cellular Endocrinology*; Ed. Elsevier), 2019.

Con respecto a los ensayos clínicos, la activa participación de grupos CIBEROBN en los estudios multicéntricos internacionales más relevantes pone de manifiesto la contrastada calidad de la actividad tanto asistencial como investigadora de nuestro CIBER. Prueba de ello son el análisis del posible impacto cardiovascular de dos conocidos antidiabéticos, que están mostrando resultados prometedores (Ludvik B et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:370-381).

Asimismo, cabe sumar a la intensa actividad científica la participación en la elaboración de Guías clínicas, así como en Documentos de Consenso y Posicionamiento relacionados con la obesidad y la nutrición clínicas de Sociedades de Obesidad y Diabetes Nacionales y Europeas.

# Programa de Formación

Coordinador: *Manuel Tena-Sempere*

El Programa de Formación del CIBEROBN se define como una herramienta clave para potenciar la formación continua, elemento fundamental en el que sustentan las actividades de investigación de los grupos que conforman nuestra área CIBER. Como en anualidades previas, el acento fundamental del Programa se ha centrado en los miembros más jóvenes de los equipos, siendo sus objetivos promocionar la formación de investigadores (especialmente emergentes y en consolidación) en obesidad y nutrición, favorecer su movilidad y ayudar a consolidar la carrera profesional de éstos como investigadores independientes en esta área temática. En la misma línea, se han desarrollado, en algún caso en colaboración con otras áreas temáticas CIBER, actividades formativas dirigidas a reforzar la formación continua de los integrantes de nuestra Área.

En línea con la trayectoria del programa, las principales actividades formativas se han dirigido a la financiación de estancias formativas de miembros del CIBEROBN en otros grupos de investigación de referencia, tanto nacionales como internacionales. Para ello, el programa cuenta desde sus inicios con un sistema abierto y dinámico de solicitudes, que permite otorgar, tras su evaluación por la dirección científica y gerente, ayudas económicas para el desarrollo de estancias formativas en grupos CIBEROBN (distintos de los ubicados en la ciudad de localización del grupo solicitante), otros grupos del CIBER y grupos no adscritos a la estructura CIBER (tanto nacionales como internacionales). En nuestra experiencia acumulada, estas estancias son tremendamente fructíferas para el desarrollo de los programas ya que jóvenes investigadores se forman en técnicas concretas que después aplican inmediatamente a estudios de su grupo del CIBEROBN.

En concreto, durante la anualidad 2018, se han financiado un total de 10 solicitudes de estancias formativas de investigadores CIBEROBN, lo que supone un incremento de un 40% frente al número de acciones solicitadas en la anualidad previa. Muchas de estas acciones han presentado una duración igual o próxima a los 3 meses (que es el máximo que permite financiar el programa), si bien otras han sido de menor duración,

adaptándose a las necesidades particulares de los solicitantes y los grupos de origen. El total de fondos dedicados a la financiación de movilidad en el año 2018 ha sido de 21.000€, lo que supone igualmente un incremento del 15% respecto al año 2017. Otro aspecto igualmente destacable y positivo del programa ha sido el alto porcentaje de internacionalización, habida cuenta el 80% de todas las estancias financiadas fueron desarrolladas en centros extranjeros de prestigio, lo que refuerza no solo la capacidad de adquisición de nuevos conocimientos y técnicas punteras en el campo, sino el establecimiento de relaciones científicas y desarrollo de colaboraciones de máximo nivel internacional.

Además de las actividades de movilidad arriba indicadas, el programa ha continuado con la dinámica ya establecida en los años 2016 y 2017, dirigida a la organización y apoyo a actividades formativas complementarias. En este contexto, se destaca especialmente el apoyo, por tercer año consecutivo, al Encuentro de Doctorado de Excelencia, en Mahón, promovido por el CIBERESP, y la coordinación de la organización del programa científico de la reunión anual de nuestra área CIBER, denominado en esta ocasión "OBESITY AND NUTRITION IN THE 21st CENTURY" que se celebró en Madrid los días 21 y 22 de noviembre de 2018.

Destacablemente, además de facilitar la participación de numerosos ponentes, tanto de nuestra área CIBER como externos, el Programa de Formación sufragó los gastos de asistencia de investigadores junior (<35 años) de los grupos CIBEROBN, a razón de hasta uno por cada nodo, y financió la dotación de un total de 8 premios, 4 a las mejores comunicaciones orales y otros 4 para los mejores poster presentados en esta Reunión Anual del CIBEROBN 2018, con una dotación de 750€ cada uno de ellos, que deben dedicarse a actividades formativas de los beneficiarios a desarrollar en el año 2019.

Por otro lado, el CIBEROBN ha promovido como una activa participación y ha contribuido a la elaboración del parte del programa científico del congreso de la ESCI (*European Society for Clinical Investigation*), celebrado en Barcelona en mayo de 2018. Este conjunto de actividades ha permitido

complementar los componentes formativos del programa, extendiendo su ámbito a la práctica totalidad de los grupos del CIBEROBN. La estrategia de la dirección científica para el próximo año es abundar en esta línea, y ya está en marcha, entre otras iniciativas, la preparación de unas jornadas científicas conjuntas con el área CIBERONC sobre metabolismo y cáncer, que se llevará a cabo el año 2019, y en las que el Programa de Formación de nuestro CIBER prevé financiar la asistencia de miembros de los grupos y ponentes, reeditando de esta forma la acción formativa conjunta CIBEROBN/CIBERDEM, organizada en el año 2017.

Finalmente, y como elemento formativo de primera importancia, se destaca en este epígrafe que en la

anualidad 2018 se han completado un total de 50 Tesis Doctorales (21 de ellas internacionales), lo que supone la consolidación de una tendencia creciente en esta importante actividad formativa.

La financiación global ejecutada en este programa en el 2018 ascendió a 35.500€. En perspectiva, puede considerarse que el Programa de Formación y movilidad del CIBEROBN está consolidado y, debido a su flexibilidad, se ha constituido como una herramienta valiosa no sólo en el desarrollo profesional de los investigadores (especialmente jóvenes), sino en el reforzamiento de las conexiones y colaboraciones internacionales de los grupos que se integran en nuestro CIBER.

# Plataforma FatBank

Coordinador: *José Manuel Fernández-Real*

## ISO 9001:2015

El mayor hito conseguido durante el 2018 es la obtención de la ISO 9001:2015 por parte del Biobanco IDIBGI, coordinador de la plataforma.

Dicho certificado es un estándar internacionalmente reconocido para crear, implementar y mantener un Sistema de Gestión de Calidad y por este motivo es reconocido como la base para que cualquier empresa elabore un sistema para garantizar la satisfacción y confianza del cliente, así como la implementación de mejoras.

Por ello estamos convencidos que ayudará a toda la Plataforma en lo que refiere a la gestión integral de las muestras humanas que alberga y a todos sus datos asociados.

## Página web

Puesto que la finalidad del FatBank es la de facilitar la investigación biomédica poniendo a disposición muestras de gran calidad uno de los objetivos es la de dar a conocer a la comunidad científica la existencia de tales muestras.

Para ello el Biobanco IDIBGI ha desarrollado una página Web donde junto a mucho otro contenido se describen todas las colecciones que alberga, entre ellas el FatBank como una de las colecciones principales, con información como la finalidad, puntos de recogida o tipos de donantes y muestras.

Link: <https://biobancidibgi.org/es/colecciones-principales/>

También se querría destacar este año la incorporación de un nuevo tejido adiposo (el intraóseo) al biobanco, así como el Simposio de celebración de los 5 años del Biobanco de Girona en octubre de 2018.

# Producción Científica

## Publicaciones

### Nº de publicaciones en 2018

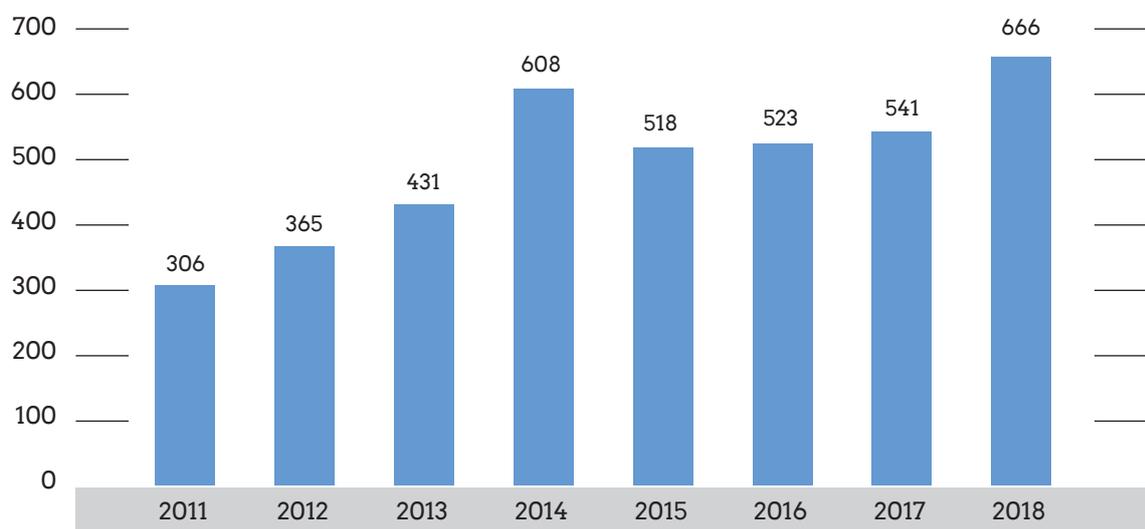
TOTALES	666
Q1	369
D1	123

### Colaboraciones

CIBEROBN	136
CIBER*	168

\*Entre varias áreas temáticas

### Evolución publicaciones



## 10 publicaciones más relevantes del CIBEROBN durante 2018 según factor de impacto

FI	Publicación
23,259	<i>Food based dietary patterns and chronic disease prevention</i>
16,834	<i>Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: Long-Term Cardiovascular Outcomes.</i>
19,313	<i>Precision medicine: diagnosis and management of obesity.</i>
19,064	<i>TP53INP2 regulates adiposity by activating <math>\beta</math>-catenin through autophagy-dependent sequestration of GSK3<math>\beta</math></i>
19,313	<i>Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i>
20,565	<i>Toward an Understanding of How Immune Cells Control Brown and Beige Adipobiology</i>
79,258	<i>Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts</i>
32,621	<i>Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women</i>
16,834	<i>A Clinician's Guide for Trending Cardiovascular Nutrition Controversies: Part II</i>
32,621	<i>Genetic deficiency of indoleamine 2,3-dioxygenase promotes gut microbiota-mediated metabolic health</i>

## Patentes con titularidad CIBER

### Solicitadas

- Modelo predictivo para predecir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 usando miARNs (FIBICO-17003) (Nacional).
- *Anti-leptin affinity reagents for use in the treatment of obesity and other leptin-resistance associated diseases* (Internacional).

