

ciberehd

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

PLAN DE ACCIÓN 2017-2020

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Misión	3
1.2 Grupos de Investigación del CIBEREHD e instituciones consorciadas	4
1.3 Objetivos	7
1.4 Estructura Organizativa del CIBER	8
2. PROGRAMAS CIENTIFICOS y ACCIONES ESTRATEGICAS	9
2.1 Mecanismos de daño hepático, evolución y progresión de la cirrosis y transplante hepático	10
2.2. Fisiopatología gastrointestinal: enfermedad inflamatoria y trastornos de la motilidad	34
2.3 Epidemiología, prevención y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis	93
2.4 Oncología Hepática y Digestiva	119
2.5 Acciones Estratégicas	188
3. PROGRAMAS TRANSVERSALES	209
3.1 Política de Recursos Humanos	209
3.2 Plan de Formación	211
3.3 Comunicación	218
4. PLATAFORMAS	220
5. PROYECTOS INTEGRADOS DE EXCELENCIA (PIE)	237
5.1 Identification of novel modulators of chronic inflammation in prevalent diseases: unveiling divergent mechanisms of disease.	237
5.2 Understanding metabolic syndrome and fatty liver diseases	238

1. INTRODUCCIÓN

El Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) es un consorcio de investigación dotado de personalidad jurídica propia, según el artículo 6.5 de la Ley 30/1992, de 26 de Noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, con patrimonio propio y capacidad de obrar, para el cumplimiento de sus fines, que tiene por objeto promover y colaborar en la investigación científica, desarrollo del conocimiento y transferencia del mismo hacia la sociedad. Consorcio constituido al amparo de la Orden Ministerial SCO/806/2006, de 13 de marzo (BOE 21 de marzo) por la que se aprueban las bases reguladoras para la concesión de ayudas destinadas a financiar estructuras estables de investigación cooperativa en el área de biomedicina y ciencias de la salud.

1.1 Misión

La misión del CIBEREHD es:

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

1.2 Grupos de Investigación del CIBEREHD e instituciones consorciadas

El CIBEREHD está formado por 50 grupos de investigación (de los cuales 41 son de pleno derecho, 1 es grupo asociado* y 8 son grupos clínicos vinculados**), pertenecientes a instituciones de naturaleza diversa: hospitales universitarios, universidades, Organismos Públicos de Investigación (OPI), como el propio Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y centros de investigación de las comunidades autónomas.

GRUPO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	INSTITUCIÓN CONSORCIADA	PROGRAMA
1	Agustín Albillos	UNIVERSIDAD DE ALCALA DE HENARES	PG1
2	Raúl Andrade	FUNDACION IMABIS	PG1
3	Carolina Armengol	HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL	PG1
4	Fernando Azpiroz	HOSPITAL VALLE HEBRON	PG2
5	Rafael Bañares	HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN	PG1
6	Belén Beltrán**	HOSPITAL LA FE	PG2
7	Marina Berenguer	HOSPITAL LA FE	PG1
8	Jaume Bosch	HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL DE BARCELONA	PG1
9	Jordi Bruix	HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL DE BARCELONA	PG4
10	Luis Bujanda	HOSPITAL DE DONOSTIA	PG4
11	Llorenç Caballeria**	IDIAP JORDI GOL	PG1
12	Eduard Cabré	HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL	PG2
13	José Luis Calleja**	HOSPITAL UNIV. PUERTA DE HIERRO, MAJADAHONDA	PG3

14	Xavier Calvet	CORPORACION SANITARIA PARC TAULI	PG2
15	José V Castell	HOSPITAL LA FE	PG1
16	Antoni Castells	HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL DE BARCELONA	PG4
17	Pere Clavé	HOSPITAL DE MATARO	PG2
18	Javier Crespo**	HOSPITAL MARQUÉS DE VALDECILLA	PG1
19	Joan Genescà	HOSPITAL VALLE HEBRÓN	PG1
20	Pere Ginés	HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL DE BARCELONA	PG1
21	Juan V Esplugues	FACULTAD DE MEDICINA VALENCIA	PG2
22	Juan Ignacio Esteban	HOSPITAL VALLE HEBRÓN	PG3
23	Rafael Esteban	HOSPITAL VALLE HEBRÓN	PG3
24	Maria Esteve**	FUNDACIO DOCENCIA I RECERCA MUTUA DE TERRASSA	PG2
25	José Carlos Fernández Checa	CONS. SUP. DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS	PG1
26	Xavier Forns	HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL DE BARCELONA	PG3
27	Rubén Francés	FUND. INVESTIG. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO ALICANTE	PG1
28	Luisa García Buey	HOSPITAL DE LA PRINCESA	PG3
29	José Juan García Marín	UNIVERSIDAD DE SALAMANCA	PG4
30	Carmelo García Monzón**	HOSPITAL STA. CRISTINA	PG1

31	Javier García Samaniego	HOSPITAL LA PAZ	PG3
32	Jordi Gómez	INSTITUTO DE PARASITOLOGIA Y BIOMEDICINA LOPEZ NEYRA	PG3
33	Javier González Gallego	INST. DE BIOMEDICINA DE LEON	PG1
34	Carlos Guarnar	HOSPITAL SANTA CREU I SANT PAU	PG1
35	Ángel Lanas	INSTITUTO ARAGONES DE CIENCIAS DE LA SALUD	PG2
36	Paloma Martín*	SCIC-ALBERTO SOLS	PG1
37	Manuel de la Mata	HOSPITAL REINA SOFIA	PG1
38	Alfredo Minguela**	HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA	PG1
39	José María Mato	CIC BIOGUNE	PG1
40	Miquel Navasa	HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL DE BARCELONA	PG1
41	Francisco Javier Padillo**	HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO	PG4
42	Julià Panés	HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL DE BARCELONA	PG2
43	Albert Parés	HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL DE BARCELONA	PG1
44	Pascual Parrilla	HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA	PG4
45	Marçal Pastor	UNIVERSIDAD DE BARCELONA	PG4
46	Javier Pérez-Gisbert	HOSPITAL DE LA PRINCESA	PG2
47	Manuel Romero	FUNDACION VALME	PG3
48	Fco Javier Salmerón	FIBAO	PG3

49	Fermín Sánchez de Medina	UNIVERSIDAD DE GRANADA	PG2
50	Bruno Sangro	CLINICA UNIV. NAVARRA	PG4

1.3 Objetivos

A. El CIBER es uno de los instrumentos para alcanzar las metas establecidas en el Programa Ingenio 2010, en el Plan Nacional de I+D+i y la Acción Estratégica de Salud, y más concretamente:

1. Articular el Sistema de Ciencia y Tecnología en el campo biomédico.
2. Incorporar la filosofía general de las estructuras estables de investigación cooperativa (Acción Estratégica de Salud).
3. Desarrollar un programa de investigación común que incorpore iniciativas multicéntricas y cooperativas.
4. Disponer de un marco organizativo común.
5. Fortalecer las estructuras de los grupos de investigación de las entidades constituyentes del consorcio.
6. Constituir el modelo de relaciones con las iniciativas de estructuras a nivel europeo y global.

B. Son finalidades específicas del CIBEREHD:

1. Fomentar la investigación de excelencia en enfermedades hepáticas y digestivas, en un contexto internacional, potenciando la interacción entre los mejores grupos españoles.
2. Orientarse preferentemente a la investigación traslacional, favoreciendo la obtención de resultados transferibles a la práctica clínica y a aplicaciones biotecnológicas.
3. Actuar como agente movilizador y dinamizador en el ámbito nacional, y ser referente en la cooperación internacional

C. El Consejo Rector podrá extender los fines del Consorcio a otros directamente relacionados con el objetivo fundamental de la entidad y que no contradigan los Estatutos del Consorcio.

1.4 Estructura Organizativa del CIBER



2. PROGRAMAS CIENTÍFICOS Y ACCIONES ESTRATÉGICAS

El CIBEREHD ha experimentado un importante cambio estructural, con el fin de optimizar los recursos económicos y humanos. En el año 2011 se produjo un cambio en la gestión científica con el paso de áreas de investigación a programas de investigación creando sinergias en los diferentes grupos que favorecen la eliminación de redundancias científicas potenciando de forma exponencial el conocimiento.

La actividad y conocimiento de los diversos grupos de investigación queda entroncada en cuatro programas científicos y diversos programas transversales, que son desarrollados por un conglomerado de distintos grupos de investigación que comparten líneas y objetivos comunes. De entre los grupos de investigación participantes se designa un coordinador de programa que asume las responsabilidades de coordinación y representación del mismo. Se pueden distinguir por tanto, dos tipos fundamentales de programas de estructuración de la actividad CIBER:

➤ **Programas Científicos:**

2.1 *“Mecanismos de daño hepático y evolución a cirrosis avanzada y trasplante hepático”*, coordinado por Dr. Rafael Bañares.

2.2 *“Fisiopatología gastrointestinal: enfermedad inflamatoria y trastornos de la motilidad”*, coordinado por el Dr. Pere Clavé.

2.3 *“Epidemiología, prevención y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis”*, coordinado por el Dr. Xavier Forns.

2.4 *“Oncología hepática y digestiva”*, coordinado por el Dr. Bruno Sangro.

➤ **Acciones Estratégicas**

A continuación, se describe por Programas la actividad científica del Ciberehd para el 2017-2020:

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

Coordinador: R. Bañares

Coodinadora Adjunta: M. Berenguer

Grupos integrantes del Programa 1

La descripción actualizada de los 22 grupos integrantes es la siguiente:

Nº	Centro	Jefe de grupo	Líneas de investigación en las que trabaja el grupo
1	Universidad de Alcalá-Hospital Ramón y Cajal, Madrid	Agustín Albillos	Ascitis y función renal Infección/traslocación bacteriana Encefalopatía hepática
2	Universidad de Málaga, Fundación IMABIS	Raúl Andrade	Hepatotoxicidad
3	Hospital Germans Trias, Badalona	Carolina Armengol	Hipertensión portal Ascitis/función renal Infección/traslocación bacteriana Encefalopatía hepática
4	Hospital Gregorio Marañón, Madrid	Rafael Bañares	Hipertensión portal
5	Hospital Universitario La Fe, Valencia	Marina Berenguer	Trasplante hepático y hepatitis virales
6	Hospital Clinic Barcelona	Jaime Bosch	Hipertensión portal Infección/traslocación bacteriana
7	Institut Català de la Salut-IDIAP Jordi Gol	Llorenç Caballeria**	Enfermedades hepáticas en atención primaria
8	UHE-La Fe, Universidad de Valencia	J.V. Castell	Hepatotoxicidad Trastornos Metabólicos
9	Hospital Univers. Marqués de Valdecilla	Javier Crespo**	Hepatitis virales, la esteatohepatitis no alcohólica, y el hepatocarcinoma
10	IIBB-CSIC/IDIBAPS, Barcelona	J.C. Fernández-Checa	Trastornos Metabólicos
11	Hospital General Universit. Alicante	Rubén Francés	Ascitis/función renal Infección bacteriana

12	Hospital Santa Cristina, Madrid	C. García** Monzón	Trastornos Metabólicos
13	Hospital Clinic Barcelona	Pere Ginés	Ascitis/función renal Infección/traslocación bacteriana Encefalopatía hepática
14	Hospital Valle de Hebrón, Barcelona	Joan Genescà	Encefalopatía hepática
15	Instituto de Biomedicina de León	J. González Gallego	Trastornos Metabólicos Hepatotoxicidad
16	Hospital San Pablo, Barcelona	Carlos Guarnier	Hipertensión portal Ascitis/función renal Infección/traslocación bacteriana
17	Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba	Manuel de la Mata	Trasplante hepático y mecanismos de lesión hepatocelular
18	CIC bioGUNE, Vizcaya	J.M. Mato	Trastornos Metabólicos Hepatotoxicidad
19	IIBM-CSIC/UAM, Madrid	P. Martín Sanz*	Trastornos Metabólicos
20	Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia	Alfredo Minguela**	Inmunología e inmunotolerancia en trasplante
21	Hospital Clinic, Barcelona	Miquel Navasa	Trasplante hepático y viabilidad del injerto
22	Hospital Clinic, Barcelona	Albert Parés	Colestasis CBP

*Grupo Asociado al Programa 1

**Grupos Vinculados al Programa 1

1. Trascendencia clínica, social y económica de la enfermedad hepática avanzada: Necesidad de una aproximación científica.

Las enfermedades hepáticas crónicas son una causa importante de morbi-mortalidad en España, situándose entre las 10 primeras causas de muerte. La mortalidad ajustada por 100.000 habitantes de la cirrosis es de 18.8 en los varones y de 5.89 en mujeres, y es responsable de más de 8.000 muertes al año. Suele incidir en individuos entre los 40 y 60 años, los más productivos de la vida, en los que constituye la cuarta causa de muerte. La incidencia de la cirrosis disminuye posteriormente al mismo tiempo que aumentan otras causas, lo que indica que esta enfermedad no es una consecuencia natural del proceso de envejecimiento, sino que es causada por diferentes tóxicos y agentes potencialmente evitables o tratables. La historia natural de la enfermedad hepática crónica hasta que alcanza el estadio de cirrosis y de cirrosis

descompensada es prolongada. La muerte del paciente con cirrosis se produce al aparecer las complicaciones derivadas de la hipertensión portal y/o el cáncer. Todo ello conlleva una carga social, clínica y económica de gran magnitud lo que justifica de sobra la pertinencia social del programa.

Llamativamente, la cirrosis puede producirse a través de mecanismos y tipologías de enfermedad muy diferentes. Así, la mayor parte de los casos en nuestro medio proceden del consumo excesivo de alcohol o de la existencia de hepatitis viral crónica (objeto de otro programa de este CIBER). Sin embargo, la enfermedad hepática por depósito de grasa emerge claramente como una causa frecuente de enfermedad hepática avanzada. Las alteraciones del metabolismo hepatocelular pueden estar implicadas en la fisiopatología de la esteatohepatitis tanto alcohólica (EHA) como no alcohólica (EHNA), dos de las enfermedades hepáticas más comunes a nivel mundial. En realidad tanto la EHA como la EHNA constituyen una fase avanzada en el espectro de la enfermedad del hígado graso. En su estadio inicial se caracteriza por una simple infiltración de grasa, y el cuadro, denominado esteatosis, es a menudo considerado benigno y reversible. En su estadio más avanzado de esteatohepatitis, la acumulación de lípidos en el citoplasma hepatocelular se acompaña de daño hepático, con inflamación y fibrosis. Aunque la etiopatogenia de la EHA y la EHNA es distinta, siendo el consumo de alcohol el elemento diferencial de la primera, las características histológicas de una y otra son casi idénticas, mostrando ambas la presencia de esteatosis (macrovesicular y microvesicular), inflamación lobulillar con presencia de leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares, y muerte hepatocelular por apoptosis y necrosis. Aunque la fibrosis, generalmente en la zona 3, y la presencia de cuerpos de Mallory, no son estrictamente necesarias para el diagnóstico de la esteatohepatitis, su presencia refleja el progreso de la enfermedad a estadios más avanzados. La incidencia de EHA y sobre todo de EHNA es elevada con una estimación del 1% y el 10%, respectivamente, de la población adulta en países industrializados. Así, la EHNA es la causa más común de disfunción hepática en la población general. La alta incidencia de este cuadro se debe a su asociación con la obesidad y las alteraciones metabólicas derivadas de ésta como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. De hecho, la obesidad, aparte de su reconocida incidencia en enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial, ejerce efectos negativos en la función hepática determinando el progreso de la esteatohepatitis, de manera que la EHNA se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico. Sin embargo, a pesar de la alarmante incidencia de la esteatohepatitis en la población general, los mecanismos moleculares implicados en su aparición y en la progresión desde la esteatosis a la esteatohepatitis no son del todo conocidos, lo que ha limitado en gran

medida la disponibilidad y desarrollo de tratamientos terapéuticos más eficaces que los actualmente disponibles. Por lo tanto, un mejor conocimiento de dichos procesos tanto a nivel molecular como celular podría facilitar, por una parte, un mejor diagnóstico de la enfermedad mediante aproximaciones poco invasivas, y por otra, la recomendación de tratamientos más eficaces.

Además, otras enfermedades con mecanismos patogénicos distintos como son las enfermedades colestásicas y de origen autoinmune, convergen en una expresión final relativamente común como es la cirrosis. La colestasis se produce como consecuencia de alteraciones en el flujo biliar y conlleva la retención de sustancias que se eliminan normalmente por la bilis. Puede ser consecuencia de anomalías intrahepáticas: a) en la captación a nivel del polo sinusoidal del hepatocito; b) en la síntesis y metabolización de estas sustancias a nivel celular; c) en su eliminación en el polo canalicular; d) a nivel de los conductos biliares intrahepáticos que pueden sufrir daño y destrucción. Además de estas causas intrahepáticas, la obstrucción mecánica de las grandes vías biliares extrahepáticas suele dar lugar también a un cuadro clínico de colestasis.

Las causas mecánicas/obstructivas tienen una patogenia muy bien definida y la colestasis suele resolverse al eliminar la obstrucción. Por el contrario las enfermedades colestásicas no mecánicas son mucho menos conocidas. En el ámbito pediátrico destaca un conjunto de enfermedades relacionadas con trastornos a nivel de los transportadores biliares. Por otra parte, las enfermedades colestásicas crónicas del adulto se suelen caracterizar por una inflamación a nivel de los conductos biliares intrahepáticos de pequeño y mediano calibre, de causa desconocida y con frecuencia dentro del contexto de autoinmunidad. En España estas enfermedades son relativamente poco frecuentes e incluyen básicamente la colangiopatía biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria y las formas colestásicas de hepatitis autoinmune. También deben considerarse las formas tardías de enfermedades con base genética debido a mutaciones a nivel de los transportadores biliares, como la colestasis familiar progresiva (enfermedad de Byler), en sus distintas variantes, incluyendo la forma recurrente benigna, así como el síndrome de Alagille, colestasis asociada a cambios hormonales –por ejemplo, la colestasis intrahepática gestacional–, y las situaciones iatrogénicas inducidas por tratamientos con preparados de hormonas esteroideas, así como colestasis inducida por hepatoxinas.

Clínicamente la colestasis suele manifestarse por ictericia, coluria, acolia y ocasionalmente prurito intenso. En el suero se detecta un aumento de las sales biliares, de la bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina y gamma glutamil

transpeptidasa, así como del colesterol total y del esterificado. Además, es frecuente que los pacientes tengan una patología metabólica ósea, fundamentalmente una osteoporosis. Actualmente se desconocen los mecanismos implicados en la aparición de la osteoporosis en la colestasis crónica. El prurito es otro problema relativamente frecuente en los pacientes con colestasis, y puede llegar a ser incapacitante y motivo de trasplante hepático. La patogenia del prurito en la colestasis también es desconocida.

Por último cabe considerar la iatrogenia de la hepatotoxicidad por fármacos. Su incidencia real es difícil de determinar con precisión, debido a su deficiente detección y diagnóstico, pero representa la segunda causa más frecuente de fallo hepático agudo tras las debidas a las hepatitis virales. Su prevalencia ha ido en aumento con el creciente consumo de medicamentos en las sociedades desarrolladas. Tras la hepatotoxicidad por fármacos subyacen múltiples y complejos mecanismos de los que los de naturaleza idiosincrásica son los más graves y al mismo tiempo los menos conocidos, y los más difícilmente predecibles con modelos no humanos. Por tanto, existe una clara necesidad de conocer de forma precisa los mecanismos del daño hepático por fármacos y sus determinantes tanto genéticos como metabólicos.

Finalmente, la historia natural de la enfermedad hepática avanzada tiende al desarrollo de progresiva gravedad de manifestaciones asociadas a la presencia de hipertensión portal e insuficiencia hepatocelular que en fases finales solamente puede ser adecuadamente tratada mediante el trasplante de hígado. Este complejo procedimiento, genera a su vez preguntas específicas de investigación, tanto clínicas como de laboratorio, de cuya respuesta depende la optimización de un recurso escaso como es la disponibilidad de hígados para la donación. En la actualidad se realizan unos 15.000 trasplantes hepáticos anuales en el mundo, con resultados satisfactorios en términos de supervivencia de los pacientes receptores de trasplante: alrededor del 90% al año del trasplante, 75% a los 5 años, y 65% a los 10 años. No obstante, el trasplante hepático sigue presentando una serie de problemas clínicos importantes

De forma similar a lo que acontece en otros tejidos de la economía, la inflamación es el proceso básico por el que el hígado responde al daño. El tejido hepático es capaz de reconocer el daño, si es posible repararlo y si no destruir el tejido dañado. En condiciones normales, esta respuesta restaura la estructura y la función originales y mantiene la homeostasis tisular. Sin embargo, si la lesión es demasiado intensa o persistente, el propio proceso inflamatorio compromete la integridad estructural a través de la fibrosis, la esclerosis o la cicatrización, reemplazando las estructuras dañadas por tejido fibrótico. Los diferentes agentes etiológicos de las enfermedades

hepáticas crónicas causan daño tisular, inflamación y necrosis hepatocitaria. Los programas subsiguientes de reparación celular, regeneración y fibrosis determinarán los pacientes que se recuperarán o en los que la fibrosis progresiva y la regeneración tisular anormal conducirán a la cirrosis. El tipo de programa depende tanto de las características y persistencia del agente lesivo como de las características individuales de respuesta. La cirrosis se define por la presencia de fibrosis hepática y nódulos de regeneración y sus consecuencias son la insuficiencia hepatocelular por extinción de unidades hepáticas funcionantes y la hipertensión portal y sus complicaciones que resultan de la fibrosis y de la distorsión vascular.

Finalmente, las manifestaciones clínicas de la enfermedad hepática avanzada son tremendamente polimorfas, con manifestaciones que abarcan prácticamente todos los órganos de la economía y que se caracterizan por su alta morbilidad y mortalidad. No es de extrañar que existan numerosos interrogantes clínicos que deben ser adecuadamente investigados.

Por tanto, el fundamento de la actividad investigadora del programa tiene una vocación eminentemente traslacional abordando tanto el estudio profundo de los mecanismos de la enfermedad como los problemas clínicos asociados

En definitiva, el programa 1 abarca una amplia gama de grupos cuya acción investigadora, claramente complementaria y generadora de potenciales sinergias, confluye en intentar producir un significativo y traslacional avance del conocimiento en el ámbito de la enfermedad hepática avanzada. El programa cuenta, en términos generales con una aproximación amplia del problema, basada en la doble visión del laboratorio y de la investigación clínica, que permite trasladar en ambos sentidos (de la cama del paciente al laboratorio y viceversa) las numerosas preguntas planteadas por estas enfermedades

2. Objetivo general y estructura del Programa 1

Objetivo General: El objetivo general del programa es desarrollar modelos cooperativos de actividad investigadora traslacional encaminada a mejorar el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad hepática crónica, las herramientas diagnósticas y el tratamiento, con la finalidad última de disminuir el impacto social de la enfermedad.

Subprogramas Coordinados:

Este Programa consta de 3 Subprogramas de tal forma que cada subprograma desarrolla una agenda compartida en torno a proyectos de investigación cooperativa

que involucran a los diferentes grupos del programa. Los subprogramas son:

- I) **Hipertensión portal y mecanismos de transición a la cirrosis**
- II) **Colestasis y trastornos metabólicos**
- III) **Trasplante hepático**

Estos tres subprogramas se aproximan de forma complementaria a través de sus grupos de investigación al problema de la enfermedad hepática crónica descrito previamente.

3. Descripción general de la actividad investigadora

Desde el punto de vista de la descripción general de la actividad investigadora del programa, ésta se centra en los siguientes aspectos:

Subprograma I)

Hipertensión portal y mecanismos de transición a la cirrosis

- a) *Comprender y modificar los programas de inflamación y fibrogénesis que conducen a la cirrosis, la patogénesis de la distorsión vascular hepática responsable de la hipertensión portal y las complicaciones derivadas de ésta.*

Clarificar los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a los procesos de inflamación y fibrogénesis es clave para diseñar y desarrollar terapias que frenen la transición a cirrosis y resulten eficaces para los pacientes con enfermedades hepáticas. Si bien esta aproximación no es incompatible con tratamientos específicamente dirigidos frente a los agentes responsables de las enfermedades hepáticas, también es cierto que la mayoría de los pacientes pueden beneficiarse de terapias que aminoren el daño celular y la fibrosis hepática, que suelen ya haberse iniciado cuando los enfermos requieren atención médica. Estas nuevas formas de tratamiento han de ser útiles para mitigar el daño de un amplio espectro de enfermedades hepáticas, pues incidirán en mecanismos comunes de lesión. Su desarrollo requerirá del conocimiento profundo de las cascadas de señalización y reclutamiento de células inflamatorias, de las moléculas y células efectoras de la respuesta inflamatoria, de las rutas de activación y respuesta de las diferentes células hepáticas, de las vías de comunicación intercelular, y de los mecanismos de muerte hepatocitaria y de reparación y fibrogénesis hepática. El objetivo de la investigación clínica ha de ser la evaluación de fármacos que eviten la muerte hepatocitaria, modulen la respuesta inflamatoria, inhiban la fibrosis y promuevan la reparación y

regeneración hepática ordenada. Un aspecto clave y desconocido es la influencia de la genética en la expresión de la enfermedad hepática, en la fibrogénesis y en la respuesta al tratamiento.

b) *La hipertensión portal como hecho clave en la historia natural de la cirrosis*

La hipertensión portal es esencial en la evolución de la enfermedad hepática avanzada; su aparición es consecuencia del aumento de la resistencia vascular intrahepática al flujo sanguíneo portal que causa la destrucción de la arquitectura hepática por la fibrosis y la formación de nódulos. Diversos estudios han demostrado que el aumento de la resistencia vascular intrahepática también obedece a un aumento del tono vascular hepático por contracción de elementos celulares contráctiles y a fenómenos trombóticos secundarios a la activación de las células endoteliales de los sinusoides hepáticos. La disfunción y la activación endotelial son consecuencia tanto de la fibrosis sinusoidal como del reclutamiento de células inflamatorias, la liberación de citoquinas proinflamatorias y de factores angiogénicos y proliferativos. El defecto básico responsable de esta disfunción endotelial parece que es un daño en la producción de óxido nítrico por las células del endotelio sinusoidal. Recientemente se ha demostrado la implicación de otras moléculas, cuyo exceso o déficit podría compensar o exacerbar el defecto de producción de óxido nítrico y cuya identificación constituye un objetivo fundamental de la investigación en esta área. Teniendo en cuenta estos hechos, en el futuro la terapia de la hipertensión portal incluirá el empleo de fármacos que frenen o reviertan la fibrosis y/o atenúen el aumento del tono vascular intrahepático.

c) *Las complicaciones de la cirrosis están en relación directa con la presencia y grado de la hipertensión portal.*

De hecho, sólo ocurren cuando la presión portal, estimada por la medida del gradiente de presión venosa hepática, supera un valor umbral determinado (10 mm Hg). En la historia natural de la cirrosis, el aumento de la presión portal por encima de dicho valor es uno de los factores de riesgo de complicaciones y muerte más potentes que se conocen. La medida de la presión portal sirve para identificar a los pacientes con cirrosis en riesgo de complicaciones y a los que urge tratar; además, establece cuál ha de ser el objetivo del tratamiento. El interés en este punto se centra en desarrollar métodos no invasivos de medida de la presión portal, que identifiquen a los pacientes cuya

presión portal ha aumentado (o disminuido) en relación con valor umbral.

d) Las complicaciones de la hipertensión portal causan la muerte de la mayor parte de los pacientes con cirrosis.

La hipertensión portal es una consecuencia de la progresión de la cirrosis y sus complicaciones son la hemorragia por varices esofagogástricas, la ascitis y el síndrome hepatorenal, la encefalopatía hepática, las infecciones bacterianas y el síndrome hepatopulmonar. La hipertensión portal se asocia a un estado de disfunción circulatoria con vasodilatación arterial, predominante en el área esplácnica, y que es responsable del agravamiento de la propia hipertensión portal, de la retención renal hidrosalina y de la insuficiencia renal. La hipertensión portal favorece la traslocación bacteriana, que junto con el daño de los mecanismos efectores de defensa, es la causa de la mayor susceptibilidad a la infección bacteriana del paciente con cirrosis. Pese a que en las últimas décadas el conocimiento de la fisiopatología de estas complicaciones, en especial la relevancia de la vasodilatación arterial esplácnica, ha hecho posible el diseño de estrategias terapéuticas efectivas para reducir la mortalidad asociada, las complicaciones de la hipertensión portal siguen siendo una causa predominante de muerte en el paciente con cirrosis. Y lo son porque i) se desconocen los factores individuales predictivos de respuesta a los tratamientos conocidos, ii) Se carece de métodos para estimar la susceptibilidad individual a la infección bacteriana, que con frecuencia se asocia a estas complicaciones, y iii) las complicaciones agravan la insuficiencia hepática de los pacientes. En este contexto, un área de investigación clave es el desarrollo de sistemas efectivos de soporte hepático artificial que mantengan con vida al paciente mientras se resuelve el factor responsable del deterioro agudo.

e) La descompensación aguda de la cirrosis se asocia a la presencia de cambios fisiopatológicos específicos

La reciente revisión del concepto de acute-on-chronic liver failure, ha permitido no solamente definir y clasificar de forma más apropiada a estos pacientes, sino dar a conocer el papel clave de la inflamación sistémica, su equilibrio con el deterioro del sistema inmune así como la trascendencia del fracaso de órganos y sus claves iniciales fisiopatológicas. Por tanto, el desarrollo investigador en este campo es

crítico a la hora de delimitar con mayor precisión los mecanismos patogénicos responsables del síndrome, las potenciales dianas terapéuticas y los elementos pronósticos y terapéuticos relevantes.

Subprograma II)

Colestasis y trastornos metabólicos

a) Conocimiento de los mecanismos asociados a las complicaciones propias de la colestasis

Actualmente se desconocen los mecanismos implicados en la aparición de la osteoporosis en la colestasis crónica, causa frecuente de morbilidad incapacitante tanto antes como después del trasplante. Igualmente, el prurito es otro problema relativamente frecuente en los pacientes con colestasis, y puede llegar a ser incapacitante y motivo de trasplante hepático. La patogenia del prurito en la colestasis también es desconocida. Por tanto, la evaluación de los mecanismos asociados a estas complicaciones específicas de las colestasis crónicas son esenciales.

b) Mecanismos de progresión de la enfermedad hepática por depósito de grasa y su incorporación al diagnóstico clínico

Los mecanismos moleculares implicados en la aparición y en la progresión de las diferentes etapas de la enfermedad y su influencia en la historia natural, no son del todo conocidos, lo que ha limitado en gran medida la disponibilidad y desarrollo de tratamientos terapéuticos más eficaces que los actualmente disponibles. Por lo tanto, un mejor conocimiento de dichos procesos tanto a nivel molecular como celular podría facilitar, una aproximación más precisa de carácter no invasivo capaz de favorecer una identificación fenotípica clara y no invasiva de los pacientes con esta enfermedad con evidentes connotaciones pronósticas y de tratamiento. Por otra parte, el diseño de programas cooperativos utilizando de manera conjunta las potentes herramientas epidemiológicas junto con las plataformas de investigación presentes en el CIBER, suponen un reto de gran importancia en la que sin duda será la enfermedad hepática dominante de las próximas décadas. Por otra parte, la aproximación al problema de manera integrada a través de las capacidades de los diferentes subprogramas es una oportunidad de aumentar la perspectiva investigadora y la trascendencia de sus resultados.

Finalmente la capacidad de sinergia de este subprograma con otros CIBER (obesidad, diabetes, salud mental etc.) es evidente. De hecho este subprograma forma parte del PIE interCIBER actualmente en curso.

Subprograma III)

Trasplante hepático:

a) Hacia una inmunosupresión óptima

La inmunosupresión es un elemento crítico en la eficacia del trasplante pese a lo cual existen importantes preguntas a resolver: i) su optimización para adecuarla a las necesidades de cada paciente con objeto de reducir el riesgo de rechazo y de toxicidad; ii) la posibilidad de la retirada completa de la inmunosupresión en pacientes tolerantes con su injerto, que podrían representar una proporción notable de pacientes trasplantados una vez transcurridos varios años desde del trasplante, iii) la detección y manejo adecuados de las complicaciones de los inmunosupresores, iv) influencia de la inmunosupresión en la recurrencia del hepatocarcinoma y v) marcadores no invasivos de rechazo. No es extraño que uno de los objetivos del programa sea la identificación y validación clínica de un panel de biomarcadores predictivos del riesgo de rechazo, evolución clínica del injerto y respuesta personal al tratamiento inmunosupresor. La implementación en clínica de estos biomarcadores permitiría estratificar a los pacientes según riesgo de rechazo y mejorar la elección del tratamiento inmunosupresor así como la identificación de pacientes candidatos a minimización sin que ello conlleve un riesgo de reactivación de la respuesta efectora del sistema inmunológico (riesgo de rechazo en la etapa de mantenimiento).

b) Recidiva de la enfermedad de base

Este hecho es relevante en muchas enfermedades hepáticas, especialmente la hepatitis C; los estudios realizados han permitido definir la progresión de la fibrosis hepática en los pacientes trasplantados. Tras la comercialización de nuevos y potentes agentes virales, los mecanismos de lesión hepática han perdido su interés en estos pacientes. Sin embargo, el estudio de la reversibilidad de la fibrosis y de los mecanismos asociados, tiene interés tanto en los pacientes trasplantados (sería importante tratar antes de lesiones

irreversible) como en los pacientes en lista de espera de trasplante (si la lesión es reversible, el trasplante no es necesario).

c) Complicaciones del tratamiento inmunosupresor y alteraciones extrahepáticas tras el trasplante

La diabetes mellitus post-trasplante hepático se asocia con peores resultados, habiéndose descrito una mayor tasa de infecciones, rechazo y mortalidad. Otras complicaciones como la aparición de neoplasias o el incremento del riesgo cardiovascular son importantes limitantes de la supervivencia de los trasplantados hepáticos.

d) Desproporción entre el número de donantes de órganos y el número de pacientes en lista de espera de trasplante hepático.