## Guías clínicas y documentos de consenso

### Ámbito Nacional

- Guía de la Alimentación Saludable para la Atención Primaria y Colectivos Ciudadanos.
- Guía práctica para el manejo de las dislipemias diabéticas.
- Documento de consenso sobre las dietas de exclusión en el síndrome del intestino irritable (SII).
- Guía de alimentación en el paciente oncológico.
- Guía de Prevención de los Trastornos de la Conducta Alimentaria en el Entorno Universitario.
- *Utilizing nutritional genomics to tailor diets for the prevention of cardiovascular disease: a guide for upcoming studies and implementations.*

- Perspectiva de género en investigación sobre ómicas en obesidad y fenotipos relacionados: Guía para su implementación.
- Guía de asesoramiento preconcepcional desde atención primaria.
- Grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Consensus document of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) for the prevention and treatment of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus.*
- Guía del sueño saludable en el entorno universitario.
- *Consensus on insulin treatment in type 2 diabetes.*
- ¿Por qué hay que apoyar al Ministerio de Sanidad en la implantación del etiquetado frontal de los alimentos nutri-score en nuestro país? Una excelente medida de Salud Pública.
- *Document of recommendations of the SEA 2018. Lifestyle in cardiovascular prevention*
- *Spanish Diabetes Society (SED) recommendations for the pharmacologic treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2018 Update.*

## Ámbito Internacional

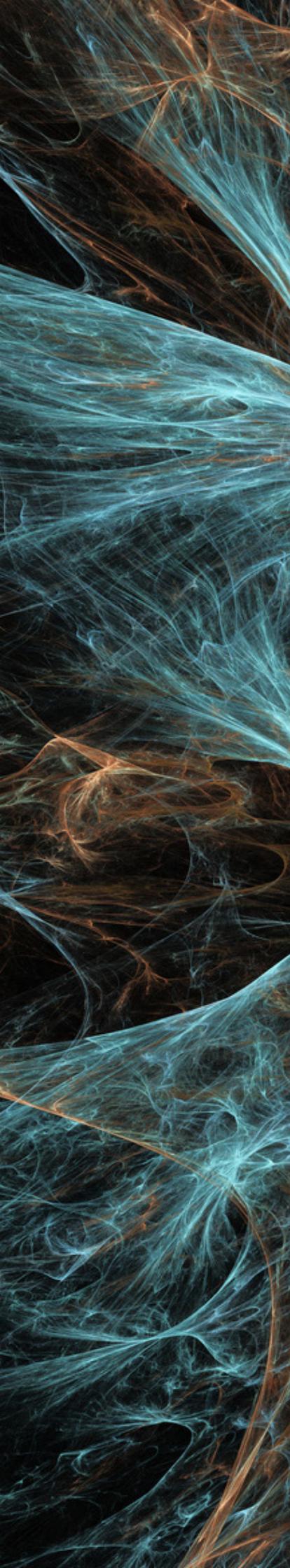
- *Embracing the Complexity of the Sex-Gender Perspective in Transcriptomic and Epigenomic Analyses for Precision Nutrition: A Guide to Closing the Gap in Nutrigenomics.*
- *COSMIC project: consensus on the objectives of the metabolic syndrome in clinic. Diabetes.*
- *Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement.*
- *Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment.*
- *Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part B: obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions.*

## Grupos CIBEROBN. Publicaciones

Jefe de Grupo	Total	Q1	D1	Institución. Centro	Provincia
 Argente Oliver, Jesús	29	10	5	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Infantil Universitario Niño Jesús	Madrid
 Arós Borau, Fernando	19	15	6	Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias - Hospital Universitario Araba. Sede Txagorritxu	Álava
 Baños Rivera, Rosa María	25	13	1	Universidad de Valencia - Facultad de Psicología	Valencia
 Casanueva Freijo, Felipe	20	6	0	Servicio Gallego de Salud - Complejo Hospitalario Universitario Santiago	A Coruña
 Corella Piquer, Dolores	41	26	12	Universidad de Valencia - Facultad de Medicina	Valencia
 Diéguez González, Carlos	28	19	8	Universidad de Santiago de Compostela - CIMUS	A Coruña

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Total</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución. Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Estruch Riba, Ramón	37	31	11	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
 Fernández Aranda, Fernando	27	18	0	Fundación IDIBELL - Hospital Universitario de Bellvitge	Barcelona
 Fernández-Real Lemos, Jose Manuel	18	17	12	Fundación Instituto de Investigación Biomédica de Girona - Hospital Josep Trueta	Girona
 Fiol Sala, Miguel	27	22	6	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa) - Hospital Universitario Son Espases	Illes Balears
 Fitó Colomer, Montserrat	46	37	14	ConSORCI Mar Parc Salut de Barcelona	Barcelona
 Frühbeck Martínez, Gema	27	14	4	Universidad de Navarra - Clínica Universitaria de Navarra	Navarra
 Gil Campos, María Mercedes	22	12	2	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (FIBICO) - Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba
 Lamuela-Raventos, Rosa María	12	10	4	Universidad de Barcelona - Facultad de Farmacia	Barcelona
 Lapetra-Peralta, Jose	22	17	6	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla - Distrito Sanitario Atención Primaria de Sevilla	Sevilla
 Lasunción Ripa, Miguel Ángel	16	10	2	Servicio Madrileño de Salud - Hospital Ramón y Cajal	Madrid
 López Miranda, José	32	24	9	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (FIBICO) - Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba
 Lurbe Ferrer, Empar	17	12	2	Consorcio Hospital General Universitario Valencia - Fundación de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia	Valencia
 Martínez González, Miguel Ángel	55	36	12	Universidad de Navarra	Navarra
 Martínez Hernández, Jose Alfredo	60	35	8	Universidad de Navarra	Navarra
 Moreno Aznar, Luis Alberto	43	19	2	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón	Zaragoza
 Ortega Martínez de Victoria, Emilio	40	33	10	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
 Osada García, Jesús de la	9	3	0	Universidad de Zaragoza	Zaragoza
 Palou Oliver, Andreu	15	11	7	Universidad de las Islas Baleares - Facultad de Ciencias de Mallorca	Illes Balears

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Total</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución. Centro</i>	<i>Provincia</i>
 Pintó Sala, Xavier	24	16	3	Fundación IDIBELL - Hospital Universitario de Bellvitge	Barcelona
 Portillo Baqueda, María del Puy	18	10	4	Universidad del País Vasco - Facultad de Farmacia	Álava
 Remesar Betilloch, Xavier	9	5	0	Universidad de Barcelona - Facultad de Biología	Barcelona
 Salas Salvadó, Jordi	52	43	17	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili - Universidad Rovira i Virgili	Tarragona
 Serra Majem, Lluís	46	29	7	Universidad de las Palmas de Gran Canaria	Illes Balears
 Tena Sempere, Manuel	36	28	12	Universidad de Córdoba - Facultad de Medicina	Córdoba
 Tinahones Madueño, Francisco	49	34	12	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS) - Hospital Regional Universitario Carlos Haya	Málaga
 Tur Mari, Josep Antoni	62	39	14	Universidad de las Islas Baleares - Facultad de Ciencias de Mallorca	Illes Balears
 Villarroya Gombau, Francesc	15	9	6	Universidad de Barcelona - Facultad de Biología	Barcelona



**Cáncer**

PREVENCIÓN  
DE LA  
ACCION



# Presentación del director científico

*Joaquín Arribas López*

Tras conseguir la integración de los grupos de investigación en los proyectos colaborativos de los Programas –gracias a la infatigable labor llevada a cabo por sus respectivos Coordinadores– durante el segundo año, CIBERONC ha ido un paso más allá poniendo sus esfuerzos en fomentar las colaboraciones entre los Programas de Investigación del área, así como con otras áreas de CIBER y con entidades externas.

Como hito relevante en el reforzamiento de las colaboraciones entre los Programas, cabe destacar la constitución de los Módulos de Trabajo, creados como equipos de investigación transversales enfocados en campos de estudio comunes entre los grupos de CIBERONC: biopsia líquida y biomarcadores, bioinformática y ómicas del cáncer, resistencia a fármacos y nuevas terapias, inmunooncología y modelos experimentales. Además de ayudar a la organización interna y a facilitar la comunicación entre los miembros de CIBERONC que trabajan en un mismo procedimiento, estos Módulos también tienen como objetivo ayudar a promocionar la carrera de jóvenes investigadores y desarrollar proyectos de investigación transversales que sean elegibles en convocatorias externas.

Con la constitución de estos Módulos, la actividad científica de CIBERONC queda estructurada de manera matricial con aspectos claves asociados a la Medicina Personalizada de Precisión, como la bioinformática o la biopsia líquida, interconectados con los Programas científicos que estudian las patologías más prevalentes, como el cáncer de colón o el de mama.

Por otro lado, entre las muchas iniciativas llevadas a cabo para fomentar la colaboración entre las áreas, resultó de especial relevancia la organización del Foro CIBERONC – CIBER-BBN, en el cual se celebró una convocatoria para proyectos semilla colaborativos y cofinanciados. Uno de los 3 proyectos ganadores dio lugar a la constitución de un consorcio internacional ligado a la consecución de financiación en una convocatoria europea.

Así mismo, desde la Dirección Científica se ha realizado un esfuerzo en iniciar colaboraciones con entidades externas. Un ejemplo a resaltar fue la cofinanciación de uno de los proyectos de investigación ganadores en la convocatoria de la Fundación Científica de la AECC durante 2018.

Estos esfuerzos han dado sus frutos en términos de producción científica, con más de 800 publicaciones con filiación CIBERONC y, actualmente, 7 proyectos financiados en convocatorias competitivas externas.

Además del avance conseguido en cuanto a producción científica, CIBERONC ha seguido contribuyendo a la formación y promoción de los jóvenes investigadores mediante las acciones del Programa de Formación y Movilidad, cuyo presupuesto ha aumentado en un intento de poder mejorar el alcance de sus beneficios a un mayor número de grupos.

Para 2019 esperamos que todos estos logros sigan incrementando en cuanto a generación de proyectos colaborativos internacionales de alto potencial y fomento de la transferencia de los resultados científicos en la sociedad.

# Programas Científicos

## Programa de Tumores del Tracto Digestivo

Coordinador:  
**Gabriel Capellá Munar**

Co-coordinador:  
**Josep Tabernero Caturla**

En el año 2018 los resultados más relevantes del Programa de Tumores del Tracto Digestivo incluyen: (i) el inicio del Registro CIBERONC de variantes en genes de predisposición al cáncer gastrointestinal coordinado por los grupos de ICO-IDIBELL y Hospital Clínico San Carlos. Este Registro en el que participan grupos de CIBERONC en colaboración con otros grupos del territorio español (Comunidades de Catalunya, Madrid y Valencia) ha empezado con el registro de variantes de significado incierto de genes reparadores que ya incluyen

257 afectos y 221 variantes únicas de las cuales 38 son recurrentes. De manera paralela, bajo el impulso de CIBERONC, el Registro Español de Cáncer Pancreático Familiar ha ido creciendo teniendo registradas más de 91 familias.

Este año se empezará a poner en el Registro CIBERONC todas las variantes identificadas en estas familias; (ii) bajo la dirección del Dr. Eduard Batlle (IRB Barcelona) se ha puesto a disposición de los investigadores CIBERONC un biobanco de organoides de tumores colorectales murinos que reproducen todos los estadios de la transformación neoplásica; (iii) el equipo del Dr. Tabernero (VHIO) ha puesto a punto la tecnología del Whole Exome Sequencing para el estudio del DNA circulante tumoral mostrando, de manera preliminar, una buena concordancia con la biopsia si se consigue la profundidad adecuada de lecturas de secuencia. Además, a lo largo del año 2018 hemos avanzado de manera substancial en la redacción del nuevo plan de investigación del Programa que se centrará en la enfermedad metastásica en cáncer colorectal y de páncreas.

## Programa de Cáncer de Mama

Coordinador:  
**Atanasio Pandiella Atanasio**

Co-coordinador:  
**Joan Albanell Mestres**

En 2018, de acuerdo con las recomendaciones del SAB, se han re-definido líneas prioritarias de investigación como sigue:

- Tumores HER2 positivos: mecanismos de resistencia a terapia antiHER2 y nuevas terapias
- Inhibidores de CDK4/6: nuevas indicaciones y biomarcadores
- Inmunoterapia: modelos preclínicos y análisis de TILs

A nivel estratégico, se han establecido las bases de un acuerdo formal de colaboración entre nuestro Programa y GEICAM. Este acuerdo, que debería cristalizar en 2019, pretende potenciar la investigación conjunta entre CIBERONC y GEICAM alrededor del amplio biobanco de muestras biológicas asociadas a pacientes de

ensayos clínicos, y el diseño de nuevos ensayos clínicos basados en estudios preclínicos de CIBERONC. Se han creado grupos de trabajo mixtos alrededor de cada una de las líneas estratégicas. Así mismo, en el 2019 debemos contemplar también colaboraciones con otros grupos cooperativos como SOLTI.