Este tema de gran trascendencia social y ética genera actividad investigadora mediante la implementación y evaluación de una serie de acciones dirigidas a paliar este problema mediante la investigación de estrategias que permitan incrementar el número de injertos hepáticos adecuados para trasplante, y, por otro, a través de la implementación de mejoras en la gestión de la lista de espera para trasplante.

4. Estructura de investigación cooperativa del programa

La actividad investigadora compartida se agrupa en los proyectos que se detallan a continuación.

Es importante señalar que el espectro de colaboración entre grupos se extiende de forma notable a diferentes ámbitos de investigación que involucran estudios clínicos de registro con claro matiz epidemiológico, ensayos clínicos no comerciales, estudios experimentales etc. En definitiva, el espectro detallado más adelante supone una estructura investigadora altamente competitiva, marcadamente traslacional, con clara aplicabilidad en la práctica clínica e incipiente penetración en el sector productivo.

4.1 Proyecto: Nuevos enfoques en la patogénesis de la enfermedad por depósito de grasa: Influencia de la microbiota intestinal e implicación de fármacos.

Objetivo Principal: Estudiar los mecanismos relacionados con la alteración de la microbiota intestinal en el desarrollo de hígado graso no alcohólico en pacientes y en modelos de enfermedad. Efecto de la modulación con prebióticos y ejercicio físico y del trasplante de microbiota intestinal sobre el desarrollo y evolución del hígado graso no alcohólico.

Objetivos específicos:

1. Estudiar en modelos experimentales de hígado graso no alcohólico el papel de la alteración de la microbiota intestinal (disbiosis) en el desarrollo de la enfermedad, profundizando en los mecanismos patogénicos relacionados con la alteración del eje intestino-hígado.
2. Determinar el efecto de la modulación de la microbiota intestinal mediante el uso de quercetina como prebiótico y la realización de protocolos de ejercicio físico en modelos in vivo de enfermedad de hígado graso no alcohólico.
3. Caracterizar de la microbiota intestinal en pacientes y en modelos in vivo de enfermedad de hígado graso no alcohólico en las distintas condiciones de estudio como fenotipo metabólico.
4. Estudiar el efecto del trasplante de microbiota intestinal como mecanismo de transferencia de un fenotipo metabólico, en combinación o no con quercetina, en el desarrollo y evolución de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en el modelo in vivo

Hitos:

H1: Estudio de la modulación de la microbiota intestinal por el flavonol quercetina y su repercusión en los mecanismos patogénicos de la enfermedad. Caracterización de la microbiota intestinal en todos los grupos de estudio (Año 2016-2017).

H2: Reclutamiento de pacientes para la obtención de muestras fecales para el estudio de la riqueza y diversidad de la microbiota intestinal y su relación con el fenotipo metabólico (Años 2016-2018).

H3: Realización del trasplante de microbiota intestinal combinado o no con quercetina en modelos in vivo y su repercusión sobre el desarrollo y evolución de la enfermedad. Caracterización de la microbiota intestinal en los animales trasplantados (Año 2017).

H4: Estudio de la repercusión en la riqueza y diversidad de la microbiota intestinal y en la evolución de la enfermedad de la realización de un protocolo de ejercicio físico. Caracterización de la microbiota y estudio de los principales mecanismos patogénicos de la enfermedad (Año 2017-2018).

Grupos participantes: Grupo J. González-Gallego y Grupo J. V. Castell.

4.2 Proyecto: Efecto de la melatonina como adyuvante en el tratamiento del HCC con sorafenib.

Objetivo principal: Determinar mediante estudios in vitro e in vivo si la melatonina es capaz de revertir la resistencia a la hipoxia del sorafenib en el HCC, modulando los niveles de HIF e induciendo mitofagia.

Objetivos específicos:

1. Determinar el efecto de la melatonina, el sorafenib y la combinación de ambos sobre la viabilidad de líneas celulares humanas en condiciones de normoxia e hipoxia.
2. Elucidar las vías que se están activando relacionadas con la mitofagia, mediante la monitorización a nivel de citometría de flujo, microscopia electrónica y microscopia confocal.
3. Estudiar el efecto de la regulación de la mitofagia sobre la viabilidad y apoptosis mediante inductores e inhibidores de la ruta y represión en la expresión de genes implicados en mitofagia.
4. Analizar los principales marcadores de angiogénesis, proliferación, invasión, apoptosis y mitofagia.

Hitos:

H1: Medición de ROS y cambios de potencial de membrana por citometría de flujo y microscopia de fluorescencia. Monitorización y modulación de la mitofagia a través de las técnicas de WB, qPCR y microscopia de fluorescencia, confocal y electrónica (Años 2016-2017).

H2: Contribución de las vías de HIF, P53, FoxO3a, NF- κ B y ceramida, y modulación de la apoptosis (Año 2017).

H3: Análisis del efecto de la melatonina y el sorafenib sobre la proliferación, apoptosis, angiogénesis y mitofagia en un modelo murino de HCC. Estudio de supervivencia (Año 2018).

Grupos participantes: Grupo J. González-Gallego y Grupo J.C. Fernández Checa.

4.3 Proyecto: Caracterización hemodinámica de la administración de betabloqueantes en pacientes con ascitis refractaria. Estudio ALB-BET

Objetivo principal: Determinar el impacto en la hemodinámica esplácnica y sistémica y sobre el funcionalismo de las cámaras cardíacas de la administración de betabloqueantes en pacientes con ascitis refractaria.

Objetivos específicos:

1. Determinar el impacto de la administración de BB en la función sistólica y diastólica
2. Determinar el impacto de la administración de BB en la activación del sistema inmune-inflamatorio
3. Determinar el impacto de la administración de BB en la función glomerular y tubular

Hitos:

H1: Finalización de la inclusión de pacientes: Segundo semestre 2016

H2: Análisis de datos: Primer semestre de 2017

Grupos participantes: Grupo A. Albillos y Grupo R. Bañares

4.4 Proyecto: Mitocondria y NAFLD

Objetivo principal:

- A) Determinar el papel de la mitocondria en el desarrollo de NAFLD
- B) Modificaciones Post-transduccionales en el desarrollo de NAFLD
- C) Regulación de los niveles del gen antiesteatótico glicina N-metil Transferasa (GNMT) a través de la regulación del micro RNA 873-5p
- D) Papel de la mitocondria en el desarrollo de la toxicidad Hepática por Farmacos
- E) Modificaciones Post-transduccionales en el desarrollo de la cirrosis y el carcinoma Hepatocelular
- F) Regulación de los niveles del gen supresor de tumores glicina N-metil Transferasa (GNMT) a través de la regulación del micro RNA 873-5p en la cirrosis y el CHC

Objetivos específicos:

- A1. Explorar el efecto que una mayor actividad mitocondrial puede ejercer en el desarrollo y progresión de NAFLD.
- A2. Regulación de la actividad mitocondrial como terapia para el tratamiento de NASH.
- A3. Niveles de genes mitocondriales en sangre como marcadores de NAFLD
- B1. Explorar el efecto que las modificaciones post-transduccionales pueden ejercer en el desarrollo y progresión de NAFLD
- B2. Regulación de las modificaciones post-transduccionales como terapia para el tratamiento de NAFLD
- B3. Niveles modificaciones post-transduccionales como marcadores del desarrollo de NAFLD
- C1. Explorar el efecto que la regulación del microRNA873-5p puede ejercer en el desarrollo y progresión de NAFLD
- C2. Regulación de los niveles del microRNA873-5p como terapia para el tratamiento de NAFLD
- C3. Niveles del microRNA873-5p como marcador del desarrollo de NAFLD
- D1. Explorar el efecto que una mayor actividad mitocondrial puede ejercer en el desarrollo y progresión de la toxicidad Hepática por Fármacos
- D2. Regulación de la actividad mitocondrial como terapia para el tratamiento de toxicidad Hepática por Fármacos
- D3. Niveles de genes mitocondriales en sangre como marcadores de toxicidad Hepática por Fármacos
- E1. Explorar el efecto que las modificaciones post-transduccionales pueden ejercer en el desarrollo y progresión de la cirrosis y el CHC
- E2. Regulación de las modificaciones post-transduccionales como terapia para el tratamiento de la cirrosis y el CHC
- E3. Niveles de las modificaciones post-transduccionales como marcadores del desarrollo de cirrosis y CHC
- F1. Explorar el efecto que la regulación del microRNA873-5p puede ejercer en el desarrollo y progresión de la cirrosis y el CHC
- F2. Regulación de los niveles del microRNA873-5p como terapia para el tratamiento de la cirrosis y el CHC
- F3. Niveles del microRNA873-5p como marcador del desarrollo de cirrosis y CHC

Hitos:

H1: Analizar el efecto que el silenciamiento del inhibidor de la cadena respiratoria mitocondrial complejo I MCJ tiene en el desarrollo de NAFLD (Años 1-3)

H2: Mecanismos moleculares implicados en una mayor actividad mitocondrial debido a la pérdida de MCJ en el desarrollo de NAFLD (Años 1-3)

H3: Silenciamiento de MCJ como terapia para el tratamiento de NASH (Años 2-4)

H4: Analizar el efecto que las diferentes modificaciones post-transcripcionales (Ubiquitina, SUMO y NEDD8 tienen en el desarrollo de la esteatosis (Años 1-3)

H5: Identificar las proteínas modificadas post-transcriptionalmente durante el desarrollo de NAFLD en modelos animales (Años 1-3)

H6: Regulación de los niveles de las modificaciones post-transcripcionales como terapia para el tratamiento de NAFLD (Años 2-4)

H7: Analizar los niveles de proteínas modificadas post-transcriptionalmente en la sangre de los pacientes con NAFLD en los diferentes estadios de la enfermedad (Años 2-4)

H8: Analizar el efecto que el silenciamiento del microRNA 873-5p tiene en el desarrollo de NAFLD Mecanismos moleculares implicados en la regulación de la homeostasis lipídica debido a la regulación del microRNA 873-5p en el desarrollo de NAFLD (Años 1-3)

H9: Inhibición del microRNA 873-5p como terapia para el tratamiento de NAFLD (Años 2-4)

H10: Analizar los niveles de microRNA 873-5p en la sangre de los pacientes con NAFLD en los diferentes estadios de la enfermedad (Años 2-4)

H11: Analizar el efecto que el silenciamiento del inhibidor de la cadena respiratoria mitocondrial complejo I MCJ tiene en el desarrollo de toxicidad Hepática por Fármacos (Años 2-4)

H12: Mecanismos moleculares implicados en una mayor actividad mitocondrial debido a la pérdida de MCJ en el desarrollo de toxicidad Hepática por Fármacos (Años 1-3)

H13: Silenciamiento de MCJ como terapia para el tratamiento de toxicidad Hepática por Fármacos (Años 2-4)

H14: Analizar los niveles de MCJ en el hígado de los pacientes con toxicidad Hepática por Fármacos (Años 2-4)

H15: Analizar el efecto que las diferentes modificaciones post-transduccionales (Ubiquitina, SUMO y NEDD8 tienen en el desarrollo de la cirrosis y el CHC (Años 1-3)

H16: Identificar las proteínas modificadas post-transduccionalmente durante el desarrollo de la cirrosis y el CHC en modelos animales (Años 1-3)

H17: Regulación de los niveles de las modificaciones post-transduccionales como terapia para el tratamiento de la cirrosis y el CHC (Años 2-4)

H18: Analizar los niveles de proteínas modificadas post-transduccionalmente en la sangre de los pacientes con cirrosis y CHC en los diferentes estadios de la enfermedad (Años 2-4)

Grupos CIBEREHD implicados: Dr. Carmelo García Monzón, Dr. Juan Caballería, Dr. Javier Crespo, Dr. José Vicente Castell, Dr. Raúl Andrade, Dr. Jordi Bruix, Dr. José Juan García Marín, Dr. Bruno Sangro y Dr. Luis Bujanda.

4.5 Registro Español de Enfermedades Colestásicas y Autoinmunes hepáticas (COLHAI)

Objetivo principal: Establecer un sistema estructurado, multicéntrico ambispectivo encaminado a determinar la carga de la enfermedad colestática y autoinmune en España.

Objetivos específicos:

1. Determinar la prevalencia e incidencia de las diferentes enfermedades colestáticas y autoinmunes
2. Determinar el perfil epidemiológico de las diferentes enfermedades colestáticas y autoinmunes
3. Determinar el modo en las que las diferentes enfermedades colestáticas y autoinmunes se tratan en el momento actual.

Hitos del proyecto:

H1: Puesta en marcha del sistema informático de registro e inicio de recogida de información: Otoño de 2016

H2: Primera oleada de datos: tercer trimestre de 2017

Grupos participantes: Todos los grupos clínicos del programa 1 del CIBERehd

4.6 Identificación de nuevos moduladores de la inflamación crónica en enfermedades hepáticas de alta prevalencia

Objetivo principal: Caracterizar nuevos mecanismos implicados en la inflamación que dan lugar a complicaciones hepáticas relacionadas con la obesidad.

Objetivos específicos:

1. Estudio del tejido adiposo mesentérico y compararlo con el omental;
2. Estudio de las células del sistema inmune en el mantenimiento de la inflamación en estos tejidos;
3. Identificación de nuevas dianas farmacológicas.

Hitos:

H1: Investigar los mecanismos implicados en la inflamación en pacientes con complicaciones hepáticas relacionadas con la obesidad (2017-2018).

Grupos participantes: Grupo Dr. Francisco Guarner (CIBEREHD; Programa 2) y Grupos de otros CIBER (Ciberdem, Ciberobn, Ciberesp)

4.7 Hacia el control de la diabetes en el paciente trasplantado hepático

Objetivo Principal: Describir el grado de control y cuidado de la diabetes en el paciente trasplantado hepático

Objetivos específicos:

1. Conocer la prevalencia de diabetes en pacientes trasplantados hepáticos de distintos centros españoles
2. Analizar la prevalencia de los factores de riesgo asociados a la diabetes.
3. Determinar posibles factores asociados a un mal control diabético.
4. Definir propuestas de mejora para el control de la diabetes en este grupo poblacional.

Hitos:

H1: Elaboración de hoja de recogida de datos (2 meses)

H2: Inclusión de pacientes y cumplimentación de hoja de datos (Más de 500 pacientes en 6-8 meses)

H3: Elaboración de la base de datos (2 meses)

H4: Análisis estadístico y conclusiones finales del estudio (2 meses)

H5: Elaboración del manuscrito y publicación (2 meses).

La recogida de datos para el estudio será realizada el día en que los pacientes acudan a su visita de control ambulatorio con uno de los miembros del equipo de trasplante hepático. Interesa incluir un número elevado de pacientes en un corto espacio temporal (Más de 500 pacientes en 6-8 meses aprox).

Grupos Participantes: Dr. Miguel Navasa, Dr. Manuel de la Mata; Dra. Marina Berenguer

4.8 Papel de la ciclooxigenasa-2 en el daño por ischemia reperfusión. Estudio de la función mitocondrial.

Objetivo Principal: Estudiar el daño por isquemia/reperfusión y la regulación de la función mitocondrial en respuesta a las prostaglandinas dependientes de COX-2.

Objetivos específicos:

1. Evaluar la contribución de las PGs dependientes de COX-2 al daño por isquemia/reperfusión y a la función mitocondrial en modelos.
2. Determinar las vías de señalización y mecanismos moleculares implicados. Modelos in vitro para el estudio de I/R y la función mitocondrial.
3. Caracterizar la expresión de COX-2 y PGs derivadas en biopsias hepáticas, plasma y eluatos procedentes del injerto a trasplantar en el contexto del trasplante hepático

Hitos:

H1: Establecer una relación entre los niveles de PGs y la función del injerto trasplantado con el fin de determinar posibles nuevos biomarcadores encaminados a mejorar la calidad y viabilidad del injerto.

Grupos del CIBEREHD: Dra. Paloma Martín, Dr. Carmelo García Monzón, Dr. Rafael Bañares

4.9 Hemodinámica Hepática e hipertensión portal

Objetivo Principal: Progresar en el conocimiento de los mecanismos básicos de la hipertensión portal, nuevas dianas terapéuticas y desarrollo de nuevos tratamientos y métodos de evaluación no invasiva

Objetivos específicos

1. Avanzar en el conocimiento de los factores que modulan la circulación hepática en el hígado sano y cirrótico.
2. Papel del factor de transcripción KLF2 que regula la transcripción de genes protectores del endotelio en la disfunción endotelial de la cirrosis y daño por isquemia reperusión.
3. Regulación de la angiogenesis en la hipertensión portal y la cirrosis hepática: aplicaciones terapéuticas.
4. Evaluar la utilidad clínica del tratamiento con estatines en pacientes cirróticos con hipertensión portal.
5. Nuevos métodos no invasivos para evaluar la presión portal y estratificar el riesgo de los pacientes con enfermedades crónicas de hígado.
6. Determinar la eficacia de los betabloqueantes para prevenir la descompensación clínica en pacientes con cirrosis compensada e hipertensión portal significativa.
7. Desarrollo de nuevos tratamientos para la hemorragia por varices.
8. Enfermedades vasculares hepáticas: determinar marcadores genéticos, factores pronósticos y nuevos tratamientos.

Hitos: Este proyecto ha sido y es central en el desarrollo de la investigación cooperativa del CIBEREHD; dada la amplitud, diversidad de su ámbito temático del

proyecto se espera la obtención de resultados regulares en forma de publicaciones de gran capacidad de traslación a la práctica clínica.

Grupos del CIBEREHD participantes:

Programa 1: Dr Villanueva, Dr Genescà, Dr Planas, Dr Caballeria Dr Navasa, Dr Albillos, Dr Bañares, Dr Calleja, Dr Francés, Dr Mato y Dra Martínez Chantar

Programa 2 Dr Forns

Programa 4 Dr Bruix

4.10 Hacia una definición de hemorragia por varices de alto riesgo: Una base racional para el uso del TIPS precoz en la hemorragia aguda por varices: Estudio multicéntrico y multinacional

Objetivo Principal: Identificar factores predictivos de alto riesgo de recidiva hemorrágica y/o corroborar los actuales criterios de alto riesgo

Hitos:

H1: Cierre de la base de datos 2016

H2: Depuración y control de calidad 2017

H3: Generación de resultados y guías de práctica clínica 2017-2018

Grupos del CIBEREHD participantes:

Dr. Bosch (IP Del proyecto Dra. Hernández Gea), Dr Albillos, Dr. Romero, Dr. Calleja, Dr. Villanueva, Dr. Genesca, Dr. Bañares.

4.11 Estudio multicéntrico y aleatorizado sobre los efectos de Rivaroxaban en la supervivencia y el desarrollo de las complicaciones de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis

Objetivo principal: Determinar el impacto de la administración de un tratamiento anticoagulante oral (rivaroxaban) en los acontecimientos claves de la cirrosis

Objetivos específicos:

1. Evaluar la eficacia en la prevención del desarrollo de trombosis portal.

2. Evaluar la eficacia de Rivaroxaban sobre el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal.
3. Evaluar la supervivencia libre de trasplante.
4. Evaluar la seguridad de Rivaroxaban en pacientes con cirrosis hepática.
5. Evaluar la incidencia de HCC.
6. Correlacionar niveles de antiXa y de Rivaroxaban con la eficacia y la seguridad del fármaco.
7. Evaluar el efecto de Rivaroxaban sobre el gradiente de presión venosa hepática
8. Evaluar el efecto sobre la fibrosis hepática mediante métodos no invasivos (Fibroscan® y/o ARFI®).
9. Evolución de la función hepatocelular estimada mediante los scores de Child-Pugh y MELD.

Hitos: Se prevé la finalización del estudio en el año 2019

Grupos participantes del CIBEREHD: Dr. García Pagán (IP), Dr. Crespo, Dr Villanueva, Dr. Genesca, Dr. Calleja, Dr. Albillos, Dra Berenguer, Dr. Bañares

4.12 BioLiver: Aplicaciones de un biorreactor con microfluídica en las enfermedades hepáticas

Objetivo principal: Mantenimiento del fenotipo hepatocitario in vitro mediante el uso de un biorreactor con microfluídica.

Objetivos específicos:

1. Preservación de la función del hepatocito sano dentro del bioreactor durante largos periodos de cultivo
2. Mejora del fenotipo de hepatocitos disfuncionales mediante su cultivo dentro del biorreactor

Hitos:

H1: Estandarizar la tecnología para la realización de co-cultivos de rata cirrótica y células endoteliales de sinusoide hepático en el biorreactor (2016)

H2: Uso del biorreactor como técnica de soporte hepático artificial en modelos de fracaso hepático agudo y agudo sobre crónico (2017)

H3: Uso del bioreactor como modelo experimental en el estudio de la biología del HBV (2018)

Grupos participantes: Dr. Bosch (IP Dr. Gracia-Sancho). Dr. Forns, Dra Rosa Villa (CIBERBBN)

4.13 Comunicación sinusoidal a través de exosomas en las enfermedades hepáticas

Objetivo principal: Evaluar las interacciones entre células hepáticas mediadas por microvesículas

Objetivos específicos: Estudiar la comunicación mediante exosomas entre LSEC y HSC, en situación basal y en respuesta a tratamientos

Hitos:

H1: Co-cultivo células endoteliales sinusoidales y células hepáticas estrelladas cirróticas, caracterización de exosomas

H2: Co-cultivo células endoteliales sinusoidales y hepatocitos estrelladas cirróticas, caracterización de exosomas

H3: Interacción entre células endoteliales sinusoidales y hepatocito en respuesta a hepatectomía, caracterización de exosomas

H4: Interacción gut-liver en cirrosis, caracterización de exosomas

Grupos participantes del CIBEREHD: Dr. Mato (IP Dr. JM Falcón), Dr. Bañares (IP Dr. Javier Vaquero), Dr. Albillos

2.2. “Fisiopatología gastrointestinal: enfermedad inflamatoria y trastornos de la motilidad”.

Coordinador: P. Clavé

Coordinadores adjuntos: M. Esteve y R. Farré

El objetivo de este programa para el cuatrienio 2017-2020 es el mantener una intensa y productiva labor en la realización de estudios colaborativos, que incluya tanto estudios clínicos como proyectos traslacionales que requieran una interacción intensa entre grupos. Se estructura en 3 Grandes Subprogramas (líneas) de Investigación y una acción estratégica transversal dedicada a promover investigación cooperativa también entre investigadores básicos de todos los grupos y favorecer su traslación:

1. Grandes subprogramas de investigación:

- 1. Patología Esófago-gastroduodenal**
- 2. Enfermedad Inflamatoria Intestinal**
- 3. Trastornos de la motilidad gastrointestinal y Neuro-gastroenterología**

2. Acción Estratégica Transversal

- 4. Developing collaborative networks for basic research with human tissue. Use of human tissue in translational gastroenterology research.**

El presente plan de acción contiene numerosos e interesantes proyectos traslacionales que resultan no tan sólo de interacciones entre grupos que ya producen investigación clínica y traslacional, sino también del crecimiento y desarrollo de proyectos coordinados entre los grupos cuyos componentes son investigadores básicos. Para muchos de los grupos integrantes del programa 2, la actividad colaborativa en el seno Ciberehd constituye al núcleo de su actividad investigadora y un elemento determinante en la calidad de su producción científica. El Ciberehd es ya un modelo de éxito en cuanto a colaboración en investigación clínica en nuestro país. La concesión de la acción estratégica transversal en la que participan investigadores básicos de todos los grupos de este programa permitirá reforzar la estructura cooperativa entre los investigadores básicos de los grupos, reproducir en investigación básica el modelo de éxito Ciberehd y enfocar diversos proyectos hacia un ámbito europeo (H2020, UEG).

Grupos integrantes del Programa 2

La descripción actualizada de los 11 grupos integrantes es la siguiente:

Nº	Centro	Jefe de grupo	Líneas de investigación en las que trabaja el grupo
1	Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona	F Azpiroz	NGE EII
2	Hospital La Fe, Valencia	B. Beltrán**	EII NGE
3	H. Germans Trias i Pujol, Badalona	E Cabré	EII
4	Hospital ParcTauli, Sabadell	X Calvet	EII EGD
5	Hospital Mataró, UAB	P Clavé	NGE
6	Fac. Medicina. U. València	JV Esplugues	EGD
7	Hospital Universitari Mútua Terrassa	María Esteve**	EII
8	Hospital Clínico Zaragoza	A Lanas	EGD, EII,
9	Hospital Clínic Barcelona	J Panés	EII
10	Hospital La Princesa, Madrid	J Pérez-Gisbert	EII EGD
11	Dep. Farmacología. U. Granada	F Sánchez de Medina	NGE EII

** Grupos Vinculados al Programa 2

EGD: Patología esofagogastroduodenal;

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal;

NGE: Neurogastroenterología

1. GRANDES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN, SUBPROGRAMAS:

A continuación se exponen la relevancia de cada una de los tres grandes subprogramas con entidad propia dentro del programa. En muchos aspectos las distintas actividades son transversales entre distintos grupos del programa y durante el período 2017-2020 van a sumarse las acciones de coordinación procedentes de la acción estratégica transversal desarrollada por los investigadores básicos de todos los grupos del programa.

1. Subprograma de Investigación en patología esófago-gastro-duodenal

Este subprograma incluye proyectos distribuidos en tres ámbitos con relevancia específica: 1) Estudio del impacto poblacional, los mecanismos de lesión y los determinantes de progresión y respuesta terapéutica en la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), incluida su potencial transformación neoplásica, 2) Investigación de los mecanismos de lesión y de las nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas en las enfermedades gastrointestinales asociadas a la inhibición de ciclo-oxigenasas y/o infección por *Helicobacter pylori*, 3) Investigación de los mecanismos de lesión y los determinantes ambientales y genéticos asociados a los procesos de base inflamatoria en patología esófago-gástrica.

A continuación se describen de forma más específica los principales estudios del subprograma:

1.1. Epidemiología, diagnóstico, mecanismos de lesión y determinantes de progresión y respuesta terapéutica en la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE).

Grupos Participantes: Hospital Clínico Zaragoza, Hospital Parc Taulí, Sabadell. Hospital La Princesa, Madrid.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

La ERGE es altamente prevalente en la población general (15%), lo que origina graves alteraciones en la salud y la calidad de vida de los pacientes e importantes repercusiones económicas. El consenso de Montreal reconoce que la ERGE es diversa en sus formas de presentación y en sus manifestaciones clínicas que pueden incluir desde síntomas leves, al desarrollo de adenocarcinoma esofágico. La progresión desde las formas no erosivas de ERGE a esofagitis, metaplasia intestinal o esófago de Barrett sin displasia, displasia de bajo grado, displasia de alto grado o

carcinoma, es una secuencia conocida, pero llena de retos e incógnitas desde el punto de vista fisiopatológico, diagnóstico, terapéutico y de prevención.

Para limitar el impacto de la ERGE se requiere un avance en varios campos de forma paralela. Por un lado se debe facilitar el diagnóstico precoz y la aplicación de las medidas terapéuticas actuales; por otro se debe frenar su progresión conociendo mejor los mecanismos involucrados para, en consecuencia, poder implementar las medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas a cada fase evolutiva.

En el aspecto diagnóstico es notoria la ausencia de datos precisos de lo que acontece en la población general. La implementación de las actuales guías de práctica clínica es claramente mejorable y por consiguiente, parece prioritario detectar áreas de mejora en el manejo clínico de los pacientes. Por otro lado se estudiarán los factores fácilmente identificables relacionados con el desarrollo de esofagitis y su gravedad para la toma de decisiones clínicas en los pacientes con síntomas de ERGE. Es asimismo deseable un mayor y mejor conocimiento de la efectividad, utilidad y coste del tratamiento farmacológico antisecretor de la ERGE en condiciones de práctica clínica habitual.

Una de las complicaciones más severas de la ERGE es el esófago de Barrett, que es el único precursor conocido de adenocarcinoma de esófago. Solo una pequeña proporción de pacientes con ERGE desarrolla cáncer. A pesar de ello, este es el cáncer gastrointestinal con un mayor crecimiento relativo en incidencia en los últimos años. La mayoría de estos adenocarcinomas se detectan en una fase tan avanzada que ya no es posible su resección quirúrgica curativa y tienen muy mal pronóstico. Las actuales formas de detección de la progresión de la ERGE a cáncer, basado en el cribado y la presencia de displasia en la biopsia, presentan serias deficiencias, fundamentalmente debido a la escasa reproductibilidad inter-patólogos y su escaso valor predictivo. Por todo ello, los actuales programas de vigilancia se basan en la realización de endoscopias periódicas con toma de múltiples biopsias cuyo coste-efectividad no se conoce completamente. Este objetivo va a evaluarse en este subprograma mediante el desarrollo de biomarcadores capaces de identificar los pacientes con mayor riesgo de progresión neoplásica que requieran una monitorización más exhaustiva y una intervención terapéutica temprana. Los principales biomarcadores derivan de fenómenos epigenéticos como la hipermetilación de regiones concretas del genoma (islas CpG) o la hipo-metilación, eventos precoces en el proceso de carcinogénesis. Por otro se trabajará también en dos frentes: 1) los fenómenos moleculares asociados a las transformación de clones celulares que se expanden y desencadenan finalmente el carcinoma, y 2) la progresión de la

enfermedad en base a mutaciones de las “stem-cells” encargadas de la regeneración mucosa en la ERGE. En paralelo, se están desarrollando activamente investigaciones ligados a la capacidad de agentes quimioprolifácticos que frenen la progresión neoplásica en base a los conocimientos actuales. En este sentido se desarrollarán estudios de los mecanismos y los efectos ligados a anti-oxidantes, y a inhibidores de las ciclo-oxigenasas tanto por su acción anti-prostaglandina, como por su acción antiapoptótica. Otra de las investigaciones que se van a iniciar en este campo se centra en el conocimiento de uno de los mecanismos fisiopatológicos fundamentales en el proceso de transformación neoplásica que es la alteración de la regulación del pH y su impacto en el metabolismo celular, y más concretamente en conocer el papel que juegan diferentes transportadores de protones de la célula en la carcinogénesis del esófago, todo ello con un claro objetivo traslacional, el de conseguir un tratamiento más efectivo y menos tóxico para el adenocarcinoma de esófago que se asocia con muy baja supervivencia y muy mala calidad de vida para los pacientes. Prueba del carácter traslacional del estudio es que todas las drogas que se evaluarán en este proyecto a nivel pre-clínico son fármacos de uso clínico, de manera que la transferencia de los resultados del proyecto a la clínica pueda ser inmediata.

Creemos que este nuevo enfoque de prevención y tratamiento del cáncer, basado en interferir aquellos procesos bioquímicos o fisiológicos que son comunes a todas las células neoplásicas (independientemente de su estirpe histológica o de su perfil genético) y que precisamente las diferencian de las células normales, tiene un enorme potencial ya que podría ser aplicado a muchos otros tipos de tumores del tracto digestivo.

1.2. Estudio genómico del carcinoma epidermoide de esófago

Grupos Participantes: Hospital Clínico Zaragoza, Hospital Clínic Barcelona, Hospital de Alicante, Hospital La Fe en colaboración con Laboratorio del Dr. Cédric Blanpain – Bruselas Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Bruselas.

Tiempo de ejecución: 2017-2020. Análisis de los datos 2018, Publicación - patentes: 2019

Objetivo principal: realizar un estudio detallado de las mutaciones responsables de la iniciación y de la progresión del carcinoma epidermoide de esófago. Ello permitirá identificar mutaciones clave en cada una de las fases de la evolución del tumor, descubriendo las potenciales nuevas dianas terapéuticas. Queremos comprobar la

hipótesis sobre la evolución clonal de los tumores y determinar en qué momento de la evolución del tumor aparecen las mutaciones responsables de las metástasis. Se estudiarán pacientes con carcinoma epidermoide de esófago y los resultados esperados son: a) Encontrar mutaciones en las células tumorales y su evolución clonal durante la progresión del tumor y las metástasis; b) se evaluará cuáles de estas mutaciones se expresan a nivel proteico y por tanto, tienen mayor probabilidad de tener repercusión biológica en las células tumorales; y c) se investigarán las mutaciones en línea germinal y se compararán con aquellas encontradas en las células tumorales (para identificar las mutaciones específicas de éstas últimas).

1.3. Mecanismos de lesión y nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas en las enfermedades gastrointestinales asociadas a la infección por *Helicobacter pylori* y/o inhibición de ciclo-oxigenasas.

Grupos Participantes: Hospital Clínico Zaragoza, Hospital Parc Taulí, Sabadell. Hospital La Princesa, Madrid.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

La patología gástrica es extraordinariamente prevalente en nuestro medio. Sus dos mayores agentes causales son, por un lado, la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), responsable de la pandemia de mayor incidencia en el mundo, y por el otro la utilización de agentes inhibidores de las ciclooxigenasas, COX-1 y COX-2, en el tratamiento de las enfermedades reumáticas (AINEs) y prevención cardiovascular (ácido acetil-salicílico).