A nivel de producción científica, se han publicado 59 artículos con afiliación CIBERONC, algunos en revistas de índice de impacto de primer decil, como el *NEJM*, *Science Translational Medicine*, *Nature Cell Biol*, *Annals of Oncology*, *Clinical Cancer Research*, *PNAS*, *Cancer Res*, *Lancet Oncol*, etc. Por líneas, destacamos las siguientes publicaciones e hitos:

En cáncer de mama HER2+ destaca el desarrollo preclínico de un anticuerpo bi-específico p95HER2-células T para el subgrupo de cánceres de mama p95HER2+, con la participación de varios grupos del Programa. Este trabajo inicia una investigación colaborativa para el desarrollo de cultivos 3D, ex vivo, y modelos humanizados sobre terapia con células T en cáncer de mama. En el 2018, se ha iniciado un ensayo traslacional para búsqueda de biomarcadores de respuesta/resistencia a T-DM1 (GEICAM ensayo KATIA). Asimismo, se han reportado ensayos con nuevas estrategias antiHER2 y estudios de biomarcadores, tanto biológicos como del sistema inmune. En relación al último punto, destacar

la caracterización de una asociación relevante entre células NK, HLA y eficacia de anticuerpos anti-HER2. Estos resultados apoyan el diseño de un ensayo clínico sobre trasplante alogénico de células NK con participación de IPs del Programa de Mama y de otros Programas (I. Melero).

En el campo de los inhibidores de CDK4/6 hemos reportado ensayos clínicos relevantes en la enfermedad receptor hormonal positiva y la caracterización de firmas génicas asociadas a respuesta. Una valiosa aportación ha sido la descripción del comportamiento clínico de los cánceres de mama doble positivos para receptores hormonales (estrógeno y progesterona) frente a los positivos para un solo marcador. En la enfermedad luminal, destacar también la colaboración con otros grupos (R. Gomis) de CIBERONC para establecer el papel de MSK1 en el adormecimiento de la enfermedad micrometastásica.

En cáncer de mama triple negativo se ha colaborado en una nueva estrategia anti-estroma que parece combatir la quimioresistencia y modular la plasticidad de las stem cells. Se han publicado también ensayos con inhibidores de PARP, estudios de biomarcadores de respuestas, ensayos con inhibidores selectivos de la transcripción activa de genes codificadores de proteínas en cáncer de mama BRCA mutado y no mutado.

## Programa de Tumores del Tracto Respiratorio

Coordinador:  
**Luis Montuenga Badía**

Co-coordinador:  
**Luis Paz Ares Rodríguez**

En 2018, se han publicado 117 artículos con afiliación CIBERONC, algunos en revistas de índice de impacto sobresaliente, como el *NEJM*, *Cancer Discovery*, *Annals of Oncology*, *Clinical Cancer Research*, *Lancet Oncology*, *Lancet Respiratory Medicine*, *European Respiratory Journal*, etc.

Objetivo 1. Nuevas dianas terapéuticas. Hemos publicado datos sobre la inhibición de C5aR1 y su efecto en metástasis óseas. Intervinieron los grupos de Luis Montuenga (LM), Luis Paz-Ares

(LPA) y Carlos Camps (CC). Hemos estudiado la señalización de FGFR1 y sus interacciones con EGFR y N-cadherina, y la relevancia de esta interacción en terapias anti-FGFR (LPA y Amancio Carnero -AC-). Hemos caracterizado la amplificación o sobreexpresión de YES-1 como posible "driver" en carcinoma de pulmón y de cabeza y cuello. (LM, CC, LPA, Juan Pablo Rodrigo-Tapia -JPR- y Xosé Bustelo, del Programa de Mecanismos Moleculares).

Objetivo 2. Inmuno-oncología. Uno de nuestros IPs, LPA, ha contribuido este año de modo relevante a ensayos clínicos que están cambiando la práctica clínica: Durvalumab tras quimioterapia en pacientes con Carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP); Pembrolizumab más quimioterapia en carcinoma escamoso de pulmón; o Nivolumab más Ipilimumab en CNMP con alta carga mutacional (TMB) (Todos publicados en el *NEJM*). Se ha redactado el protocolo para la recogida prospectiva de muestras de la cohorte de inmuno-oncología IOR-CIBERONC (CC, LPA) y ahora está siendo

valorada por los comités éticos. Estamos también recogiendo muestras de una cohorte retrospectiva de pacientes tratados con inmunoterapia, con el objetivo de llegar a 300 pacientes. Hemos comenzado una caracterización exhaustiva molecular e inmune de la cohorte CIBERONC retrospectiva de casos quirúrgicos de CNMP (N>500). También se están estudiando dos plataformas para cuantificar el TMB (Illumina, ThermoFisher) comparándolas con la de FoundationOne. Hemos puesto a punto y comenzado a desarrollar la plataforma VECTRA-POLARIS para el análisis multiplex del "paisaje inmune" en cortes histológicos de cáncer de pulmón humano y de ratón. Hemos demostrado, en modelos preclínicos, la eficacia de las combinaciones de la inhibición del complemento y la inmunoterapia (LM).

Objetivo 3. Identificación y desarrollo analítico de biomarcadores con relevancia clínica en tumores del tracto respiratorio. Se ha realizado

un estudio prospectivo de un análisis de NGS en cfDNA (Guardant 360) para la caracterización molecular de CNMP avanzado en plasma (LPA, CC) Hemos publicado y patentado dos firmas pronósticas para adenocarcinoma y carcinoma escamoso de pulmón (LM en colaboración con CIBERES). Hemos contribuido a un análisis masivo de mutaciones de EGFR en biopsia líquida de pacientes de CNMP (CC, LPA).

Otros logros: Proyecto FIS obtenido a través de CIBER: "*Non-invasive immunogram: multidimensional approach for monitoring and characterization of immune status in lung cancer*" PIs: CC y Eloisa Jantus. Proyecto internacional EURONANOMED III: "Targeted multifunctional nanoemulsions to interrupt metastatic progression (METASTARG)" PI: María de la Fuente (cols: CC and Eloisa Jantus). Por último, miembros del programa han recibido un total de 7 ayudas del programa de formación y movilidad.

## Programa de Tumores Hematológicos

Coordinadora:  
**Dolors Colomer Pujol**

Co-coordinador:  
**Marcos González Diaz**

En 2018, se han publicado 117 artículos con Durante este año 2018 se ha seguido el plan experimental prefijado en el proyecto científico de nuestro Programa.

Se han publicado diversos trabajos colaborativos siendo el más destacado la publicación del epigenoma de la leucemia linfática crónica (LLC) (Beekman et al, *Nature Med*). Además, se ha caracterizado el perfil mutacional de diferentes entidades mediante estudios de secuenciación masiva (Ruiz-Heredia et al, *Haematologica*; Karube et al, *Leukemia*; Jimenez et al, *Ann Hematol*; Suárez-González et al, *Leukemia*), así como el impacto clínico de las mutaciones subclonales en la LLC (Nadeu et al, *Leukemia*). Se han descrito diferentes firmas moleculares para una mejor clasificación de diversas entidades (Clot et al, *Blood*; Huet et al, *Lancet Oncol*; Arana et al, *Leukemia*; Manso et al, *Oncotarget*; Plos One; Ibañez et al, *Plos One*), así como parámetros de mal pronóstico (Criado et al, *Leukemia*;

*Haematologica*; Matarraz et al, *Mod, Pathol*; Pardal et al, *Am J Hematol*; Montalban et al, *Br J Haematol*; Moreno et al, *Plos One*; Rodríguez-Otero et al, *Leukemia*; Martínez-Laperche et al, *Br J haematol*; Labrador et al, *Leuk&Lymp*). También hemos propuesto que la sobreexpresión de ciclina D1 induce una disminución de la transcripción global en el LCM (Albero et al, *J Clin Invest*).

Se ha analizado nuevos modificadores epigenéticos (Rabal et al, *J Med Chem*), inhibidores de la regulación del pH intracelular (Celay et al, *Haematologica*), inhibidores de BET (Esteve-Arenys et al, *Oncogene*) y mecanismos de resistencia a sorafenib (Macias et al, *Oncotarget*) y bortezomib (Heine et al, *J Hematol Oncol*). Se han realizado diversos estudios relacionados con el sistema inmune y trasplante (García-Guerrero et al, *Front Immunol*; Rodríguez-Barbosa et al, *MoAbs*; García-Barchino et al, *J Pathol*; Preciado et al, *Biol Blood Marrow Transplant*).

Se han presentado los resultados de diferentes ensayos clínicos en fase I-II (Martínez-Cuadrón D, *Ann Hematol*; San Miguel et al, *Haematologica*), ensayos internacionales (Mateos et al, *N Engl J Med*; Cuneo et al, *Haematologica*, Saussele et al, *Lancet Oncol*; Siegel et al, *J Clin Oncol*; Stauder et al, *Leukemia*) y de trasplante hematopoyético (Garderet, et al, Stiff et al, Stah et al, *Biol Blood Marrow Transplant*; Giannotti et al, *J Hematol Oncol*; Gayoso et al *Eur J Haematol*). Se está desarrollando un ensayo clínico investigacional promovido por el ISCIII con un anti-CD19+

CART- 4-1BB-CD3z (ARI-0001) para pacientes resistentes y refractarios de leucemias y linfomas CD19+ generado íntegramente en un grupo del CIBERONC.

Los miembros del grupo han participado en la elaboración de recomendaciones y guías clínicas (Caers et al, *J Hematol Oncol*; Ludwig et al, *Leukemia*; Mozas et al, *Blood Cancer J*; Mora et al, *Curr Opin Oncol*; Malcikova et al, *Leukemia*;

Gonzalez-Barca et al, *Oncotarget*; Romero et al, *Med.Clin*), en la estandarización de la enfermedad mínima residual en el MM (Holstein et al, *Biol Blood Marrow Transplant*) y en la elaboración de revisiones en revistas de alto impacto (Puente et al, *Blood*; Garcia-Sanz et al, *Expert Opin Drug Saf*; Beekman et al, *Curr Opin Hematol*; Piris et al, *Semin Diagn Pathol*. Montore et al, *Curr Opin Oncol*).

## Programa de Tumores de Baja Prevalencia

Coordinadora:  
**Enrique de Álava Casado**

Co-coordinador:  
**Ignacio Melero Bermejo**

El reto de nuestro Programa para 2018 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 objeto del Programa.

La primera mitad de 2018 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 Endoglina (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 utilizando la tecnología CRISPR-Cas9, que se utilizaron para evaluar la funcionalidad de estas moléculas en modelos in vitro e in vivo de melanoma uveal.

Estos resultados se incluyeron en una solicitud Transcan-2 enviada aceptada en febrero de 2018 (primer filtro) y abril de 2018 (segundo filtro) y

que finalmente no fue financiada. La generación de resultados preliminares adicionales de este primer proyecto cooperativo del Programa continúa en estos momentos.

Esta acción también dio lugar a la organización del primer evento colaborativo entre GETHI y CIBERONC para el estudio de sinergias en tumores de baja prevalencia. En este caso, la reunión estuvo focalizada en el melanoma uveal y más de 40 especialistas en la materia analizaron de manera holística las necesidades actuales en la investigación, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Durante la segunda mitad de 2018, el Programa llevó a cabo la redacción y puesta en marcha de 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 el cual hasta ahora no se había llevado a cabo ninguna investigación traslacional cooperativa en España. El proyecto se puso en marcha en septiembre de 2018, tras ser aprobado por el Comité Científico Asesor Externo de CIBERONC. Los logros hasta finales de diciembre de 2018 incluyen:

- Recopilación de cohorte de descubrimiento. Se ha recogido una colección única de muestras emparejadas (primarias / metástasis) de 50 pacientes con adenocarcinoma endometrial metastático y 25 muestras de leiomiomas con seguimiento detallado de 4 hospitales diferentes (IPs: Xavier Matías-Guío, Santiago Ramón y Cajal, Rosa Noguera, Enrique de Álava).
- El inicio de la caracterización patológica de la cohorte de descubrimiento tuvo lugar en noviembre de 2018.