Infección por *Helicobacter pylori*. La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) constituye la causa más importante de gastritis crónica, úlcera gastroduodenal y cáncer gástrico. Un meta-análisis realizado por el CIBER del Hospital de La Princesa ha demostrado que la prevalencia de infección por *H. pylori* en España es muy elevada, aproximadamente del 50% en la población general y de un 40% en los adultos jóvenes (20-30 años). Por ello, desde ese centro se coordinará un estudio multicéntrico que evaluará la prevalencia, la virulencia, la resistencia y los patrones de transmisión familiar de *H. pylori* en voluntarios jóvenes (18-20 años) y sus familiares de primer grado. Las modalidades diagnósticas actuales tanto de la infección como de las patologías asociadas, están bien establecidas pero exigen medidas invasivas (endoscopia) o se precisa de tecnología no siempre disponible para un diagnóstico rápido (espectrómetro de masas) o no es específico (serología). El diseño de nuevas

herramientas diagnósticas es esencial para un manejo correcto de la infección. En este sentido los grupos del CIBER continúan trabajando en la mejora de los rendimientos diagnósticos y se están preparando varios proyectos de evaluación de kits diagnósticos, desde los no invasivos (como un nuevo kit rápido de anticuerpos monoclonales en heces) hasta los mínimamente invasivos (como un *cepillo gástrico* para obtención de cultivo evitando la realización de endoscopias o una cápsula endoscópica capaz de diagnosticar *in situ* la infección por *H. pylori*). Estas investigaciones no solo se centrarán en el diagnóstico de la infección sino de otras características clínicamente relevantes de la bacteria como su resistencia antibiótica y su virulencia.

Adicionalmente, durante 2016 se ha iniciado una nueva aproximación al diagnóstico del cáncer gástrico. Su detección en estadios I+II tiene un impacto directo en la tasa de supervivencia. Esta nueva aproximación no invasiva se basa en la cuantificación de metabolitos circulantes en plasma de pacientes dispépticos con lesiones precursoras de cáncer gástrico y de pacientes con cáncer gástrico. La metabolómica cuantifica estos metabolitos que son el reflejo de la interacción entre el genoma, el transcriptoma, y el proteoma. De esta manera se han detectado unos metabolitos que están alterados en los pacientes con cáncer gástrico. Destacamos que esta alteración parece ser independiente del estadio TNM, lo que abre una posibilidad a su uso como biomarcadores tempranos.

Por otro lado, las actuales modalidades terapéuticas de erradicación de la enfermedad están progresivamente perdiendo eficacia como consecuencia del desarrollo de resistencias a los agentes más utilizados. Todo ello ha conducido a la búsqueda de nuevas estrategias que mejoren la eficacia del tratamiento, tanto antibióticas (nuevas indicaciones, formas farmacéuticas y pautas de tratamiento) como no antibióticas incluyendo estudios con probióticos, o la terapia fotodinámica (que permitirá con un único tratamiento mediante nanotecnología la erradicación de la bacteria sin el uso de antibióticos). Esta investigación se está llevando a cabo en el seno del CIBERehd desde 2 ámbitos diferenciados. Por un lado, a nivel clínico, se están llevando a cabo ensayos con nuevas combinaciones de agentes dirigidas tanto a terapias de rescate (como el uso de levofloxacino o moxifloxacino tras varios fracasos erradicadores) como a otras dirigidas a convertirse en opciones de primera línea (como la evaluación de los tratamientos cuádruples sin bismuto, secuencial y concomitante) o incluso la creación de nuevas pautas (como la adición de bismuto a la triple terapia clásica). De especial relevancia para esta sub-línea es el proyecto 'European Registry on *H. pylori* management' por el que desde 2014 y durante los próximos 10 años, 300

investigadores de 30 países europeos registran de forma sistematizada el manejo de la infección por esta bacteria y los resultados de dicho proceso (eficacia y efectos adversos). Este proyecto, coordinado por el grupo del Hospital Universitario de La Princesa, permitirá generar la base de datos más extensa desarrollada sobre esta enfermedad e identificar en ella el manejo actual de la bacteria y las mejores estrategias diagnóstico-terapéuticas. Este proyecto de datos masivos es, además, la base de una nueva colaboración para la aplicación de las tecnologías de análisis de datos, análisis complejo e inteligencia artificial para el análisis y desarrollo de herramientas de toma de decisiones basadas en la evidencia y en el aprendizaje artificial inteligente. Este grupo dirigirá, en colaboración con el Hospital Parc Taulí, la evaluación, en ensayo clínico aleatorizado y en práctica clínica, del nuevo tratamiento comercializado para la erradicación de esta infección: una nueva formulación en monocápsula del tratamiento cuádruple con bismuto, tetraciclina y metronidazol.

Los resultados de los estudios coordinados por este programa son de importancia capital para la elaboración de los futuros consensos y guías clínicas nacionales e internacionales, en los que participan y coordinan grupos CIBER. Así mismo, se están incorporando nuevas metodologías meta-analíticas, como las comparaciones mixtas, los meta-análisis en red y las aproximaciones bayesianas, para responder de forma global preguntas sobre la eficacia y seguridad de las diferentes opciones terapéuticas en la erradicación de *H. pylori*. El desarrollo de guías clínicas y meta-análisis ha sido tradicionalmente considerado el último escalón de la traslacionalidad de tipo I, de la evidencia básica a la práctica clínica ('From bench to bedside'). Este programa se sitúa a la vanguardia de la traslacionalidad, al incorporar la formación continuada al proceso de traslación, diferentes proyectos formativos sobre la infección por *H. pylori*, con el objetivo de mejorar los conocimientos, la toma de decisiones y por tanto el manejo de esta infección, adaptando y trasladando la evidencia de la investigación y de las diferentes conferencias de consenso nacionales y europeas en las que además participan investigadores de este programa como expertos o coordinadores.

Debido a la elevada incidencia de esta infección y al uso combinado de antibióticos de amplio espectro es necesario evaluar el efecto que los diferentes tratamientos erradicadores pueden tener sobre la microbiota del individuo, especialmente la intestinal. Por este motivo, en este plan se recoge el proyecto "*Estudio del impacto de la erradicación de H. pylori en la microbiota intestinal*" promovido por el *European Helicobacter and Microbiota Study Group*, y coordinado desde este programa por el Hospital de la Princesa.

Por otro lado, mediante el desarrollo de modelos animales donde se testan nuevos compuestos, diseñados mediante ingeniería genética y dirigidos a dianas que se creen esenciales para la supervivencia de la bacteria. En este sentido se han sintetizado una batería de más de 200 agentes dirigidos contra la flavodoxina, de los cuales se han seleccionado aquellos con mayor efecto bactericida “*in vitro*” para ser testados en modelos de infección en ratones C57BL6 cepa Jackson y en biopsias de pacientes refractarios a 2 o más terapias erradicadoras para comparar su efecto con los antibióticos utilizados de manera habitual. Otros aspectos esenciales en la lucha contra las enfermedades derivadas de la infección por *H. pylori*, es el mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos ligados a la infección. A través de diversos proyectos en este programa se evaluarán los mecanismos de apoptosis, la angiogénesis, el estrés oxidativo y la modulación de la respuesta inmune producidos por las bacterias en la mucosa gástrica, que son los procesos a través de los que *H. pylori* causa sus patologías asociadas. También en este sentido los RNAs no codificantes (nc-RNA) comprenden varias familias de RNAs. Entre ellos, los microRNAs y los RNAs codificados en las llamadas Transcribed-Ultraconserved Regions son moléculas claves para la regulación de la transcripción. Se ha establecido claramente la relación entre la expresión de miRNA y diversas enfermedades, entre ellas, distintos tipos de neoplasia. Por todo ello se está investigando en determinar los cambios *in vivo* e *in vitro* de los nc-RNA durante el proceso de carcinogénesis gástrica inducida por *H. pylori*, así como en el perfil de miRNA plasmático o de otros nc-RNAs como herramienta diagnóstica para infección por *H. pylori*, y/o la presencia de lesiones preneoplásicas o neoplasias gástricas incipientes. Los nc-RNA también son de importancia diagnóstica como biomarcadores mínimamente invasivos. En este sentido se están optimizando y evaluando nuevas tecnologías para su correcta cuantificación y uso como potenciales marcadores de seguimiento de lesiones precursoras (metaplasia intestinal, Otra neoplasia, el linfoma gástrico MALT, habitualmente ligada a la infección por *H. pylori*, está siendo evaluada en sus aspectos diagnósticos mediante técnicas de expresión génica de última generación (RNA-seq para RNA mensajero y no codificante) para el diagnóstico en los pacientes en los que fracasan los métodos diagnósticos habituales, y en aquellos ligados a la respuesta terapéutica y el pronóstico. Asimismo, es de importancia la evaluación de la virulencia de las cepas de *H.pylori* en cuanto a los factores VacA, presencia de cagA y motivos EPIYA y su impacto en las patologías asociadas a la infección. Se han iniciado también estudios de multiplicidad de infección por medio de secuenciación de genes housekeeping de la bacteria en biopsias gástricas. La presencia de cepas múltiples tiene un potencial impacto sobre la resistencia antibiótica, la virulencia y el modo de transmisión.

Dentro del ámbito de la identificación de mecanismos patogénicos del *H. Pylori* y búsqueda de nuevas moléculas terapéuticas completaremos el estudio de la idoneidad del regulador global de la transcripción Fur (ferric uptake regulator) como diana terapéutica frente a microorganismos patógenos. Para ello se está desarrollando una metodología que, desde un enfoque interdisciplinar basado en estudios bioquímicos y biofísicos, permita la identificación de moduladores de la actividad de Fur de dos organismos patógenos del aparato digestivo (*Clostridium difficile* y *Helicobacter pylori*). Con este fin se está llevando a cabo un cribado de librerías de compuestos químicos (quimiotecas), análisis *in vitro* de la interacción Fur-DNA en presencia de compuestos seleccionados y confirmación de su eficacia *in vivo* y el regulador ArsR de *Helicobacter pylori*. Igualmente se ha comenzado a trabajar en el clonaje y expresión recombinante de la otra proteína de interés como es el regulador ArsR de *H. pylori*.

Efecto de los agentes inhibidores de las ciclooxigenasas. Las complicaciones gastrointestinales como hemorragia o perforación son un problema mayor en patología digestiva. La causa mayor de los mismos se asocia al consumo de fármacos que inhiben las ciclo-oxigenasas, que consumen al menos el 25% de la población adulta. En base a estudios colaborativos desarrollados por investigadores del Ciberehd, hoy conocemos que las lesiones asociadas a éstos fármacos se dan no solo en el tracto digestivo superior sino también en el tracto digestivo inferior. Existen también lagunas importantes tanto en la comprensión de los mecanismos que hacen susceptibles a las personas a sufrir una complicación. Las bases genéticas de la susceptibilidad al daño, las interacciones con otros factores ambientales como la infección a *H. pylori* y la elaboración de herramientas de ayuda a la toma de decisiones terapéuticas son los retos más inmediatos de la comunidad científica en este subproyecto y que se van a abordar en el seno de los grupos CIBEREHD. Un área en desarrollo que también abordaremos será el efecto de la microbiota y su interacción con estos fármacos en el desarrollo de lesiones y complicaciones gastrointestinales. Existe evidencia reciente que señala, al menos de manera indirecta, que la toma de IBP de manera crónica modifica de manera significativa la microbiota intestinal. Dicha alteración puede hacer que exista un aumento en el porcentaje de lesiones producidas por AINEs y/o AAS en el tracto gastrointestinal inferior. Por lo tanto, la “normalización” de la flora bacteriana intestinal en esta población tomadora de AINEs ± AAS + IBP a través de la toma de probióticos podría reducir o minimizar las consecuencias clínicas de la toma de dichos fármacos.

1.4. Mecanismos de lesión y determinantes ambientales y genéticos asociados a los procesos de base inflamatoria en patología esófago-gastrointestinal.

Grupos Participantes: Hospital Clínico Zaragoza, Hospital Parc Taulí, Sabadell. Hospital La Princesa, Madrid.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

Entre los fenómenos inflamatorios que desencadenan problemas clínicos relevantes como la úlcera gastroduodenal y el cáncer gástrico, están aquéllos relacionados con el ácido y la infección por *H. pylori*. Aproximadamente el 50 % de la población mundial está infectada por esta bacteria. Este microorganismo provoca una reacción inflamatoria crónica en la mucosa gástrica en todos los individuos infectados. Sin embargo, la mayoría de ellos permanecen asintomáticos y sólo una pequeña proporción (15%) llega a manifestar entidades clínicas diversas. En las últimas décadas se ha avanzado muchísimo en el conocimiento de las variantes genotípicas y fenotípicas de las diferentes cepas responsables de una mayor virulencia de *H. pylori*. Sin embargo, el hecho de que ninguna cepa se asocie de forma específica al desarrollo de una patología determinada ha desviado la atención de la investigación hacia el estudio de los factores genéticos dependientes del huésped como factores clave capaces de modular el efecto de los factores ambientales sobre el individuo. Este creciente interés por los aspectos relacionados con el huésped se ha visto favorecido por el notable avance tecnológico logrado en los últimos años tanto en el análisis como en el conocimiento del genoma humano. El CIBER, gracias a su capacidad para aunar esfuerzos y generar estudios multicéntricos a través de los grupos integrantes, está llevando a cabo varios estudios en este ámbito. Uno de los grupos participantes (Hospital Clínico de Zaragoza) coordina un estudio nacional multicéntrico con el fin de evaluar el valor pronóstico y diagnóstico de adenocarcinoma gástrico de polimorfismos implicados en las diferentes vías de la carcinogénesis y su potencial interacción con factores ambientales e infección por *H. pylori*. De esta manera se ha replicado la asociación de la variante rs2294008C>T en el gen PSCA identificada en el primer estudio GWAS realizado en cáncer gástrico a la vez que se ha descrito, por primera vez en población caucásica, la asociación inversa de dicha variante y úlcera duodenal. Estas diferencias genéticas, como las observadas en la variante PSCA rs2294008 podrían explicar, en parte, porqué la infección por *H. pylori* es capaz de originar patologías prácticamente excluyentes entre sí como son el cáncer gástrico y la úlcera duodenal. A lo largo de los años 2016-2018 se continuará con el análisis de interacciones gen-gen y gen-factores ambientales con el fin de identificar un perfil de riesgo y/o pronóstico de cáncer gástrico constituido por factores

ambientales, bacterianos y genéticos. Igualmente, y en colaboración con el Instituto Catalán de Oncología (ICO) se finalizará el estudio de replicación en población ibérica (España y Portugal) de SNPs asociados a riesgo de cáncer gástrico identificados en el Estudio Prospectivo Europeo sobre Dieta, Cáncer y Salud (estudio EPIC). Por último, el grupo participará en el primer estudio GWAS en cáncer gástrico realizado en población europea (StarGastricCancer Project; www.star-project.md). Se estima que la ejecución de la primera fase del GWAS tenga lugar a partir de diciembre de 2016. El objetivo final de dichos estudios es el hallazgo de marcadores de riesgo y/o pronóstico que nos permitan identificar qué poblaciones de individuos tienen más posibilidades de desarrollar CG o presentar un peor pronóstico en su evolución y precisan por tanto, un seguimiento más detallado o una actuación terapéutica precoz.

Finalmente se investigarán mecanismos asociados al daño inflamatorio gastrointestinal desde una nueva óptica. La hipoxia de la mucosa digestiva se considera como una de las causas principales que subyace en la ulceración gastrointestinal. Patologías tan diversas y relevantes como la gastropatía por AINE, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis isquémica o la enteropatía del cirrótico cursan con alteraciones que, con grado distinto de evidencia, parecen incorporar en su génesis diversos niveles de isquemia mucosa. Son abundantes los estudios clínicos y/o experimentales que relacionan el grado de hipoxia con respuestas funcionales como la angiogénesis. Sin embargo son muy pocos los que evalúan su impacto en la mucosa digestiva humana en relación con aspectos básicos de la respuesta a la disminución en los niveles de oxígeno, entre otros: funcionalismo mitocondrial, actividad glicolítica, expresión génica de mediadores como, por ejemplo, el factor inducible por hipoxia (HIF) o, más aun, con el perfil metabólico. El conjunto de estas patologías tienen una elevada incidencia cuyo tratamiento farmacológico no está clínicamente resuelto lo que hace que el estudio de su etiopatogenia resulte de gran interés clínico. En este contexto se pretende caracterizar diferencias en las respuestas a la hipoxia en tejidos humanos gastrointestinales para establecer patrones de respuestas que facilitarían su mejor caracterización fisiopatológica.

2. Subprograma de Investigación en enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Sin duda, este es el subprograma más extenso del programa 2. La actividad investigadora y los proyectos de los grupos participantes en esta línea cubre tres ámbitos: 1) la caracterización de las bases fisiopatológicas de la EII y sus complicaciones, 2) el desarrollo de nuevas modalidades diagnósticas, 3) la optimización del uso de los recursos terapéuticos disponibles y el desarrollo de nuevos tratamientos. A continuación se describen los principales proyectos.

2.1. Caracterización de las bases fisiopatológicas de la EII

Grupos Participantes: Hospital Clínic, Hospital Vall d'Hebron, Hospital la Fe, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Parc Taulí, Mutua de Terrassa, Hospital La Princesa, Universidad de Granada, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

La etiopatogenia de las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino se relaciona con una respuesta exagerada del sistema inmune frente a los microorganismos presentes en las superficies mucosas del tubo digestivo. Sin embargo, no se ha podido implicar una especie o género microbiano patógeno determinado como responsable de la inducción la respuesta inmune exagerada y de las lesiones intestinales. El estudio de terminantes genéticos de susceptibilidad, y la caracterización de vías de señalización basados en transcriptómica sugieren que un defecto primario en la inmunidad innata daría lugar a una la génesis de señales de activación de la inmunidad adquirida, reaccionando contra antígenos bacterianos, que amplificaría y perpetuaría la respuesta inflamatoria. Por otra parte, el comportamiento epidemiológico de las EII, con un marcado y continuado incremento de incidencia y prevalencia en las sociedades con alto desarrollo socio-económico, indica que hay factores ambientales determinantes de su incidencia.