La actividad de este segundo proyecto cooperativo se prolongará hasta finales de 2020.

## Programa de Mecanismos de Progresión Tumoral

Coordinador:

**Xosé García Bustelo**

Co-coordinadora:

**Anna Bigas Salvans**

**Avances científicos:** Éstos incluyen el descubrimiento de un papel supresor de tumores de las oncoproteínas RAS localizadas en el aparato de Golgi (*Nat Commun*, PMID 30185827; Piero Crespo y Xosé R. Bustelo), de una nueva vía de señalización implicada en la generación de metástasis durmientes en cáncer de mama (*Nat Cell Biol*, PMID 29358704; Arkaitz Carracedo) y de una nueva vulnerabilidad terapéutica del cáncer colorrectal (*Nat Commun*, PMID 30065304; Anna Bigas). También se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos para gliomas difusos (*Clin Cancer Res*, PMID 29615461; Joan Seoane), cáncer de mama (*Oncogene*, PMID 30087437; Xosé R. Bustelo) y cáncer de tiroides (*Annal Oncol*, PMID 29648575; Joan Seoane) usando tanto firmas diagnósticas como de taxonomía molecular. Finalmente, se han publicado revisiones científicas en revistas de alta relevancia en el campo de la oncología molecular como son *Curr Opin Cell Biol* (Anna Bigas, Xosé Bustelo; PMIDs 30287131, 30007125, 30006050), *Curr Opin Cell Genet* (Xosé R. Bustelo; PMID 29100209), *Nat Rev Cancer* (Arkaitz Carracedo; PMID 30194362), *Sci Sig* (Piero Crespo con Eugenio Santos; PMID 30377222), *Cell Stem Cell* (Anna Bigas, PMID 29727679) y *Trends Cancer* (Xosé R. Bustelo con Piero Crespo, PMID 30149880).

**Herramientas de uso común:** Se ha desarrollado una herramienta online que permite el análisis in silico de diversas bases de datos genómicas de cáncer por usuarios sin conocimientos bioinformáticos ([http://web.bioinformatics.cicbiogune.es/CANCER\\_TOOL/](http://web.bioinformatics.cicbiogune.es/CANCER_TOOL/)). Esta herramienta ha sido también publicada durante este periodo (Cancer Res, PMID 30232219; Arkaitz Carracedo, Xosé R. Bustelo, Carlos López-Otín).

Diversos miembros del Programa han estado implicados en la puesta en marcha y trabajo de diversos Módulos de Trabajo del CIBERONC, entre los que se encuentran el de Bioinformática (Xosé R. Bustelo, Arkaitz Carracedo, Carlos López-Otín, Javier Oliver, Jesús M. Paramio), Resistencia y Nuevas Terapias (Jesús M. Paramio), Inmuno-Oncología (Anna Bigas), Biopsia Líquida (Joan Seoane) y Modelos Experimentales (Xosé R. Bustelo, Arkaitz Carracedo, Alberto Muñoz).

**Captación de fondos:** el Programa mantiene financiación a través de proyectos altamente competitivos como son los de la AECC (Xosé R. Bustelo, Piero Crespo, Anna Bigas, Joan Seoane), la Fundación La Caixa (Arkaitz Carracedo) y programas de la UE, incluyendo entre estos últimos los correspondientes a programas H2020 estándar (Anna Bigas), ERC-Consolidator (Arkaitz Carracedo) y ERC-Advanced (Carlos López-Otín).

**Diseminación científica:** miembros del Programa han organizado tres conferencias de la European Association for Cancer Research (Arkaitz Carracedo, Joan Seoane), el XLI Congreso de la European Thyroid Society (Pilar Santisteban) y dos simposios correspondientes a los congresos internacionales de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (Xosé R. Bustelo) y de la Asociación Española contra el Cáncer (Carlos López-Otín). Se ha organizado también un curso sobre Técnicas Genómicas (Jesús M. Paramio) para miembros del CIBERONC.

**Liderazgo científico:** miembros de nuestro Programa han sido nombrados miembros de las juntas directivas de la EACR (Arkaitz Carracedo, Joan Seoane) y ESMO (Joan Seoane). Arkaitz Carracedo recibió premios al mejor científico joven de la SEBBM y de AstraZeneca. Roger R. Gomis (grupo de Arkaitz Carracedo) recibió el ASEICA Young Investigator Award.

# Programa de Formación y Movilidad

Coordinadora:  
**Amparo Cano García**

Co-coordinadora:  
**Anna Bigas Salvans**

Las actividades más destacadas del PFM se han dirigido a los siguientes sub-Programas:

## *Promoción de jóvenes investigadores*

Se promovió la celebración del I Encuentro de Jóvenes Investigadores (I EJI, celebrado el 14 noviembre de 2018, Escuela Nacional de Sanidad, Madrid). La organización del Encuentro fue realizada por jóvenes investigadores CIBERONC (predoctorales y postdoctorales junior). Para ello, se eligió un comité organizador integrado por 6 miembros (uno por Programa de investigación CIBERONC) que organizó el programa científico y resto de actividades del Encuentro. Se realizaron 6 sesiones científicas (una por programa científico) en las que se incluyeron 2 comunicaciones orales por sesión (una predoctoral, una postdoctoral), seleccionadas por la Coordinación del PFM entre un total de 42 abstracts presentados. Se concedió un premio por categoría a las mejores comunicaciones orales, elegidas por votación entre los asistentes. El programa científico se completó con una sesión plenaria y dos mesas redondas. La jornada tuvo gran audiencia (limitado a 60 participantes, por la disponibilidad del aforo) y excelente acogida

por los investigadores jóvenes que valoraron la experiencia como de alto valor formativo, como se reflejó en la encuesta de satisfacción realizada, la cual obtuvo una valoración global de 2,7 sobre 3.

## *Iniciación a la investigación*

Destaca el programa de contratos lanzadera (co-financiados por el Programa y los grupos de investigación). Se financiaron 5 contratos por un periodo de 6 meses para estudiantes post-master.

## *Movilidad*

Se financiaron 14 estancias cortas en grupos nacionales y 7 internacionales, de un total de 27 solicitudes.

## *Formación*

Se financió la organización de 3 cursos por investigadores CIBERONC (Genómica del Cáncer, Métodos estadísticos aplicados al estudio de la microbiota, *Next Generation Sequencing* aplicada al diagnóstico de neoplasias hematológicas) y la asistencia a cursos formativos externos a CIBERONC de un total de 18 investigadores (postdoctorales, predoctorales y técnicos) sobre un total de 31 solicitudes.

Las actividades del PFM fueron evaluadas como excelentes por el comité asesor externo lo que conllevó a un aumento del 11% del presupuesto del Programa para 2019.

# Producción Científica

## Publicaciones

### Nº de publicaciones en 2018

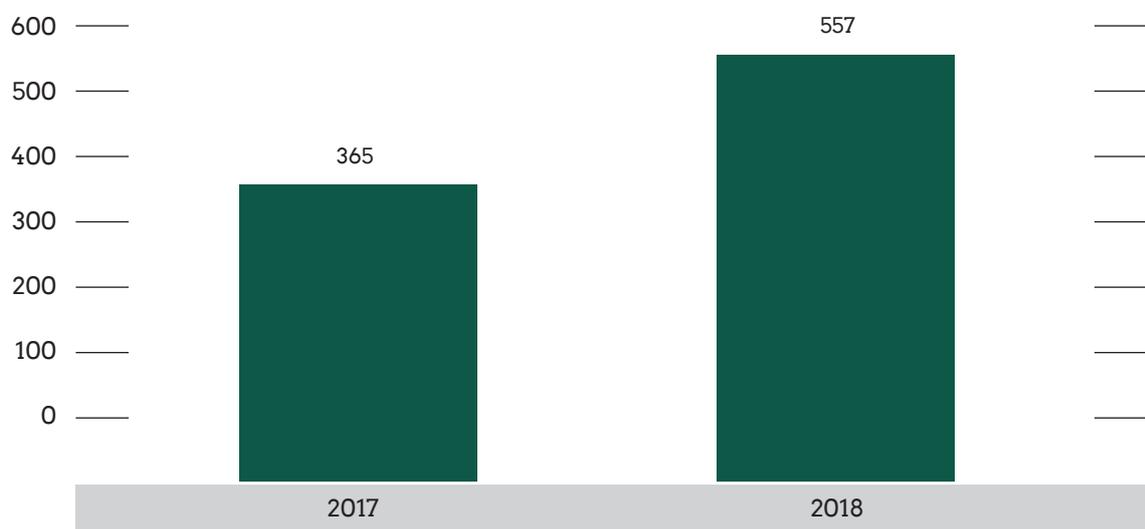
TOTALES	557
Q1	386
D1	222

### Colaboraciones

CIBERONC	128
CIBER*	133

\*Entre varias áreas temáticas

### Evolución publicaciones



### 10 publicaciones más relevantes del CIBERONC durante 2018 según factor de impacto

FI	Publicación
79,2580	LITTON J.K., RUGO H.S., Ettl J., HURVITZ S.A., GONCALVES A., LEE K.-H. ET AL. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. New England Journal of Medicine. 2018;379(8):753-763.

79,2580	DIMOPOULOS M.A., DYTFFELD D., GROSICKI S., MOREAU P, TAKEZAKO N., HORI M. ET AL. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2018;379(19):1811-1822.
79,2580	MORSCHHAUSER F, FOWLER NH, FEUGIER P, BOUABDALLAH R, TILLY H, PALOMBA ML ET AL. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. The New England journal of medicine. 2018;379(10):-.
50,1670	PASTOR F, BERRAONDO P, ETXEBERRIA I., FREDERICK J., SAHIN U., GILBOA E. ET AL. An rna toolbox for cancer immunotherapy. Nature Reviews Drug Discovery. 2018;17(10):751-767.
42,7840	KESHET R, SZLOSAREK P, CARRACEDO A, EREZ A, CARRACEDO PEREZ ARKAITZ. Rewiring urea cycle metabolism in cancer to support anabolism. Nature reviews. Cancer. 2018:-.
41,5770	COBO I, MARTINELLI P, FLANDEZ M., BAKIRI L., ZHANG M., CARRILLO-DE-SANTA-PAU E. ET AL. Transcriptional regulation by NR5A2 links differentiation and inflammation in the pancreas. Nature. 2018;554(7693):533-537
41,5770	TAURIELLO DVF, PALOMO-PONCE S, STORK D, BERENGUER-LLERGO A, BADIA-RAMENTOL J, IGLESIAS M ET AL. TGFβ drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. Nature. 2018;554(7693):-.
36,4180	SAUSSELE S., RICHTER J., GUILHOT J., GRUBER F.X., HJORTH-HANSEN H., ALMEIDA A. ET AL. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. The Lancet Oncology. 2018;19(6):747-757.
36,4180	HUET S., TESSON B., JAIS J.-P., FELDMAN A.L., MAGNANO L., THOMAS E. ET AL. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. The Lancet Oncology. 2018;19(4):549-561.
36,4180	HURVITZ S.A., MARTIN M., SYMMANS W.F., JUNG K.H., HUANG C.-S., THOMPSON A.M. ET AL. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2018;19(1):115-126.

## Grupos CIBERONC. Publicaciones 2018

Jefe de Grupo	Total	Q1	D1	Institución. Centro	Provincia. Centro
 Álava Casado Enrique de	11	9	5	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla. Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
 Albanell Mestres, Joan	18	14	7	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona. Hospital del Mar	Barcelona
 Aranda Aguilar, Enrique	8	6	1	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (Fibico). Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba	Córdoba
 Arribas López, Joaquín	8	8	6	Fundación Privada Instituto de Investigación Oncológica Valle de Hebrón-VHIO	Barcelona
 Batlle Gómez, Eduard	1	1	1	Fundación Privada Instituto de Recerca Biomédica (IRB-Barcelona)	Barcelona
 Bigas Salvans, Anna	12	11	7	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona. Hospital del Mar	Barcelona
 Bosch José Francesc, Xavier	5	2	1	Fundación Idibell Hospital. Universitario de Bellvitge	Barcelona

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Total</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución. Centro</i>	<i>Provincia. Centro</i>
 Campo Guerri, Elías	24	22	18	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
 Camps Herrero, Carlos	14	7	2	Consortio Hospital General Universitario Valencia. Fundación de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia	Valencia
 Cano García, Amparo	4	4	0	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
 Capella Munar, Gabriel	20	17	6	Fundación Idibell. Hospital Duran y Reynals	Barcelona
 Carnero Moya, Amancio	0	0	0	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla. Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
 Carracedo Pérez, Arkaitz	24	18	14	CIC Biogune	Vizcaya
 Carrato Mena, Alfredo	14	10	5	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Ramón y Cajal	Madrid
 Cervantes Ruiperez, Andrés	17	13	11	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación Incliva)	Valencia
 Colomer Pujol, Dolors	19	18	13	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Barcelona
 Crespo Baraja, Piero	6	5	4	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria	Cantabria
 Díaz-Rubio García, Eduardo	24	19	6	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Clínico San Carlos	Madrid
 Esteller Badosa, Manel	10	9	7	Fundación Idibell. Hospital Durán Reynals	Barcelona
 Feliu Batlle, Jaime	9	8	7	Servicio Madrileño de Salud. Hospital La Paz	Madrid
 García Bustelo, Xose Ramon	13	7	4	Fundación de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca. Centro de Investigación del Cancer	Salamanca
 González Díaz, Marcos	23	19	11	Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León. Hospital Universitario de Salamanca	Salamanca
 Lluch Hernández, Ana	11	5	3	Fundación Para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación Incliva)	Valencia
 López López, Rafael	20	12	5	Servicio Gallego de Salud. Complejo Hospitalario Universitario Santiago	A Coruña
 López Otín, Carlos	16	13	10	Universidad de Oviedo. Facultad de Medicina	Asturias
 Malats Riera, Nuria	8	7	6	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	Madrid
 Martín Jiménez, Miguel	24	14	12	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Gregorio Marañón	Madrid
 Matías-Guiu Guía, Francisco Javier	15	5	1	Instituto de Investigación Biomédica de Lleida. Fundación Dr. Pifarre	Lleida
 Melero Bermejo, Ignacio	26	19	14	Universidad de Navarra. Clínica Universitaria de Navarra	Navarra
 Montuenga Badía, Luis	17	16	7	Fundación para la Investigación Médica Aplicada	Navarra
 Muñoz Terol, Alberto	5	5	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Total</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución. Centro</i>	<i>Provincia. Centro</i>
 Noguera Salva, Rosa	10	7	4	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación Incliva)	Valencia
 Oliver Pozo, Francisco Javier	3	3	1	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra	Granada
 Orfao de Matos Correia e Vale, Jose Alberto	9	9	6	Fundación de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer	Salamanca
 Palacios Calvo, José	0	0	0	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Ramón y Cajal	Madrid
 Pandiella Alonso, Atanasio	9	6	2	Fundación de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer	Salamanca
 Paramio González, Jesús María	17	9	7	Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)	Madrid
 Paz-Arés Rodríguez, Luis	25	17	9	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Universitario 12 de Octubre	Madrid
 Pérez Simón, Jose Antonio	8	5	1	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla. Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
 Piris Pinilla, Miguel Ángel	8	4	2	Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Madrid
 Prosper Cardoso, Felipe	12	10	8	Fundación para la Investigación Médica Aplicada	Navarra
 San Miguel Izquierdo, Jesús Fernando	24	23	20	Universidad de Navarra. Clínica Universitaria de Navarra	Navarra
 Santisteban Sanz, María del Pilar	6	4	3	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
 Santos de Dios, Eugenio	5	3	2	Fundación de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer	Salamanca
 Ramon y Cajal, Agüeras Santiago	18	12	8	Fundación Hospital Universitario Vall D'Hebrón - Institut De Recerca (VHIR). Hospital Valle Hebrón	Barcelona
 Real Arribas, Francisco Xavier	7	6	5	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	Madrid
 Rodrigo Tapia, Juan Pablo	22	11	1	Fundación para el fomento en Asturias de la Investigación Científica Aplicada y la Tecnología. Hospital Universitario Central de Asturias	Asturias
 Sanz Alonso, Miguel Ángel	4	2	0	Universidad de Navarra. Clínica Universitaria de Navarra	Navarra
 Seoane Suárez, Joan	6	6	6	Fundación Privada Instituto de Investigación Oncológica Valle de Hébrón-VHIO	Barcelona
 Taberbero Caturla, José María	18	16	13	Fundación Privada Instituto de Investigación Oncológica Valle de Hébrón-VHIO	Barcelona

The image features a complex network of thin, purple and blue fibers, resembling a neural network or a microscopic view of biological tissue. A large, semi-transparent yellow rectangular area covers the right two-thirds of the image. The text 'Salud Mental' is positioned in the upper left of this yellow area. The words 'PRES', 'SENTA', and 'CIÓN' are stacked vertically in large, bold, white letters across the center of the yellow area, with the 'P' of 'PRES' partially overlapping the 'S' of 'SENTA' and the 'C' of 'CIÓN' partially overlapping the 'A' of 'SENTA'.

**Salud Mental**

**PRES  
SENTA  
CIÓN**



# Presentación del director científico

*Eduard Vieta Pascual*

Dos mil dieciocho ha sido un año destacadísimo para CIBERSAM, tal como recoge esta memoria anual que muestra los importantes avances científicos que ha protagonizado el CIBER de Salud Mental a lo largo de este año recién terminado. Un año en el que CIBERSAM ha publicado un número récord de artículos científicos (663, 21.56% de los cuales en el primer decil de la especialidad), nuevas patentes y guías para la práctica clínica, tesis doctorales y premios internacionales. Este año, tres investigadores de CIBERSAM figuran en la lista de los más influyentes del mundo a partir del número de citas de sus artículos. Pero las cifras se quedan cortas cuando analizamos lo más relevante: los avances en el conocimiento científico.

En 2018, CIBERSAM ha contribuido decisivamente a descubrir nuevos mecanismos de acción para el desarrollo de fármacos antidepresivos de acción rápida, ha participado nuevamente en el macroyecto de la carga global de las enfermedades mentales (con dos publicaciones sobre el tema en *Lancet* y una en *JAMA* en 2018) y ha sido actor relevante en investigaciones colaborativas internacionales publicadas en revistas del máximo prestigio, como *Nature*, *Science* y *Cell*, que han ayudado a comprender el papel de las variantes genéticas involucradas en los trastornos mentales graves. CIBERSAM también ha difundido los resultados de estudios epidemiológicos sobre la validez clínica de los criterios diagnósticos CIE-11 y sobre la relación entre ansiedad y deterioro cognitivo y ha publicado avances importantes en la neurobiología del trastorno bipolar, la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos de la personalidad o de los trastornos del neurodesarrollo. Los artículos son el fruto de proyectos competitivos, mayoritariamente internacionales, y en esta línea

se ha conseguido financiación para proyectos de la Unión Europea, la *Brain and Behavior Research Foundation* de Estados Unidos y del Gobierno de Canadá.

También este año CIBERSAM ha continuado aplicando el plan estratégico 2017-2019 que incluye un mayor foco en las necesidades y participación de los pacientes. En esta línea, en 2018 se ha hecho especial hincapié en la necesidad de mejorar la atención temprana en salud mental e identificar factores de riesgo de psicopatología en población vulnerable. CIBERSAM ha colaborado en la elaboración del Primer **Libro Blanco de la intervención temprana en psicosis en España** y ha publicado un artículo clave en *American Journal of Psychiatry* subrayando la importancia de una intervención precoz en el trastorno bipolar. Como en años anteriores, el programa de formación de CIBERSAM ha contado con el exclusivo Máster Interuniversitario de Iniciación a la investigación en Salud Mental, que este año ha vuelto a completar el máximo de solicitudes de inscripción. Las plataformas de Neuroimagen, la Biblioteca de Instrumentos en Salud Mental y Discapacidad y la Colección de ADN, junto a la Plataforma externa del Banco de Cerebros, han seguido recogiendo muestras para servir a proyectos colaborativos intra- e inter-CIBER. Un año más, CIBERSAM ha sido un socio privilegiado para participar en grandes consorcios de investigación en genética y neuroimagen. Esta memoria resume, en pocas páginas, el esfuerzo de centenares de investigadores que han contribuido a mejorar nuestra comprensión de las enfermedades mentales y su tratamiento. Como director científico, me siento orgulloso de mis compañeros y compañeras de viaje y del retorno social que supone el trabajo que desarrollan.

# Programas Científicos

## Depresión y Prevención del Suicidio

**Coordinador:**  
**Víctor Pérez Sola**

En el año 2017 se propuso un cambio en el nombre del programa reconociendo así la importancia de la prevención de suicidio en los objetivos del CIBERSAM. El suicidio es la principal causa de muerte evitable en el mundo y una de las principales causas de muerte entre los jóvenes, por lo que su impacto es devastador y de gran alcance, afectando a familias, comunidades y sociedades en general. Varios grupos han centrado su investigación en la evaluación de los factores de riesgo de la conducta suicida, trabajando en la implantación de estrategias de prevención y evaluación de su eficacia y participando en la creación de la futura estrategia nacional para la prevención del suicidio.

Investigadores del programa han colaborado en diversos estudios epidemiológicos e iniciativas internacionales. Entre ellos, destacan los estudios de validez clínica de los criterios diagnósticos CIE-11, así como la pertenencia a una red mundial de expertos convocados por la OMS y la Organización Internacional de los Trabajadores para evaluar el impacto de trabajar un elevado número de horas y la incidencia de depresión. Otra de las líneas de investigación es la evaluación de poblaciones de alto riesgo como ancianos, niños y periodo perinatal, o los determinantes sociales como nivel socioeconómico, desempleo o soledad en la etiopatogenia de la enfermedad.

En la línea de nuevas dianas terapéuticas se ha identificado una nueva diana para un tratamiento más rápido y eficaz de la depresión a través de oligonucleótidos inhibitorios dirigidos

hacia las neuronas monoaminérgicas. Varios grupos básicos han centrado su trabajo en los mecanismos de acción de los fármacos que actúan sobre la vía glutamatérgica en el tratamiento de la depresión. Se trata de una nueva estrategia terapéutica que cambiará los paradigmas actuales en el tratamiento de la depresión. Diversos grupos clínicos y básicos lideran la investigación en la evaluación y estudio del mecanismo de acción de la Estimulación Cerebral Profunda y la TEC en el tratamiento de los trastornos mentales severos resistentes. Por último, también se ha evidenciado el potencial del cannabidiol y las ampaquinas como antidepresivos de acción rápida, evaluando sus efectos a nivel conductual, neuroquímico y molecular. Se han iniciado varios proyectos colaborativos para la creación y validación de programas de rehabilitación funcional como estrategia terapéutica en la sintomatología cognitiva. Se han descrito los factores más relacionados con la respuesta terapéutica, analizado las barreras que limitan la respuesta al tratamiento o la implicación de síntomas claves como los ritmos circadianos, los estudios farmacogenéticos o la dieta mediterránea en la evolución del trastorno y la respuesta terapéutica. También se han llevado a cabo estudios sobre biomarcadores de neuroimagen, genéticos y neurohormonales en diferentes fenotipos clínicos de depresión.