Dado que la EII es una patología crónica, que se diagnostica en edades jóvenes y cuya incidencia sigue en aumento, es esperable pensar que su prevalencia real sea considerablemente más elevada de lo descrito en la bibliografía. Para planificar la asistencia sanitaria a los pacientes con EII y proveerla de una adecuada dotación de recursos, tanto económicos como humanos, es una necesidad imperiosa conocer la incidencia real de EII en nuestro país en el momento actual, por lo que se ha desarrollado un estudio epidemiológico, coordinado desde el hospital de la Princesa, que nos permitirá conocer, no sólo la incidencia global en España, sino también su distribución geográfica, las características de los pacientes al diagnóstico, el uso de los distintos tratamientos actuales (inmunosupresores, biológicos, cirugía e ingresos

hospitalarios) durante el primer año de diagnóstico y determinar el tiempo de demora del diagnóstico desde la aparición de síntomas.

Uno de los factores ambientales más invocados es la población microbiana del intestino, ya que está directamente relacionada con el trastorno de los mecanismos inmunitarios. Diversos estudios han apuntado la existencia de disbiosis en los pacientes con EII. La disbiosis se define como composición cualitativa y cuantitativamente anormal de las comunidades microbianas que pueblan el intestino (microbiota intestinal). Sin embargo, no existe consenso en cuanto a cuál sería la composición normal de la microbiota intestinal, y por tanto resulta difícil valorar el significado biológico de la disbiosis en la EII. Los avances tecnológicos recientes basados en secuenciación masiva y análisis bioinformático están proporcionando información muy novedosa al respecto. Nuestra línea de investigación aplicará las nuevas tecnologías para investigar diversidad y funcionalidad (metagenómica) de la microbiota intestinal en pacientes con EII durante este período así como la relación del microbioma y del metaboloma con la genética del huésped.

Otro aspecto relevante es la forma en que la inmunidad innata reconoce a la microbiota intestinal de estos pacientes, habiéndose caracterizado defectos específicos y permanentes de la inmunidad innata en el reconocimiento de microorganismos a nivel del íleon I y de colon. La caracterización de las células dendríticas (CD) en el íleon y el colon de pacientes con EII permitirá estudiar si la respuesta inmunológica varía en función del tejido afecto, además de permitir identificar la sub-población de estas células del sistema inmune innato que se encuentra alterada en dichos pacientes. Además, se pretende caracterizar el efecto que el déficit de defensinas genera en la inmunidad innata, y en colaboración con la Universidad de Salamanca se está desarrollando un estudio que pretende conocer como el genotipo de los pacientes con enfermedad de Crohn afecta a la generación de anticuerpos eficaces en el control de poblaciones bacterianas intestinales. Del mismo modo se intenta dilucidar cómo afectan estos hallazgos al establecimiento, desarrollo y función de la inmunidad adquirida, así como en la generación de fenotipos inflamatorios singulares que permitan una mejor caracterización del paciente para hacer más personalizado el manejo de los pacientes.

Los estudios epidemiológicos y estudios de casos y controles permiten identificar potenciales factores epidemiológicos relacionados con la aparición de inflamación crónica. En este sentido se están desarrollando estudios que han identificado y siguen identificando factores relacionados con la aparición de colitis microscópica como determinados fármacos (AINES, AAS, lansoparazol o sertralina) o el tabaco. En la

patogénesis de la colitis microscópica la disbiosis intestinal puede jugar un papel importante. La relevancia de esta alteración está siendo objeto de investigación por 2 grupos del Ciberehd (Hospital Universitari Mutua de Terrassa y Hospital Vall d'Hebrón) que va a extenderse durante este nuevo período.

La caracterización molecular mediante herramientas de evaluación múltiple permite seleccionar la expresión de genes alterados en función de distintas circunstancias individuales, ambientales y genéticas. Este es el caso de innovadoras aproximaciones diagnósticas de base molecular con capacidad para predecir y mejorar el manejo de patologías complejas como distintos tipos de cáncer y enfermedades minoritarias. Por lo tanto, el estudio de los perfiles moleculares puede llegar a caracterizar distintos fenotipos y complicaciones de la EII. En este sentido, la naturaleza de la recurrencia post-quirúrgica en la enfermedad de Crohn (EC) o de la refractariedad al tratamiento ofrece un marco experimental idóneo para la realización de estudios transversales donde caracterizar perfiles de expresión singulares, vías de señalización, funciones biológicas o mecanismos moleculares relacionados con la aparición de estas complicaciones en la EII.

Diversos grupos pretenden caracterizar el uso de calprotectina y de citoquinas seriadas en plasma como predictores de recurrencia de la EC. En este sentido, y liderado desde el Hospital La Fe, varios grupos de trabajo en Enfermedad Inflamatoria Intestinal están analizando la caracterización del uso de biomarcadores y de citocinas seriadas como predictores de recurrencia en la EC. Por otro lado, en la Universidad de Granada se están realizando asimismo ensayos que persiguen dilucidar el papel fisiopatológico de la calprotectina en el intestino inflamado, utilizando modelos animales. La calprotectina presenta distintas actividades, incluyendo la capacidad agonista de receptores TLR4 y RAGE, la quelación de calcio y la actividad antimicrobiana, entre otras, pero se desconoce actualmente si su efecto global contribuye a la inflamación o, por el contrario, tiende a limitarla.

Otro aspecto clínico de la enfermedad que sigue inexplicado es la variabilidad en las respuestas terapéuticas. Así, mientras que algunos pacientes alcanzan la remisión clínica y curación de las lesiones en respuesta a tratamiento anti-TNF, otros no muestran ningún beneficio de esta terapia. Por tanto es plausible pensar en la existencia de SNPs o firmas de expresión génica con capacidad predictiva sobre el curso inflamatorio o útiles para identificar nuevas dianas terapéuticas en situaciones clínicas particulares.

Mediante metodología de Biología de Sistemas, integrando distintas fuentes de información –ómica, se han generado modelos matemáticos “in silico” capaces de reproducir e interpretar las alteraciones moleculares asociadas a la aparición de la refractariedad a los glucocorticoides en la colitis ulcerosa, además de la caracterización fenotípica de la inflamación en el íleon de los pacientes de enfermedad de Crohn previa a la recurrencia post-operatoria precoz. Todo ello supone avances significativos en el conocimiento patológico de la EII, generando nuevas hipótesis y reforzando estas líneas de investigación desde el punto de vista científico y colaborativo para los proyectos de continuidad que se deriven de estas acciones.

En el ámbito de la genética, en los últimos años se ha expandido el conocimiento al respecto del uso de micro-RNAs como biomarcadores genéticos. El grupo del Hospital La Fe ha puesto a punto la metodología que permita un análisis correcto de microRNAs plasmáticos. Se está caracterizando los microRNAs implicados en la patogenia de la EC al debut y analizando los microRNAs que podrían ser predictores de respuesta. Este grupo ha estudiado también el método de extracción de RNA óptimo para identificar las mejores condiciones pre-analíticas para su aislamiento en el plasma, identificando el más adecuado para estudios de microarrays que no requiere etapas de purificación adicionales para la concentración de la muestras y la purificación de los métodos de extracción a base de fenol. Los controles de calidad para la mejor selección del protocolo se han desarrollado por espectrofotometría de medición de contaminantes y electroforesis microfluida. Estos estudios han definido un protocolo optimizado para la purificación de microRNA, lo que aumenta el rendimiento de los ensayos y la mejor manera de utilizar estos biomarcadores en la práctica clínica. En el momento actual se está desarrollando un estudio, utilizando el m para caracterizar los micro-RNA que pueden identificar la recurrencia post-Quirúrgica. El grupo del Hospital La Fe lidera un estudio, con participación de varios grupos, que valora los polimorfismos genéticos en el gen de la catalasa en los pacientes con enfermedad de Crohn que pretende la validación de los datos previos sobre estrés oxidativo y catalasa que implican a esta enzima en la patogenia de la enfermedad.

Recientes avances en inmunología y genética han puesto de relieve la importancia de la inmunidad innata y de la función barrera epitelial en la patogénesis de la EII. Los estudios del grupo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia muestran que la autofagia está inhibida en la mucosa dañada de pacientes con EII, y hemos observado que los macrófagos pueden modular este proceso en células epiteliales in vitro, modulación que depende del fenotipo macrofágico. El presente estudio pretende caracterizar el fenotipo funcional de macrófago que prevalece en la mucosa de

pacientes con EC, determinar la influencia de estos fagocitos en la autofagia epitelial así como la relevancia de todos estos factores en el proceso de recuperación mucosa. Para lograr este objetivo vamos a incluir en el estudio diferentes grupos de pacientes con EC: a) pacientes con EC en el momento del diagnóstico, con el fin de determinar si el fenotipo de los macrófagos y los niveles de autofagia en la mucosa epitelial al inicio de la enfermedad presentan valor pronóstico. b) pacientes con EC tratados con azatioprina subsidiarios de recibir fármacos anti-TNF, en los que se analizarán los efectos de estos anticuerpos en la autofagia epitelial, el patrón de expresión de los macrófagos y la relevancia de estos parámetros en la recuperación mucosa. c) pacientes con EC refractaria a todos los tratamientos farmacológicos, incluidos con la finalidad de determinar los factores que se asocian al fracaso terapéutico. Además, realizaremos estudios en células epiteliales y macrófagos aislados con el objetivo de determinar las moléculas de señalización y funciones celulares concretas que pueden explicar la situación observada en la mucosa. Finalmente, utilizaremos un modelo murino de colitis con el fin de analizar in vivo el papel específico desempeñado por los macrófagos (ratones KO en macrófagos o en STAT6) y la autofagia epitelial (estimada por la administración sistémica de sirolimus/rapamicina) en la recuperación mucosa. También vamos a estudiar en ratones si el efecto sobre la recuperación mucosa de una combinación de agentes anti-TNF con rapamicina es superior a la del agente biológico sólo. Si éste fuera el caso, lo que parece probable atendiendo a evidencias publicadas recientemente, estos estudios podrían sentar las bases de nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a aumentar la duración de los períodos de remisión en los pacientes con EII.

Por otro lado, los avances más recientes en inmunología y genética sugieren que defectos en la regeneración de la mucosa intestinal, en la respuesta del sistema inmune innato y en el proceso de la autofagia suponen las causas más importantes del inicio y la progresión de la fibrosis en la EC. Interesantemente, entre la autofagia y el sistema inmune innato se produce una interacción bidireccional. Por una parte, los macrófagos sintetizan ciertos mediadores biológicos que pueden modular la autofagia en todos los tipos celulares que se han implicado en el proceso fibrótico. Por el contrario, alteraciones en la autofagia pueden llegar a producir cambios en la función del macrófago de la mucosa intestinal, con la importancia que eso puede suponer para el desarrollo de la fibrosis. La hipótesis que barajamos es que cuando la autofagia es defectuosa, el sistema inmune innato puede verse afectado hasta el punto de promover la aparición de fibrosis en los pacientes de EC. Por este motivo, nuestro principal objetivo es determinar la relevancia del perfil de expresión de los macrófagos durante el desarrollo de fibrosis en la EC y el papel que la autofagia juega en ello.

Para lograr esta meta proponemos una serie de diferentes aproximaciones experimentales: a) muestras quirúrgicas humanas de pacientes de EC que presenten una conducta estenosante o fistulizante y de pacientes con cáncer colorrectal como controles, donde caracterizaremos la expresión en macrófagos de diferentes mediadores, analizaremos la activación de sus rutas de señalización y estudiaremos el papel de la autofagia; b) células asiladas de las muestras de resección, con las que evaluaremos su relevancia en la activación de los diferentes tipos celulares relacionados con la fibrosis (fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales y células musculares lisas); y c) un modelo murino de fibrosis intestinal, donde determinaremos el papel funcional de la autofagia y de ciertos ligandos biológicos específicos en la formación y progresión de la fibrosis.

El presente proyecto podría ampliar significativamente lo que sabemos sobre los mecanismos celulares y moleculares implicados en la fibrosis asociada con la EC, lo que ayudaría a descubrir posibles dianas para establecer nuevas terapias en el futuro.

El estudio de los procesos de angiogénesis y linfangiogénesis ha adquirido una importancia creciente en las investigaciones sobre la etiología de la inflamación en múltiples órganos. En este contexto se plantea un proyecto de investigación con el objetivo de caracterizar las alteraciones en los procesos de angiogénesis en la EII y los mecanismos moleculares que constituyen la base de los mismos. Además se plantea: a) evaluar el efecto de diversas terapias de eficacia establecida sobre la angiogénesis en el contexto de la EII; y b) estudiar su influencia sobre la modulación epigenética de la expresión de genes clave en recuperación de las lesiones intestinales y en la respuesta terapéutica.

Finalmente, en la convocatoria de proyectos de excelencia interciber 2014, el grupo asociado de Mutua de Terrassa (IP Maria Esteve), participó en una de las solicitudes que fue otorgada, con el proyecto "Identification of novel modulators of chronic inflammation in prevalent diseases: unveiling divergent mechanisms of disease" cuyo coordinador es el Dr Antonio Zorzano. El objetivo principal del proyecto es determinar aspectos patogénicos de la inflamación en la diabetes tipo 2, la obesidad y la enfermedad de Crohn, con especial consideración al papel del microbioma y de la contribución del tejido adiposo. Este esfuerzo de integración del conocimiento puede facilitar la identificación de dianas terapéuticas comunes en estos procesos.

2.2. Desarrollo de nuevas modalidades diagnósticas.

Grupos Participantes: Hospital Clínic, Hospital Vall d'Hebron, Hospital la Fe, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Parc Taulí, Mutua de Terrassa, Hospital La Princesa.

La edad de diagnóstico de la EII se sitúa habitualmente entre los 16 y 35 años, la enfermedad compromete el desarrollo personal, familiar y social de los pacientes. Es habitual que se produzca un considerable retraso en el diagnóstico, que en nuestro medio se sitúa en unos 3.5 años tras el inicio de los síntomas, siendo inicialmente los pacientes catalogados con frecuencia como colon irritable o anorexia nerviosa. Este retraso en el diagnóstico comporta una pérdida de posibilidad de instaurar tratamientos eficaces de forma precoz que permitan modificar el curso de la enfermedad. La eficacia de los tratamientos biológicos está claramente relacionada con el tiempo de evolución de la EC, consiguiendo tasas de respuesta en el primer año de un 90%, que son en cambio sólo de un 48% a los 5 años de evolución de la enfermedad, incluso para pacientes que no han recibido previamente esta clase de fármacos. El diagnóstico y tratamiento precoces son cruciales para conseguir modificar el curso de la enfermedad.

El valor de los determinantes genéticos para la predicción del curso de la enfermedad o la respuesta terapéutica se ha mostrado uniformemente pobre en todos los estudios. Los grupos del programa 2 están desarrollando diversos estudios sobre el transcriptoma con el fin de identificar potenciales biomarcadores predictores de respuesta al tratamiento con corticoesteroides. De hecho en la actualidad están en fase de protección algunos de los resultados más relevantes alcanzados y que se dirigen al desarrollo de un kit diagnóstico basado en combinaciones de miRNAs plasmáticos con una capacidad predictiva de la corticorefractariedad en la colitis ulcerosa próxima al 95%. En consecuencia, una vez protegidos estos resultados se propondrán estudios colaborativos con series más amplias de pacientes y que permitan personalizar la capacidad predictiva de estos biomarcadores de la respuesta al tratamiento en la colitis ulcerosa. En este sentido, desde este CIBER se ha iniciado una colaboración con el proyecto Europeo IBD CHARACTER que trata de identificar en pacientes con diagnóstico inicial de EII y sin tratamientos previos, el perfil de la microbiota, la expresión genómica, las alteraciones epigenéticas, y los biomarcadores y las posibles interrelaciones entre los mismos para profundizar en los conocimientos etiológicos, y progresar en los métodos diagnósticos de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial de la EII con otros procesos que cursan con síntomas similares pero sin lesiones inflamatorias, fundamentalmente el síndrome del intestino

irritable, es esencial para no retrasar el diagnóstico de los pacientes con enfermedad inflamatoria, y evitar trastornos emocionales y exposición a fármacos innecesarios en los pacientes con patología no inflamatoria. En este sentido, los marcadores fecales, como la calprotectina, o la lactoferrina, tienen la ventaja teórica de disponer de una mayor especificidad para el diagnóstico de las enfermedades, al no elevarse en otros procesos de localización extradigestiva. Por otra parte, en pacientes con un diagnóstico establecido de EII podrían evitar la necesidad de realizar una exploración endoscópica con intención de estimar la actividad de la enfermedad. En este contexto, se ha diseñado un estudio para la validación de un test rápido de determinación de concentración de calprotectina fecal (Quantum Blue™) para la predicción de la recidiva de la EII el cual resultará en un diagnóstico más precoz y tratamiento más eficaz.