En cuanto a las bases neuroquímicas de la depresión, los estudios confirman la implicación de la corteza cingulada ventral como área cortical clave en la fisiopatología y tratamiento de la depresión, mostrando la implicación de los transportadores gliales de glutamato mediante siRNAs en modelos animales de depresión. También se confirman la importancia de los procesos inflamatorios-inmunológicos en la etiopatogenia de la depresión y el importante papel de las vías cannabinoideas en la fisiopatología de la enfermedad o el suicidio y su posible utilidad como diana terapéutica.

## Esquizofrenia

Coordinador:  
**Benedicto Crespo-Facorro**

Entre los resultados más notables del programa durante el año 2018 destaca un cómputo de 81 publicaciones (25 de ellas (30%) con autoría preferente de CIBERSAM) en revistas indexadas en el primer décil según el JCR en áreas de psiquiatría, neuroimagen, genética, ciencias multidisciplinares, neurología y neurociencias.

Vinculados al programa se han conseguido a lo largo de 2018: 2 proyectos de la *Brain and Behavior Research Foundation*, 1 proyecto financiado por NIMH, 3 proyectos H2020 y 3 proyectos financiados por el Gobierno de Canadá, así como una participación COST-H2020. De carácter nacional, un total de 24 proyectos han obtenido financiación competitiva en convocatorias públicas del AES 2017 y 2 en convocatorias privadas competitivas.

En relación a contratos de recursos humanos es muy destacable la incorporación de muchos investigadores mediante la obtención de 1 contrato postdoctoral Marie Curie, 2 contratos Ramón y Cajal, 2 contratos Miguel Servet, 2

contratos Río Hortega, 2 Sara Borrell, 1 FTU y 2 PFIS.

Han sido 2 las patentes publicadas:

- *Synthetic I2 imidazoline receptor ligands for prevention or treatment of human brain disorders*. Autores: María Carmen Escolano, Mercé Pallás, Cristian G. Griñan, Sonia Ribas, L.F. Callado, Jesús García Sevilla. PCT/EP2018/085742;
- *An integrated system to predict response to ECT based upon brain functional connectivity patterns, as determined by FMRI*. Autores: Marta Moreno, Joan Prudic, Stefan Rowny y Daniel Javitt; CU17136 (presentada definitivamente en EEUU el 30/3/2018).

7 han sido las tesis doctorales leídas dentro de los grupos CIBERSAM (una con mención internacional) y dos tesis de investigadores CIBERSAM recibieron este año el premio extraordinario de doctorado.

Respecto a otros méritos, los componentes del programa y su trabajo han sido reconocidos con diversos premios en reuniones, congresos, simposios nacionales e internacionales y por asociaciones de familiares.

Logros científicos más destacados del 2018:

- Artículos en *Science* y *Nature*.

## Trastorno Bipolar

Coordinadora:  
**Ana González-Pinto**

Entre los resultados más relevantes del programa destacan los 36 artículos de primer decil que se han publicado en revistas de máximo prestigio como *World Psychiatry*, *British Journal of Psychiatry*, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *Molecular Psychiatry*, *JAMA Psychiatry*, *American Journal of Psychiatry*, *Lancet* o *Schizophrenia Bulletin*.

El programa cuenta con un elevado índice de internacionalización y productividad científica, destacando los trabajos colaborativos entre grupos CIBERSAM y otras áreas del CIBER, y las

colaboraciones nacionales e internacionales.

Durante 2018 se han obtenido 9 nuevos proyectos nacionales e internacionales con financiación competitiva (FIS, ISCIII, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, UE-HORIZON 2020, Generalitat de Catalunya).

Además, se ha conseguido dos contratos privados:

- Contrato grupo CB/07/09/0024 con empresa EVERIS. Título: "Smart Remote Treatment: medicina personalizada para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar."
- Contrato de Servicios de Formación entre la FINBA (Fundación para la Investigación Biosanitaria del Principado de Asturias) y Pfizer SLU. Título: "Estancia clínica para formación en el Programa de Deshabitación Tabáquica para pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar".

Los premios y distinciones recibidos por miembros del programa han sido:

- Premio 2º mejor artículo de ámbito internacional en las Jornadas de Investigación e Innovación Bioaraba "*The complex association between the antioxidant defence system and clinical status in early psychosis*".
- Tercer premio al mejor artículo de ámbito internacional en las Jornadas de Investigación e Innovación Bioaraba "*Can lithium salts prevent depressive episodes in the real world?*".
- Premio en el Congreso Nacional de Psiquiatría 2018 "Uso de benzodiacepinas en pacientes con trastorno bipolar".
- Eduard Vieta entre los científicos más influyentes del mundo según la lista publicada por *Clarivate Analytics. 2018 Highly Cited Researchers*.
- Diego Hidalgo-Mazzei Premio Hestia 2018 a la Excelencia en Investigación Sociosanitaria y en Salud Mental en la categoría de Mejor Proyecto Realizado o Trabajo Publicado por el Proyecto SIMPLe (*Self-monitoring and psychoeducation in bipolar patients with a smartphone application*).
- Premio a la tesis doctoral "*Application of information and communication technologies (ICTs) in bipolar disorder*" (Diego Hidalgo-Mazzei) dirigida por Eduard Vieta y Francesc Colom.

- Premio Barraquer i Bordas a la tesis doctoral "El trastorno bipolar: cambios cerebrales asociados con el estado de ánimo y el deterioro cognitivo" (Silvia Alonso) dirigida por Edith Pomarol-Clotet y Eduard Vieta.

Entre los logros científicos conseguidos destacan:

- Tesis doctoral: "*Self and Hetero-Aggression: Clinical Implications in Bipolar Disorder and Mixed States*" (Norma Verdolini) dirigida por Eduard Vieta e Isabella Pachiarotti.
- Participación del Dr. Vieta en un estudio colaborativo internacional publicado en *Cell* que disecciona genéticamente el trastorno bipolar y la esquizofrenia e identifica diversas regiones génicas involucradas en las similitudes y diferencias entre ambos trastornos.
- Contrato Rio Hortega para 2018-2019 (Marina Garriga), siendo Eduard Vieta el director científico.
- Web [www.bipogent.cat](http://www.bipogent.cat) destinada a dar información y reclutar pacientes y controles para el estudio financiado por ISCIII y CIBERSAM (grupos liderados por: Peter J. Mckenna, Eduard Vieta y Elisabet Vilella).
- Participación de investigadores FIDMAG en el consorcio internacional ENIGMA.
- Guía clínica "Coerción y salud mental. Reglas para las decisiones clínicas". Manuel Gómez-Beneyto.

## Innovación Terapéutica

Coordinador:  
**Francesc Artigas Pérez**

Entre los resultados más relevantes (2018) destacan la publicación de 12 guías clínicas y 59 artículos de D1, distinguiéndose los publicados en *Nature* (IF:41,577), *Science* (IF:41,058), *Cell* (IF:31,398), *JAMA Psychiatry* (IF:16,642), *Nature Reviews Disease Primers* (IF:16,071) y *Lancet Psychiatry* (IF:15,233).

En innovación destacan 5 solicitudes de patentes (EP18382191.7, PCT/ES2018/070194, P201800272 y PCT/EP2018/085742; extensión EEUU/Canadá: P201500129).

En cuanto a captación de recursos, se han obtenido 30 ayudas/proyectos procedentes de organismos públicos estatales (MSSSI: PNSD2017/085; MINECO: SAF2017-86620-R, SAF2017-85888-R, SAF2017-83053-R; ISCIII: PI17/01766, PI17/00064, PI17/01066, PI17/00941, PI18/01691, PI18/00789, PI18/01001, PI18/00805, DTS17/00122, PT17/0017/0039 y PT17/0005/0001), autonómicos (GENCAT: 2017SGR717, PERIS-SLT006/17/00357; CAM: S2017/BMD-3867; Junta de Andalucía: PI-0134-2018; GVA: INNVAL10/18/003), fundaciones (CEI·MAR: CEIJ-013; IDIVAL: INNVAL18/30; CaixaImpulse; CajaVital), fundaciones/universidades internacionales (ERAB: EA1819; UPENN: 1R01MH112070-01A1) y Unión Europea (H2020: GA754907, GA801091, Schizo-EPICOG 747487; EU18/08-VET PSYCH UP).

## Premios y distinciones:

- Grupo IP Eduard Vieta: Eduard Vieta citado entre los científicos más influyentes del mundo, Clarivate Analytics; Premio Hestia a la Excelencia en Investigación Sociosanitaria y en Salud Mental, proyecto SIMPLe y Premio Extraordinario de Doctorado Medicina por la UB (Diego Hidalgo-Mazzei).
- Grupo IP José Javier Meana: Mención honorífica a la mejor comunicación oral, *1st Meeting in Translational Pharmacology* (G. Rivero, I. Brocos-Mosquera, J.J. Meana y L.F. Callado).
- Grupo IP Juan Carlos Leza: 1º Premio "Mejor trabajo periodístico de ámbito sanitario", premios Albert Jovell (José Martínez López, Marisol Picón y Marina Díaz Marsá); grupo evaluado como "Excelente" por la AEI.
- Grupo IP Manuel Desco: Premio Santiago Reig CIBERSAM (Susana Carmona); mejor póster "X-Ray Imaging Technology", congreso EMIM (A. Martínez, C. Martínez, M. Desco, M. Abella); 1º premio "Fundación Caja Rural" al mejor póster (L. de Sena, A. Arévalo, E. Bello, J. Ripoll, M. Desco, M.V. Gómez-Gaviro) y 2º premio "Grupo CTO", modalidad "Comunicación oral" (A. Arévalo, E. Bello, J. Ripoll, M. Desco, M.V. Gómez-Gaviro), congreso CEIBS.
- Grupo IP Juan A. Micó: Premio Mariano Marcos Bárcena a la Transferencia e Innovación por la mejor patente (Esther Berrocoso y Juan Antonio Micó); póster premiado 31st ECNP (Laura Pérez Caballero).
- Grupo IP Francesc Artigas 2 posters premiados, ECNP Workshop (Mireia Tarrés Gatus y Rubén Pavía Collado).
- Grupo IP Benedicto Crespo: Premio Extraordinario de Doctorado 2018 por la UC (Javier Vázquez Bourgon).

Entre los logros científicos destacan, entre otros:

- Descubrimiento de una proteína clave en el desarrollo del autismo (CPEB4).
- Identificación de una nueva estrategia terapéutica en la enfermedad de Parkinson basada en oligonucleótidos inhibitorios conjugados.
- Estudio de las consecuencias metabólicas del efecto insercional del electrodo en DBS mediante PET.
- Demostración de la mediación noradrenérgica en el efecto antidepresivo de la Estimulación Cerebral Profunda en cortex prefrontal.
- Potencial del cannabidiol y las ampakinas como antidepresivos de acción rápida: efectos conductuales, neuroquímicos y moleculares.
- La activación de receptores del BDNF modifica la dinámica estructural de elementos presinápticos y postsinápticos en el neocortex.
- Estudio genético para el diagnóstico diferencial de trastorno bipolar y la esquizofrenia, identificándose diversas regiones génicas involucradas en las similitudes y diferencias entre ambos trastornos.
- Consolidación como referente en el diagnóstico y tratamiento precoz de las psicosis.
- Los metabolitos de la kinurenina alteran la transmisión excitatoria en un modelo experimental de depresión.

## Trastornos Mentales del Niño y el Adolescente

**Coordinadora:**  
**Josefina Castro Fornieles**

El programa de trastornos mentales del niño y el adolescente está integrado por seis grupos del CIBERSAM, clínicos y básicos. Su objetivo es el estudio de los trastornos mentales de inicio en la infancia y la adolescencia, que constituyen un

elevado porcentaje del conjunto de los trastornos mentales con importante impacto a lo largo del desarrollo. Las principales líneas de investigación incluyen los trastornos psicóticos de inicio en la infancia y la adolescencia, el trastorno bipolar, el riesgo de psicosis, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno del espectro autista, el maltrato infantil, el trastorno por déficit de atención o la depresión de inicio temprano. Vinculados al programa se encuentran varios proyectos europeos y proyectos colaborativos con grupos tanto pertenecientes al Programa de Psiquiatría Infanto-Juvenil como con otros grupos pertenecientes a CIBERSAM.

Entre los resultados más notables del programa

durante el año 2018 destacan publicaciones mayoritariamente indexadas en el primer cuartil según el JCR, entre las que se encuentran el *American Journal of Psychiatry*, *Nature Neuroscience*, *Lancet Psychiatry*, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *Molecular Psychiatry*, o *JAMA Psychiatry* entre otras. Entre los principales hallazgos destacan:

En relación a estudios de neuroimagen, se ha encontrado alteración en el desarrollo del grosor de la corteza cerebral en el autismo, especialmente durante la adolescencia. Se ha visto también que la gestación condiciona la disminución de volumen de sustancia gris en regiones relacionadas con la cognición social en madres primíparas, cambios que predecían las conductas de apego.

En poblaciones de alto riesgo, en hijos de pacientes con trastorno bipolar, la presencia de cualquier diagnóstico psiquiátrico, el pobre funcionamiento psicosocial y la historia de abuso físico o sexual condicionan la aparición de experiencias psicóticas subclínicas. Los hijos de pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia tienen además diferencias en dimensiones del temperamento como adaptabilidad, ánimo, flexibilidad o actividad frente a los hijos de controles, que a su vez se asocian con el riesgo de desarrollo de psicopatología.

## Trastornos Psicósomáticos, de Ansiedad y de Control de Impulsos

Coordinador:  
**José Manuel Menchón Magriña**

El programa está orientado hacia la investigación epidemiológica, clínica y básica de un amplio grupo de trastornos mentales y condiciones que tienen un gran impacto en la salud mental y bienestar psicológico de las personas. Está configurado por ocho grupos, que son tanto clínicos como básicos cuyas principales líneas de investigación son trastornos de personalidad, envejecimiento, mecanismos de neuroinflamación, ansiedad, trastornos del espectro obsesivo-compulsivo, aspectos neurobiológicos y psicosociales del dolor, estudios epidemiológicos longitudinales y factores de riesgo en poblaciones médicas.

En relación al envejecimiento, un estudio ha hallado

Varios trabajos han documentado la importancia de las alteraciones genéticas en los trastornos del neurodesarrollo. Un estudio ha encontrado que la presencia del gen EN2 se relaciona con alteraciones en el neurodesarrollo en presencia de alteraciones encefálicas estructurales. Una revisión sistemática ha documentado la asociación entre distintas variantes genéticas en las proteínas de andamiaje y el riesgo de esquizofrenia o trastornos del espectro autista y el solapamiento de las distintas características ligadas a ambos. Se ha visto también que la combinación de técnicas como la secuenciación del exoma y el análisis de ligamiento puede permitir la identificación de nuevos genes de riesgo para trastornos del neurodesarrollo como el TDAH. Se ha validado además un nuevo instrumento para medir situaciones vitales estresantes en adolescentes que clasifica los mismos en función de aspectos como la intensidad o las relaciones interpersonales, centrales en esta etapa evolutiva.

Miembros del programa han sido galardonados, entre otros, con el *EPA Research Award 2018* (categoría *Child and Adolescent Psychiatry*) y el IV Premio Santiago Reig para jóvenes investigadores CIBERSAM.

de mayor riesgo de fractura de cadera en varones con deterioro cognitivo leve respecto a mujeres. Asimismo, se ha continuado con el desarrollo de un instrumento para establecer las necesidades de cuidados que requieren los pacientes con demencia. Desde la perspectiva epidemiológica, se han realizado diversos estudios en amplias poblaciones de ancianos, hallándose una mayor supervivencia en personas con enfermedades físicas que tienen buen soporte social. Asimismo, el estrés percibido parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo. Diversos estudios epidemiológicos del grupo han relacionado las condiciones físicas con el envejecimiento y confirmando que el concepto de fragilidad tiene un componente neurocognitivo. Otro estudio ha hallado que la edad puede ejercer un papel de reducción de los trastornos de angustia principalmente en personas con bajo consumo de alcohol.

Se ha proseguido en los estudios en personas con trastorno límite de personalidad y se ha hallado una sobreactivación en regiones orbitofrontales durante el procesamiento de recompensas. Por otra parte, se ha hallado que en personas con rasgos límites de personalidad, la ayahuasca induce una mejoría de

la disregulación emocional, así como mejoría en la capacidad de 'aceptación'.

En la línea de investigación sobre los trastornos del control de impulsos y, particularmente, el estudio del suicidio y las conductas relacionadas se ha propuesto el indicador de la relación entre intentos de suicidio y suicidio completados. Otro estudio ha hallado que los déficits neuropsicológicos en adultos con TDAH no están asociados a labilidad emocional.

En el área del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), se realizan estudios de los mecanismos genéticos y epigenéticos mediante el cultivo y reprogramación de fibroblastos para obtener células madre pluripotenciales y su posterior diferenciación a neuronas. También en TOC, se han continuado con estudios de la conectividad cerebral hallando una asociación entre la amígdala y dominios de

procesamiento emocional en estos pacientes. Por otra parte, se han establecido relaciones transdiagnósticas entre TOC y depresión mayor a través del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal al hallar variaciones comunes del gen FKBP5, implicado en este eje.

En el área de neuroinflamación hay que destacar estudios que muestran que las citoquinas proinflamatorias debidas a un estrés leve crónico alteran la vía de la kinurenina -una enzima relacionada con la biodisponibilidad del triptófano- para sintetizar serotonina- en el córtex frontal de la rata. En relación al dolor, se ha hallado que la actividad analgésica del tapentadol parece estar predominantemente mediada a través de los efectos noradrenérgicos más que su influencia en los receptores opioides.

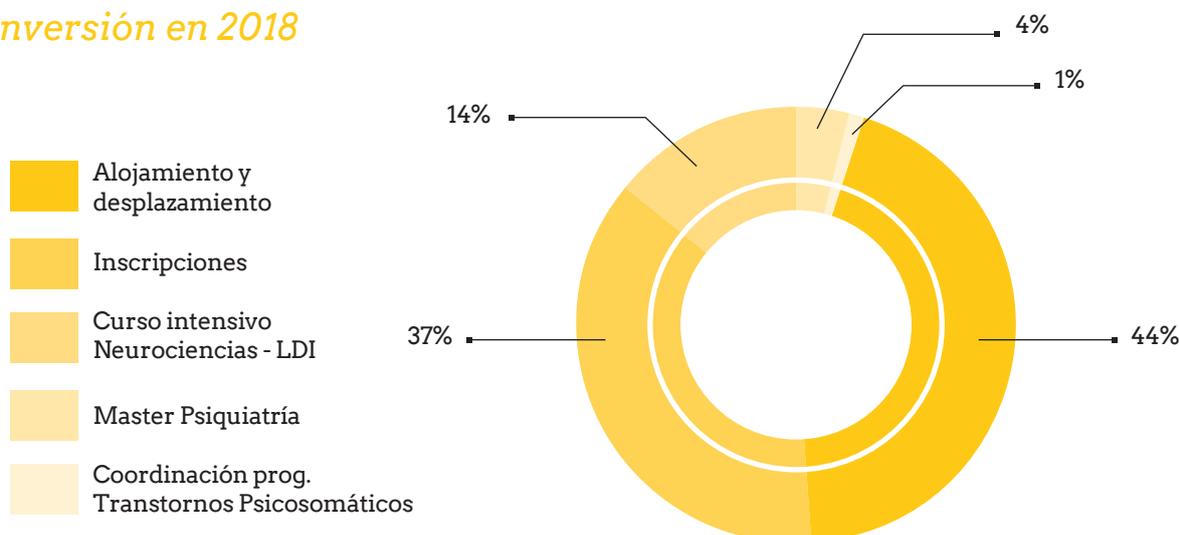
# Programa de Formación

Coordinador: *Juan Antonio Micó Segura*

Durante el pasado año, el Programa de Formación ha financiado un total de 45 inscripciones a cursos y seminarios de investigación por un montante de 18.432,34€, lo que supondría un 37% del presupuesto y un incremento interanual de 13 puntos. Además, se han sufragado 59 ayudas de movilidad por valor

de 22.362,73€ (44%). En definitiva, 113 solicitudes aprobadas en el 2018 frente a las 99 del 2017. Esto reflejaría un incremento en la inversión en formación por parte de los grupos respecto del año anterior.

## Inversión en 2018



En relación con el Laboratorio de Ideas 2018 celebrado en San Fernando – Cádiz, bajo el lema “Manejo de los datos de investigación. Big Data”, se presentaron 16 comunicaciones orales repartidas en 5 mesas durante las dos jornadas y un total de 26 posters científicos. Asimismo, se procedió a la entrega del IV Premio Santiago Reig al mejor trabajo de investigación publicado para jóvenes investigadores CIBERSAM y del I Premio Elsa Valdizán al mejor Trabajo de Fin de Máster (TFM) del Máster de Iniciación a la Investigación en Salud Mental. En suma, cerca de un centenar de jóvenes investigadores participaron de la 6ª edición del Laboratorio de Ideas.

Nuevamente este año el Máster Interuniversitario de Iniciación a la Investigación en Salud Mental completó el cupo de inscripciones. En 2018, el número total de alumnos inscritos fueron 51. El número de alumnos matriculados en estancias tipo A fueron 39 y en estancias tipo B 38. Asimismo, se presentaron un total de 30 TFM.

En el mes de abril el CIBERSAM celebró el XVI Curso Intensivo de Introducción a la Investigación en Neurociencias bajo el título “Estrés oxidativo e inflamación en enfermedad mental: ¿Causa o consecuencia?”. El curso, impartido en la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona, contó con 143 asistentes incluyendo profesionales de la salud

mental, investigadores en neurociencias y estudiantes de distintas disciplinas científicas.

En el mes de septiembre se celebró el IX Workshop del Banco de Instrumentos en Salud Mental y Discapacidad de CIBERSAM. Tuvo lugar en el área de Docencia del Parc Sanitari Sant Joan de Déu y contó con 19 participantes y 4 ponentes. En esta ocasión, el curso fue enfocado a la armonización de datos de variables equivalentes procedentes de diferentes fuentes. Los ponentes fueron parte de los investigadores del proyecto ATHLOS (*Ageing Trajectories of Health: Longitudinal Opportunities and Synergies*) que han estado trabajando en la armonización de 18 estudios longitudinales sobre envejecimiento en los dos últimos años. Además, la sesión contó con un espacio de presentaciones libres sobre validación de instrumentos por parte de profesionales de la salud.

Este encuentro ha permitido una oportunidad de formación dentro del contexto de la investigación en las ciencias de la salud que estimula la estandarización de procedimientos en las disciplinas que hacen uso de la evaluación psicológica para facilitar la comparación de resultados de diferentes centros o investigaciones, y además, el de crear una oportunidad para la coordinación de esfuerzos y sinergias en investigación dentro del área de psiquiatría y salud mental.

# Plataformas

Coordinador: *Javier Meana Martínez*

A lo largo de 2018, las tres plataformas oficiales de CIBERSAM (Biblioteca de Instrumentos en Salud Mental y Discapacidad, Colección de ADN y Plataforma de Neuroimagen) junto a la plataforma externa –Colecciones de cerebros- y la plataforma GRIDSAM de datos clínicos, en proceso de armonización, han cubierto los objetivos operativos marcados en el Plan estratégico.