La optimización del tratamiento de la EII, con la intención de mejorar la efectividad y eficiencia del mismo, está aún muy poco extendida; esto es debido en parte a que la actividad de la enfermedad tradicionalmente se ha evaluado basándose en las manifestaciones clínicas, que no se correlacionan bien con la actividad endoscópica (que debería ser el patrón oro para clasificar la respuesta de los pacientes). Por esto, se ha desarrollado un estudio multicéntrico, coordinado desde el hospital de la Princesa, para conocer la exactitud diagnóstica de un kit de medición de los niveles séricos de anti-TNF α y anticuerpos contra el fármaco (infliximab y adalimumab) para la predicción de actividad endoscópica en la EII y determinar los mejores puntos de corte para predecir la presencia de remisión endoscópica.

Otra iniciativa investigadora de carácter multicéntrico en la que se integran diversos grupos del programa 2 del Ciberehd, es la mejora en la utilización de la resonancia magnética para la el diagnóstico y la monitorización de la respuesta terapéutica en la EC. Uno de los grupos (Hospital Clínic) se ha convertido en líder a nivel mundial en la implementación del uso de la resonancia magnética para la evaluación de la EC. Demostrada la correlación entre lesiones endoscópicas y parámetros de resonancia magnética, y el valor de esta exploración para medir una respuesta a un tratamiento, la realidad indica que los índices de actividad descritos para este fin no se utilizan de forma habitual en la práctica clínica por la complejidad de su cálculo. Con la finalidad de facilitar la implementación de esta exploración en la rutina clínica, se realizará un estudio multicéntrico evaluando la precisión diagnóstica de secuencias e índices de actividad alternativos, mucho más simples, utilizando la endoscopia como estándar de referencia, igual que se hizo en estudios previos.

La enfermedad celiaca constituye una forma de inflamación intestinal con una respuesta inmunológica bastante bien caracterizada frente a una proteína contenida en el gluten de la dieta. El conocimiento progresivo de todo el espectro de gravedad clínico e histológico ha permitido determinar que las formas histológicamente leves con estructura vellositaria preservada pueden ser clínicamente tan sintomáticas como la enfermedad celiaca con atrofia. La mayor parte de estos pacientes quedan sin diagnosticar porque los métodos serológicos de diagnóstico suelen ser negativos en estos casos y la lesión histológica no es específica de esta entidad. En la actualidad se están desarrollando estudios de investigación que permitirán diagnosticar mejor la enfermedad, mejorar el cumplimiento de la dieta sin gluten y conocer la historia natural de la enfermedad e identificar marcadores genéticos celulares y moleculares relacionados con la aparición de tolerancia. Dentro de los métodos de diagnóstico se están evaluando subpoblaciones linfocitarias relacionadas con la sensibilidad al gluten y el perfil ómico (en tejido, sobrenadante de tejido, en sangre y orina) que permita diagnosticar a estos pacientes en fases iniciales. La elevada sensibilidad y especificidad de la detección de las subpoblaciones de linfocitos TCR gamma-delta para el diagnóstico de casos dudosos de enfermedad celíaca han estimulado la investigación de la detección de otras subpoblaciones celulares en el intestino como las linfocitos doble positivo (CD3+CD4+CD8+), doble negativo (CD3+CD4-CD8-) y las células linfoides innatas, con función actualmente muy desconocida. En el año 2016 se ha iniciado, gracias a la financiación de un proyecto FIS, en el Hospital Universitari Mutua de Terrassa un estudio para evaluar estas subpoblaciones celulares, para evaluar patrones asociados a enfermedad (enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal y colitis microscópica) pero también para valorar si existe un patrón asociado a los distintos compartimentos intestinales (duodeno, íleon, colon). Los resultados obtenidos pueden contribuir al conocimiento de la fisiología i fisiopatología de la inflamación intestinal, pero al igual como ocurre con la subpoblaciones de linfocitos TCR-gammadelta pueden tener utilidad diagnóstica si se detectan patrones asociados a salud o enfermedad. Otra línea de investigación evalúa la detección de péptidos de la gliadina en heces como método de adherencia a la dieta sin gluten y se ha iniciado un estudio de historia natural de la enfermedad celiaca detectada por cribado poblacional para determinar la frecuencia de aparición espontánea de tolerancia en fases precoces de la vida. El diagnóstico de sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) y el diagnóstico diferencial con enfermedad celíaca leve (Marsh I con estructura vellositaria preservada) es difícil por qué no existen en este momento parámetros objetivos de diagnóstico. El desarrollo de estudios controlados doble ciego (provocación con gluten versus placebo) permitirá conocer cuál es la

prevalencia real de esta entidad. Actualmente se estima que puede afectar un 5% de la población general. Estudios controlados como los anteriormente mencionados desarrollados por grupos de este programa del CIBEREHD demuestran que la sensibilidad al gluten no celíaca existe, que es diferente de la enfermedad celíaca con lesiones mínimas y que es mucho menos frecuente de lo que se ha asumido. Estos estudios permitirán establecer criterios estrictos para el diagnóstico de ambas entidades. El diagnóstico diferencial de la atrofia vellositaria del intestino incluye varias entidades además de la enfermedad celíaca. Entre ellas ha adquirido importancia por su gravedad la atrofia vellositaria inducida por fármacos como olmesartan. Estudios recientes desarrollados por grupos CIBER demuestran que la enfermedad celíaca y la atrofia por olmesartan comparten mecanismos celulares y moleculares comunes y por tanto la atrofia por olmesartan es un modelo fisiopatológico de un gran interés para el desarrollo de futuras investigaciones.

2.3. Optimización de los recursos terapéuticos y desarrollo de nuevas estrategias

Grupos Participantes: Hospital Clínic, Hospital la Fe, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Parc Taulí, Mutua de Terrassa, Hospital La Princesa, Facultad de Medicina, Universitat de València.

A pesar de una correcta optimización del uso de los tratamientos actualmente disponibles para el manejo de la EC, existe una proporción de pacientes que presentan refractariedad a estas terapias y la cirugía representa en ocasiones el único medio de controlar el proceso inflamatorio. Sin embargo, para algunos pacientes la cirugía tampoco constituye una alternativa terapéutica válida ya sea por la extensión y/o por localización de las lesiones (e.g. enfermedad extensa en el intestino delgado, afectación duodenal, afectación esofágica). En los últimos años se ha producido un notable avance en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades de base inmune, siendo la aplicación de la terapia celular la que puede ofrecer resultados más prometedores. El trasplante de células madre, hematopoyéticas o mesenquimales, ya se ha aplicado en humanos en múltiples enfermedades graves crónicas de base autoinmune o inflamatoria, con resultados positivos. Las células madre se caracterizan por ser células indiferenciadas que a través de su replicación tienen la capacidad de diferenciarse en células maduras especializadas. Las propiedades inmunomoduladoras de estas células y su capacidad de regeneración de tejidos les confieren un potencial terapéutico en enfermedades crónicas de base autoinmune e inflamatoria. El trasplante de células madre ha

demostrado ser eficaz para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en casos de EC grave refractaria. Sin embargo, este es un tratamiento no exento de posibles complicaciones por lo que debe ser considerado sólo en pacientes seleccionados y debe realizarse en centros con experiencia. En este sentido, el grupo del Hospital Clínic ha publicado en el último año la experiencia más dilatada hasta la actualidad en trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, y ha descrito diversas técnicas y maniobras para incrementar la seguridad y disminuir los efectos adversos asociados al procedimiento. Si bien este resulta un avance relevante, el procedimiento comporta todavía riesgo de mortalidad, que se sitúa alrededor del 2%. Es necesario progresar hacia un tratamiento más específico y en este sentido se ha diseñado un estudio que se desarrollará en los próximos 4 años para determinar los mecanismos de acción del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, y avanzar así hacia terapias igualmente eficaces, pero más específicas y seguras.

Los fármacos anti-TNF han supuesto un hito en el manejo de la EC, modificando su historia natural. El potencial riesgo de efectos adversos del tratamiento de estos fármacos junto con su elevado coste hace necesario el desarrollo de estrategias que permitan seleccionar a los pacientes que van a responder al tratamiento, así como el manejo óptimo ante la pérdida de eficacia. En este sentido, se está desarrollando un proyecto multicéntrico coordinado desde el hospital de La Princesa con el objetivo de identificar, en pacientes con EC, genes predictores de la respuesta clínica al tratamiento anti-TNF, así como conocer la correlación entre los niveles de TNF α sérico y la respuesta al tratamiento, identificar los mecanismos de producción de anticuerpos contra los fármacos anti-TNF para identificar los pacientes con un mayor riesgo de inmunogenicidad y, por último, evaluar la influencia de los niveles séricos de los fármacos anti-TNF y de los anticuerpos contra el fármaco en la respuesta a corto y largo plazo, en la pérdida de respuesta y en la respuesta a la intensificación del tratamiento. También se ha realizado un ensayo funcional sobre una línea celular *in vitro* de fibroblastos murinos (L929) del TNF α presente en muestras de plasma de pacientes con EC, y se ha correlacionado la supervivencia celular con la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF.

Además, se pretende conocer la capacidad diagnóstica de un método de medición de los niveles séricos de anti-TNF y anticuerpos contra el fármaco basado en ELISA para la detección de actividad endoscópica en pacientes con EII.

Al valorar una terapia anti-TNF, hay que tener en cuenta el potencial riesgo de efectos adversos y el coste del tratamiento; una de las estrategias que se puede plantear para minimizar éstos es la retirada del fármaco anti-TNF en aquellos pacientes que se

encuentren en remisión. En este sentido, se ha organizado un ensayo clínico aleatorizado en el que participarán 26 centros españoles (coordinado desde el hospital de la Princesa), con el objetivo principal de evaluar el riesgo de recidiva tras la suspensión del tratamiento anti-TNF en pacientes en los que se ha alcanzado la remisión con dichos fármacos, comparándolo con el de aquellos pacientes en los que se mantiene este tratamiento. Además, se pretende identificar factores predictores de la recidiva tras la suspensión de los fármacos anti-TNF, así como comparar los perfiles de seguridad de ambas estrategias (suspensión vs. mantenimiento).

Por otra parte, a partir de estudios básicos con una amplia trayectoria experimental también se están concretando innovadoras propuestas terapéuticas capaces de regular la inmunidad innata del intestino en la EII. Algunos de los resultados más relevantes y que están en fase de protección se refieren a la capacidad de inmunomodular la inflamación intestinal mediante preparados de partes de bacterias seleccionadas, capaces de redirigir la respuesta inflamatoria de tipo Th-1 y/o Th-2 a reguladora. En este sentido, se han desarrollado terapias basadas en inhibidores de las metaloproteinasas sin capacidad de inducir fibrosis mediante distintas estrategias dirigidas al foco inflamatorio y evitando su biodistribución por el resto del organismo. Con esta misma estrategia de terapia dirigida en modelos murinos humanizados se comprobarán 8 terapias, o bien aprobadas para otros usos como diabetes y alzheimer, o bien experimentales, identificadas mediante Biología de Sistemas y capaces de revertir “in silico” la corticorretractividad al actuar sobre 14 proteínas involucradas en el mecanismo de acción asociado al fracaso a los corticosteroides en la colitis ulcerosa. Estas líneas de investigación experimentales también están desarrollando nuevas terapias basadas en la modulación de la actividad de la matriz extracelular y la transición epitelio-mesénquima. En cualquier caso, estas líneas de investigación innovadoras permiten la obtención de resultados que por la singularidad multidisciplinaria de los grupos de investigación involucrados, son trasladables rápidamente al manejo del paciente, como el proyecto colaborativo intra-CIBER en fase de patentabilidad y explotación que ha permitido el desarrollo de apósitos para la prevención de complicaciones derivadas de las resecciones endoscópicas.

Cuando existe daño estructural permanente en el intestino, con estenosis sintomática, el tratamiento quirúrgico es la opción terapéutica más utilizada. Sin embargo en pacientes con estenosis cortas se ha empezado a utilizar tratamientos endoscópicos que pretenden preservar al máximo el intestino. En este sentido hay en marcha 2 ensayos clínicos controlados multicéntricos, con participación de más de 20 hospitales en España, para evaluar la eficacia de dilatación con balón versus prótesis o de

dilatación más inyección de adalimumab intralesional. No existen hasta la actualidad ensayos clínicos realizados en enfermedad de Crohn que evalúen la eficacia de la terapéutica endoscópica.

Finalmente, respecto de la optimización del tratamiento se han iniciado líneas de investigación colaborativas para establecer la estructura mínima y los estándares adecuados para el manejo de la EII, así como para el estudio de las repercusiones sociales y laborales de la EC.

El vedolizumab (Entyvio®, Millennium Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente al heterodímero $\alpha 4\beta 7$, bloqueando de forma selectiva la migración de los leucocitos al intestino, sin afectar su migración a otros órganos como el sistema nervioso central. Este fármaco ha demostrado ser eficaz en la inducción de la remisión y en el mantenimiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa moderada-grave.

El vedolizumab, por tanto, ha sido aprobado por la European Medicines Agency para pacientes adultos con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un anti-TNF. En la actualidad, los datos de los que disponemos sobre la eficacia y la seguridad del vedolizumab en los pacientes con EII derivan de los ensayos clínicos, siendo muy escasa la información sobre la efectividad y seguridad de este fármaco en la práctica clínica. El objetivo de un estudio multicéntrico nacional, coordinado desde el hospital de La Princesa, es conocer la efectividad del tratamiento con vedolizumab en los pacientes con EII, así como identificar los factores de los que depende la respuesta a este fármaco. Además, se pretende conocer el perfil de seguridad del vedolizumab en la práctica clínica e identificar mediante comparación con los tratamientos biológicos anti-TNF su mecanismo de actuación específico en la mucosa, así como si su capacidad para bloquear la migración leucocitaria al intestino varía entre diferentes tipos de pacientes.

Investigación preclínica de tratamientos antiinflamatorios intestinales. Los glucocorticoides son fármacos ampliamente utilizados en el control de brotes inflamatorios en pacientes con EII, aunque presentan importantes limitaciones en este sentido, no sólo en cuanto a sus conocidos efectos adversos, sino también en cuanto a refractariedad al tratamiento y a pérdida de respuesta a corto/medio plazo. Además, los corticoides no son útiles para la prevención de nuevos brotes. Estos fármacos presentan múltiples acciones sobre distintos tipos celulares, mediante las cuales se alcanzan efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, pero también de otro tipo.

Aunque se han descrito acciones protectoras sobre el epitelio *in vitro*, una línea de investigación ha identificado efectos de debilitamiento de la función de barrera intestinal por la budesonida en el intestino inflamado en modelos experimentales de EII. El grupo de la Universidad de Granada ha generado un modelo de silenciamiento inducible en epitelio intestinal del receptor de glucocorticoides para evaluar la importancia de este efecto. Por otra parte, se continúa con el estudio de la eficacia de antibióticos con propiedades inmunomoduladoras, como las tetraciclinas minociclina y doxiciclina, evaluando el impacto que tienen sobre la restauración de la composición de la microbiota intestinal y su relación con la expresión de miRNAs.

Asimismo, se está llevando a cabo la evaluación del potencial antiinflamatorio intestinal de distintos extractos de plantas medicinales utilizadas en la medicina popular de la comunidad autónoma de Andalucía. Para el desarrollo de estos ensayos se han establecido colaboraciones con el Dr. Giovanni Monteleone (Universidad de Roma Tor Vergata, Italia), con la Dra. Maria Rescigno (European Institute of Oncology, Universidad de Milan, Italia) y con el Dr Alan Mowat (Institute of Infection, Immunity and Inflammation, Universidad de Glasgow, Escocia, UK).

2.4. Seguridad de los tratamientos para la EII

Grupos Participantes: Hospital Clínic, Hospital la Fe, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Parc Taulí, Mutua de Terrassa, Hospital La Princesa.

Uno de los aspectos fundamentales para el manejo de la EII es conocer la seguridad de los fármacos en la práctica clínica. Los ensayos clínicos presentan importantes limitaciones en este sentido ya que el período de seguimiento es corto, por lo que es difícil detectar efectos adversos que aparezcan tras un período de latencia largo; no se incluyen pacientes gestantes, por lo que no podemos conocer la seguridad en el embarazo ni los riesgos en el recién nacido y, finalmente, el tamaño muestral suele ser limitado, por lo que es difícil detectar acontecimientos adversos raros o poco frecuentes.