En paralelo se han desarrollado otras actuaciones que pueden resumirse en:

- firma de nuevo acuerdo con la Fundación Xenómica para el mantenimiento del repositorio para las colecciones de ADN;
- identificación de colecciones de ADN existentes fuera del repositorio CIBERSAM y que son susceptibles de uso en proyectos colaborativos;
- adaptación de GRIDSAM a la nueva legislación sobre protección de datos;
- identificación de grupos intraCIBER y externos que hacen uso de las plataformas;
- identificación de problemas en los indicadores actualmente utilizados y estudio de mejoras para futuros planes estratégicos;
- identificación de la productividad científica y

- tecnológica generada mediante el uso de las plataformas CIBERSAM;
- establecimiento de contacto con la Red de Biobancos y Plataformas del ISCIII así como participación en Jornadas promovidas por sus integrantes;
- impulso a la creación de una plataforma de Dianas Terapéuticas;
- presentación de las Plataformas al Comité Científico Externo de CIBERSAM.

	<i>Biblioteca de instrumentos</i>		<i>Colección de ADN</i>		<i>Neuroimagen</i>	
	<i>Objetivo 2018</i>	<i>Logro 2018</i>	<i>Objetivo 2018</i>	<i>Logro 2018</i>	<i>Objetivo 2018</i>	<i>Logro 2018</i>
<i>Instrumentos existentes</i>	330	331				
<i>Instrumentos añadidos</i>	5 nuevos; 25 actualizados	6 nuevos; 25 actualizados	-	-	-	-
<i>Consultas o solicitudes de uso realizadas</i>	13	4	-	-	18	19
<i>Publicaciones financiadas</i>	65	81	-	-	-	-
<i>Actividades formativas</i>	1	1				
<i>Imágenes almacenadas</i>	-	-	-	-	15.089	19.212
<i>Solicitudes de uso</i>	-	-	-	-	19	23
<i>Grupos que aportan</i>	-	-	7	7	11	12
<i>Grupos usuarios</i>	-	-	6	2 consorcios + 4 grupos	7	11
<i>Cuestionarios recogidos</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Pacientes incluidos</i>	-	-	+1.000	+1.733	-	-
<i>Solicitudes de estudios coordinados</i>	-	-	-	2	-	-

Número de **publicaciones** que han utilizado Plataformas CIBERSAM 24

*Plataformas utilizadas en las publicaciones:*

GRIDSAM	12
Colecciones ADN	3
Plataforma neuroimagen	4
Biblioteca de instrumentos	2
Colecciones de cerebros	3

Número de **ensayos clínicos** que han utilizado Plataformas CIBERSAM 0

Número de **patentes** que han utilizado Plataformas CIBERSAM 0

# Producción Científica

## Publicaciones

### Nº de publicaciones en 2018

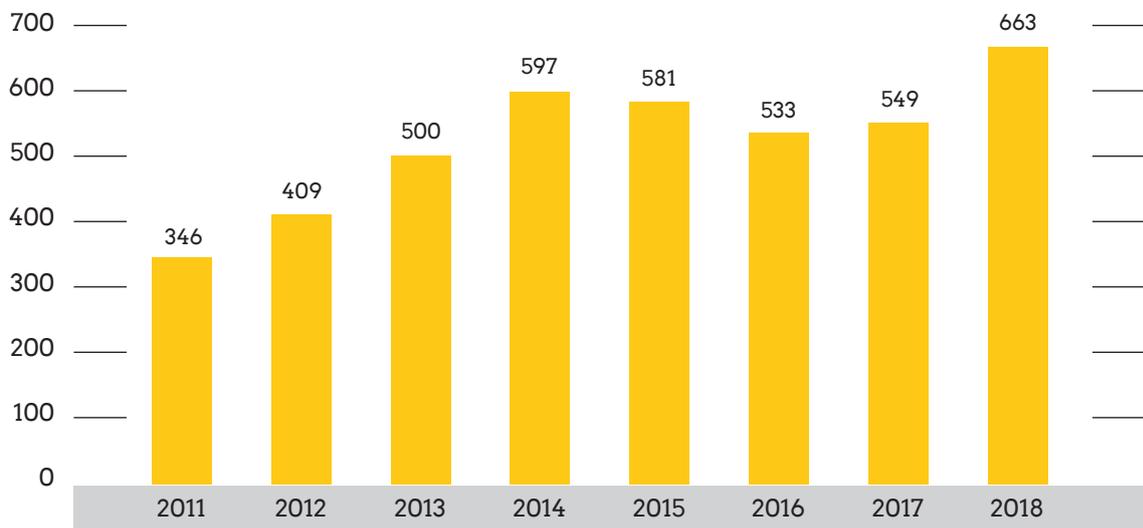
TOTALES	663
Q1	376
D1	143

### Colaboraciones

CIBERSAM	175
CIBER*	111

\*Entre varias áreas temáticas

### Evolución publicaciones



### 10 publicaciones más relevantes del CIBERSAM durante 2018 según factor de impacto

FI	Publicación
53,2540	GRISWOLD MG, FULLMAN N, HAWLEY C, ARIAN N, ZIMSEN SRM, TYMESON HD, ET AL. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2018 Sep 22;392(10152):1015-1035.

53,2540	FULLMAN N, YEARWOOD J, ABAY SM, ABBAFATI C, ABD-ALLAH F, ABDELA J, ET AL. <i>Measuring performance on the Healthcare Access and Quality Index for 195 countries and territories and selected subnational locations: A systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2016</i> . <i>Lancet</i> . 2018 Jun 2;391(10136):2236-2271.
53,2540	DIELEMAN JL, HAAKENSTAD A, MICAH A, MOSES M, ABBAFATI C, ACHARYA P, ADHIKARI TB, ET AL. <i>Spending on health and HIV/AIDS: domestic health spending and development assistance in 188 countries, 1995-2015</i> . <i>Lancet</i> . 2018 May 5;391(10132):1799-1829.
53,2540	DIELEMAN JL, SADAT N, CHANG AY, FULLMAN N, ABBAFATI C, ET AL. <i>Trends in future health financing and coverage: future health spending and universal health coverage in 188 countries, 2016-40</i> . <i>Lancet</i> . 2018 May 5;391(10132):1783-1798.
47,6610	<i>Global Burden of Disease 2016 Injury Collaborators</i> , NAGHAVI M, MARCZAK LB, KUTZ M, SHACKELFORD KA, ARORA M, ET AL. <i>Global mortality from firearms, 1990-2016</i> . <i>JAMA</i> . 2018 Aug 28;320(8):792-814
41,5770	PARRAS A, ANTA H, SANTOS-GALINDO M, SWARUP V, ELORZA A, NIETO-GONZÁLEZ JL, ET AL. <i>Autism-like phenotype and risk gene mRNA deadenylation by CPEB4 mis-splicing</i> . <i>Nature</i> . 2018 Aug;560(7719):441-446.
41,0580	BRAINSTORM CONSORTIUM, ANTTILA V, BULIK-SULLIVAN B, FINUCANE HK, WALTERS RK, BRAS J, ET AL. <i>Analysis of shared heritability in common disorders of the brain</i> . <i>Science</i> . 2018 Jun 22;360(6395).
31,3980	RUDERFER DM, RIPKE S, MCQUILLIN A, BOOCCOCK J, STAHL EA, PAVLIDES JMW, ET AL. <i>Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes</i> . <i>Cell</i> . 2018 Jun 14;173(7):1705-1715.e16.
30,0000	REED GM, KEELEY JW, REBELLO TJ, FIRST MB, GUREJE O, AYUSO-MATEOS JL, ET AL. <i>Clinical utility of ICD-11 diagnostic guidelines for high-burden mental disorders: results from mental health settings in 13 countries</i> . <i>World Psychiatry</i> . 2018 Oct;17(3):306-315.
30,0000	DAVIES C, CIPRIANI A, IOANNIDIS JPA, RADUA J, STAHL D, PROVENZANI U, ET AL. <i>Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis</i> . <i>World Psychiatry</i> . 2018 Jun;17(2):196-209.

## Patentes con titularidad CIBER

### Solicitadas

- N° Solicitud EP18382191.7: *Composition for the treatment of schizophrenia and/or psychosis*.
- N° Solicitud P201800272: *Procedimiento para la elaboración de nanopartículas lipídicas, y nanopartículas lipídicas con los macrófagos cerebrales como células diana*.

## Guías clínicas

- *Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: The International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians*.
- *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder*.
- *Consenso Español sobre la Terapia Electroconvulsiva*.
- *Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y la Adolescencia. Actualización*.

- Guía de tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo en niños y adolescentes.
- Indicadores de calidad en el tratamiento de pacientes con depresión, trastorno bipolar o esquizofrenia. Estudio de consenso.
- *Joint BAP NAPICU evidence-based consensus guidelines for the clinical management of acute disturbance: De-escalation and rapid tranquillisation.*
- Lo que debo saber sobre Clozapina.
- *Quality indicators in the treatment of patients with depression, bipolar disorder or schizophrenia. Consensus study.*
- Ruta Asistencial Trastorno Mental Grave.
- *Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder.*

## Grupos CIBERSAM. Publicaciones

Jefe de Grupo	Total	Q1	D1	Institución. Centro	Provincia. Centro
 Arango López, Celso	46	34	19	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Gregorio Marañón	Madrid
 Artigas Pérez, Francesc	10	9	2	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona	Barcelona
 Ayuso Mateos, José Luis	33	18	4	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Universitario La Princesa	Madrid
 Bernardo Arroyo, Miguel	50	33	16	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
 Bobes García, Julio	47	22	7	Universidad de Oviedo. Facultad de Medicina	Asturias
 Casas Brugué, Miguel	43	23	11	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron – Institut de Recerca (VHIR). Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
 Crespo Facorro, Benedicto	42	27	12	Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Cantabria
 Descó Menéndez, Manuel	19	14	4	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Gregorio Marañón	Madrid
 Fañanas Saura, Lourdes	36	22	4	Universidad de Barcelona. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona	Barcelona
 González-Pinto Arrillaga, Ana	42	18	6	Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias. Hospital Universitario de Álava – Sede Santiago	Álava
 Haro Abad, Josep María	119	70	24	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Déu. Parc Sanitari Sant Joan de Déu	Barcelona
 Leza Cerro, Juan Carlos	15	10	5	Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina	Madrid
 Mckenna, Peter J.	53	38	20	Fundación para la Investigación y Docencia María Angustias Giménez (FIDMAG). Hospital Hermanas Hospitalarias Benito Menni	Barcelona

<i>Jefe de Grupo</i>	<i>Total</i>	<i>Q1</i>	<i>D1</i>	<i>Institución. Centro</i>	<i>Provincia. Centro</i>
 Meana Martínez José Javier	27	16	5	Universidad del País Vasco. Facultad de Medicina y Odontología	Vizcaya
 Menchón Magriña, José Manuel	49	35	12	Fundación IDIBELL. Hospital Universitario de Bellvitge	Barcelona
 Micó Segura, Juan Antonio	10	7	2	Universidad de Cádiz. Facultad de Medicina	Cádiz
 Palomo Álvarez, Tomás	28	17	5	Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina	Madrid
 Pazos Carro, Ángel Armando	7	5	0	Universidad de Cantabria. Facultad de Medicina	Cantabria
 Pérez Sola, Víctor	78	42	17	Consorci Mar Parc Salut Barcelona	Barcelona
 Sáiz Ruiz, Jerónimo	31	15	6	Servicio Madrileño de Salud. Hospital Ramón y Cajal	Madrid
 Sanjuán Arias, Julio	21	12	9	Universidad de Valencia. Facultad de Medicina de Valencia	Valencia
 Tabarés-Seisdedos, Rafael	30	23	12	Universidad de Valencia. Facultad de Medicina de Valencia	Valencia
 Vieta Pascual, Eduard	81	62	22	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
Vilella Cuadrada, Elisabet	19	10	2	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili. Universidad Rovira y Virgili	Tarragona

# ciber

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



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

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