En este sentido, se han puesto en marcha diversos estudios multicéntricos con el objetivo de conocer la seguridad de los fármacos empleados en la EII en la práctica clínica:

- A) Estudio del riesgo del tratamiento con fármacos anti-TNF e inmunosupresores en el desarrollo de tumores, y aparición de infecciones,

- B) Seguridad del tratamiento con fármacos anti-TNF durante la gestación e impacto en el desarrollo de los niños expuestos a estos fármacos en el embarazo.
- C) Identificación de nuevas asociaciones de genes con el desarrollo de toxicidad secundaria a tiopurinas.
- D) Prevalencia de infección en pacientes con enfermedad Inflamatoria Intestinal incidentes, evaluados prospectivamente, dentro de la cohorte ENEIDA

2.5. Estudio de la respuesta inmune en los pacientes con EII

Grupos Participantes: Hospital Clínic, Hospital la Fe, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Parc Taulí, Mutua de Terrassa, Hospital La Princesa.

Aunque la evidencia todavía es escasa, existen datos que sugieren una disminución importante de la tasa de respuesta a las vacunas en los pacientes con EII. Por ejemplo, en el caso de la vacuna para el VHB, el porcentaje de individuos sanos que presentan una respuesta adecuada es del 95%, mientras que en los pacientes EII es de sólo el 60% aproximadamente. Además, hay indicios de que la pérdida de anticuerpos protectores a lo largo del tiempo en los pacientes con EII es superior a la de la población sana, pudiendo esta pérdida condicionar una susceptibilidad a la infección por VHB. En este sentido, se han documentado infecciones leves que no evolucionaron a la cronicidad en personas sanas con negativización de anticuerpos, pero en los pacientes inmunocomprometidos sí se han descrito infecciones graves.

Durante este período se concluirá un estudio multicéntrico nacional, coordinado desde el Hospital de La Princesa, para conocer la respuesta a la vacunación del VHB en pacientes con EII y comparar dos tipos diferentes de vacuna en estos pacientes. La importancia de este estudio radica en que, probablemente, permita conocer cuál es la vacunación (pauta y tipo de vacuna) más eficaz en los pacientes con EII, así como estimar la tasa de negativización de los anticuerpos protectores en los pacientes con EII a lo largo de un año.

En el contexto de este ensayo clínico, se está realizando un estudio de las células sistema inmune en sangre periférica en los pacientes con EII comparándolo con un grupo de controles sanos que van a recibir la vacuna del VHB por indicación médica. Esto permitirá comparar las diferencias basales en cuanto a la distribución de las células del sistema inmune entre los pacientes con EII y la población sana. Pero además, al ser pacientes expuestos a un antígeno con capacidad para estimular el sistema inmune (la vacuna del VHB), podremos obtener información sobre la fisiología

de la respuesta a la vacuna y las diferencias entre los pacientes con EII y la población sana. Además, en otro proyecto, se estudiará la tasa de negativización de anticuerpos frente al VHB a largo plazo, y se investigará si la pérdida de anticuerpos se asocia a una pérdida de células de memoria antígeno-específicas en pacientes con EII.

2.6 Indicadores de calidad en el manejo clínico de la EII.

Grupos Participantes: Hospital Clínic, Hospital la Fe, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Parc Taulí, Mutua de Terrassa, Hospital La Princesa.

Las EIIs tienen un impacto sustancial en la salud de los pacientes, el funcionamiento social y la calidad de vida. El cuidado óptimo para estos pacientes incluye alcanzar la remisión, evitar las complicaciones relacionadas con el tratamiento. Esto permite lograr un funcionamiento social normal y normaliza la calidad de vida. Esta atención requiere la acción coordinada de una serie de profesionales de la salud que son miembros de las Unidades de Atención Integral a los pacientes con EII.

Aunque las guías clínicas disponibles son útiles para el manejo de la EII, no cubren todos los elementos que deben ser integrados para proporcionar la mejor atención. Aspectos como un enfoque multidisciplinario, o los procesos y la estructura que se requieren para la atención óptima de los pacientes pueden ser tan importantes como la disponibilidad y el uso adecuado de medicamentos eficaces. Además, se ha demostrado que un manejo experto puede disminuir la morbilidad, la cirugía e incluso mortalidad en pacientes con EII. Mientras que se acepta que la Unidades de EII facilitan la prestación de una atención de calidad a los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, no queda claro cómo se debería definir una unidad de EII. En concreto, no se han establecido los requisitos mínimos que debe cumplir la unidad, las tareas y los procedimientos que una unidad debe realizar o cómo medir su funcionamiento básico. Es fundamental desarrollar de manera sistemática Indicadores de Calidad (QI) de estructura, proceso y de resultado que permitan la evaluación de su calidad, y la identificación de áreas de mejora. En este sentido en 2104 se han publicado los estándares de calidad para evaluar las unidades de enfermedad inflamatoria intestinal que incluyen los requisitos mínimos de estructura, los procesos fundamentales y un set de medidas de resultados.

Uno de los objetivos del programa 2 es crear y aplicar indicadores de calidad tanto a nivel individual del paciente como a nivel de las unidades de enfermedad inflamatoria intestinal. Desde el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), y con la participación de varios grupos CIBER, se está

trabajando para valorar la viabilidad de acreditar Unidades de EII españolas, tomando como base para ello la "Declaración de consenso Delphi: Indicadores de calidad para unidades de atención integral de la enfermedad inflamatoria intestinal" recientemente elaborada. Esta implementación incluirá varios aspectos básicos: la valoración de la calidad desde el punto de vista del paciente, la valoración de la equidad (distribución geográfica de recursos y acceso a unidades de enfermedad inflamatoria intestinal), la implementación de redes colaborativas de calidad y la valoración de la potencial utilidad de la acreditación de unidades de enfermedad inflamatoria intestinal.

2.7. Aspectos socio-laborales en la EII

Grupos Participantes: Hospital Clínic, Hospital la Fe, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Parc Taulí, Mutua de Terrassa, Hospital La Princesa.

La EII tiene un curso clínico crónico y recurrente, con fases de remisión y periodos de inflamación activa, en los que puede haber complicaciones, más frecuentes cuando la EII es muy extensa. A menudo para controlar la inflamación es necesario realizar intervenciones quirúrgicas o administrar medicaciones agresivas, que pueden tener efectos secundarios importantes. El curso crónico de la enfermedad, los tratamientos y las cirugías pueden afectar la calidad de vida y la capacidad laboral de los pacientes. Esto es importante, ya que la EII suele afectar a pacientes jóvenes, social y laboralmente activos. Los aspectos laborales –a menudo infravalorados desde el punto de vista asistencial-, son especialmente importantes para los pacientes por que representan una importante limitación a su autonomía.

No sabemos qué porcentaje de pacientes con EII presenta algún grado de discapacidad. Por ello, se pretende cuyo objetivo es determinar cuántos pacientes tienen concedida una pensión por invalidez o algún grado de discapacidad. También es importante como se correlacionan estos parámetros con el grado de discapacidad tienen los pacientes de acuerdo a su propia percepción).

Tampoco está establecido que síntomas o complicaciones de la EII son criterios de discapacidad o minusvalía en el ámbito laboral. Por ello también se pretende validar un cuestionario auto-reportado de Discapacidad en pacientes EII. También se pretende validar un nuevo cuestionario de discapacidad que ha publicado un grupo de trabajo internacional. Hasta la actualidad se ha validado un cuestionario autoreportado de discapacidad laboral para la enfermedad de Crohn. En un futuro se pretende validar en español un cuestionario objetivo de discapacidad laboral para Crohn y los mismos

cuestionarios para la colitis ulcerosa. Está también en marcha la validación del cuestionario de discapacidad internacional (IPNIC disability index).

El estado nutricional de los pacientes con EII se encuentra alterado con frecuencia, y un número considerable de pacientes presentan desnutrición o riesgo nutricional, incluso cuando la enfermedad está en remisión. Los factores que contribuyen a la desnutrición en pacientes con EII incluyen la disminución de la ingesta oral, la malabsorción, el incremento de la pérdida de nutrientes, la interacción entre los fármacos y los nutrientes y el aumento de los requerimientos dietéticos. En los pacientes con EII, la disminución de la ingesta oral se debe a múltiples factores entre los que se encuentran las restricciones dietéticas impuestas por el propio paciente, la disminución del apetito, la disminución del placer asociado a la ingesta de alimentos, las alteraciones en el estado de ánimo e incluso el consejo médico. Pese a que no existen datos que apoyen la recomendación de una dieta específica para pacientes con EII, muchos pacientes tienen la creencia de que determinados alimentos pueden inducir o empeorar los síntomas de la enfermedad, por lo que un número considerable decide restringir el consumo de determinados grupos de alimentos. Desde el hospital de La Princesa se está coordinando un estudio multicéntrico nacional con los objetivos de: a) conocer la prevalencia de desnutrición en los pacientes con EII, b) analizar el comportamiento y las creencias de los pacientes con EII con respecto a la dieta, c) estudiar la composición corporal en los pacientes con EII, d) evaluar la fuerza muscular en los pacientes con EII y e) identificar factores predictores de desnutrición en los pacientes con EII.

La fatiga es un síntoma frecuente, incapacitante y una de las principales preocupaciones de los pacientes con enfermedades crónicas como la EII. A pesar de su relevancia clínica, y el interés creciente que ha suscitado por parte del personal sanitario en los últimos años, existen pocos estudios sobre cómo la fatiga afecta la calidad de vida de los pacientes con EII, y sobre cuáles son los factores que se asocian a su aparición y a su gravedad. Desde el Hospital de La Princesa se está coordinando un estudio con los objetivos de: a) conocer la prevalencia de fatiga en los pacientes con EII, b) estudiar los factores que se asocian a fatiga y a su gravedad en pacientes con EII, c) determinar la relación entre la calidad del sueño y la fatiga en pacientes con EII y d) evaluar el impacto de la fatiga en la calidad de vida de los pacientes con EII.

3. Subprograma de investigación en neurogastroenterología y alteraciones de la motilidad digestiva.

Los trastornos funcionales digestivos y las alteraciones de la motilidad digestiva asociadas a enfermedades neurológicas, metabólicas y al envejecimiento comparten tres características principales: a) a pesar de que son extremadamente prevalentes la proporción de pacientes correctamente diagnosticados es muy baja; b) no se conoce completamente su fisiopatología; y c) la mayoría de estas enfermedades no tienen tratamiento específico.

Este subprograma del CIBEREHD está constituido por muy pocos grupos que cubren un espectro de patologías muy amplio y por tanto su nivel de concordancia es bajo. A pesar de ello los grupos que lo integran han establecido cooperaciones en diversos proyectos. Además, la acción estratégica "*Developing collaborative networks for basic research with human tissue. Use of human tissue in translational gastroenterology research*", recientemente aprobada en este programa supone una auténtica oportunidad para incrementar el nivel de interacción entre los grupos de este subprograma y entre estos y los otros grupos del programa 2. Ello se debe a que los tres coordinadores de la acción estratégica forman parte de los principales grupos actores de este subprograma y por otro lado porque la acción estratégica por sí misma propone establecer cooperaciones con los investigadores básicos de todos los otros grupos del programa 2, oportunidad que sin duda generará futuros proyectos cooperativos.

Aproximadamente la mitad de los pacientes que acuden a una consulta de gastroenterología presentan síntomas sin una causa orgánica detectable mediante los métodos diagnósticos actualmente disponibles. En estos pacientes se asume que los síntomas están producidos por una alteración de la función digestiva y presentan por tanto trastornos funcionales digestivos. En algunos casos (los menos) se pueden detectar alteraciones específicas de la motilidad digestiva, pero en otros casos (la mayoría) la causa de los síntomas no queda clara ni puede atribuirse a ninguna alteración identificable.

Dentro del subprograma de investigación en neurogastroenterología se van a abordar una serie de aspectos críticos para mejorar nuestro conocimiento de la fisiopatología, la historia natural y el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento de las enfermedades funcionales digestivas. Entre los más relevantes: 1) El estudio de los mecanismos de control de la motilidad digestiva tanto por el sistema nervioso entérico

(SNE) como por el sistema nervioso central (SNC) y sus mecanismos de coordinación e integración; 2) El papel que juegan las alteraciones moleculares de las proteínas implicadas en la regulación de la permeabilidad paracelular del intestino y la función de absorción; 3) La activación inmunitaria en la pared esofágica en la esofagitis eosinofílica, y en el intestino delgado y el SII, enfermedad diverticular y el ileo postoperatorio; 4) El papel del sexo/género en la fisiopatología y desarrollo de fenotipos clínicos de estos trastornos; 5) El desarrollo de modelos animales de enfermedades específicas orientados a evaluar la eficacia y seguridad de nuevos tratamientos; 6) El desarrollo de estudios básicos de motilidad gastrointestinal utilizando tejido gastrointestinal humano fresco procedente de sujetos con intestino sano/patológico que permita el estudio directo de las alteraciones motoras propias de cada enfermedad y su fisiopatología; 7) El desarrollo de nuevos métodos diagnósticos aplicables a la práctica clínica y el desarrollo de nuevos biomarcadores para el diagnóstico y tratamiento específico de estas alteraciones, y 8) El desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para los pacientes afectados que permitan superar el paradigma de compensación o tratamiento sintomático actualmente disponible y se dirijan a corregir los mecanismos fisiopatológicos específicos de cada trastorno.

A continuación se describen las principales patologías de estudio en este subprograma y los proyectos principales incluidos en cada patología:

- **Disfagia orofaríngea (DO).** El gran reto para el período 2017-2020 es el inicio de un grupo de estrategias terapéuticas que va a permitir pasar de tratamientos compensadores de los trastornos de la deglución al desarrollo de tratamientos de neuroestimulación que permitan mejorar la función deglutoria de los pacientes con DO post ictus mediante técnicas de neuromodulación (tDCS y rTMS) con potencial traslación y aplicación a la práctica clínica.

Para la DO en ancianos seguiremos con la exploración de nuevas dianas farmacológicas (receptores ASIC, TRP) mediante estudios básicos y el desarrollo de ensayos clínicos a largo plazo con las ya identificadas son nuestro siguiente paso que ya ha comenzado con un ensayo clínico con un agonista TRPM8 financiado por la industria del que evaluamos su efecto sobre la biomecánica de la deglución y sobre la activación cortical (plasticidad cortical) y el desarrollo de estrategias terapéuticas fácilmente transferibles a la práctica clínica (intervención mínima-masiva) para reducir las complicaciones asociadas a DO en ancianos.

Los principales proyectos de investigación para esta patología son:

3.1 Estudio de la prevalencia, factores de riesgo, historia natural, complicaciones e implicaciones económicas de la Disfagia Orofaringea (DO) post ictus.

Grupos Participantes: Proyecto multicéntrico coordinado por el H. de Mataró, con la participación de I. Guttmann y H. Germans Trias i Pujol y el Departamento de Economía de la Salud de la Universidad Pompeu Fabra y la Universidad Internacional de Catalunya y la European Society for Swallowing Disorders (ESSD).

Tiempo de ejecución: 2017-2020.

La disfagia orofaríngea (DO) post-ictus es un grave y prevalente problema sanitario que causa severas complicaciones, morbimortalidad, un elevado coste sanitario y que en la actualidad no tiene tratamiento específico. Después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, el ictus es la tercera causa más común de muerte en los países industrializados, es la causa más importante de discapacidad a largo plazo en Europa e impone una enorme carga sanitaria, económica y social. En la UE se producen 1,1 millones de nuevos ictus cada año y 6 millones de personas viven actualmente en la UE después de haber sobrevivido a un ictus. Una reciente revisión sistemática ha demostrado una incidencia de OD tras un ictus agudo del 37-45% utilizando métodos de cribado, de hasta el 51-55% con métodos más precisos de diagnóstico clínico y de hasta el 64-78% utilizando pruebas instrumentales como la videofluoroscopia (VFS). Desde una perspectiva neuroanatómica, el 40% de los ictus hemisféricos unilaterales, el 56% de las lesiones bilaterales, el 67% de lesiones infratentoriales y el 85% de las lesiones combinadas conducen a DO. A pesar de su enorme impacto en la capacidad funcional, calidad de vida y supervivencia, la DO es subestimada e infradiagnosticada en la práctica clínica habitual como causa de complicaciones nutricionales y respiratorias en pacientes con ictus y se desconoce su incidencia y prevalencia real, su historia natural, sus complicaciones específicas y su impacto económico en el sistema sanitario.

Objetivo principal: determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados con la DO en pacientes con diagnóstico de AVC y su evolución durante el período de hospitalización (fase aguda), los tres primeros meses de evolución (fase subaguda) y un año post AVC (fase crónica).

Objetivos específicos:

1. Determinar el coste económico asociado a los aspectos sanitarios y sociales de la enfermedad (DO post ictus) en el Hospital de Mataró, dado que el coste de la DO después de un ictus no se conoce hasta el momento, y es un aspecto importante para la toma de decisiones sanitarias.
2. Desarrollar un modelo que se pueda adaptar para determinar el coste de la enfermedad (DO post ictus) en otros centros hospitalarios. Para tal objetivo los datos serán recogidos de forma prospectiva en pacientes del Hospital de Mataró (250/año). Estos datos serán usados para construir el modelo de coste de la enfermedad.

Tanto el estudio clínico como el económico se realizarán mediante el reclutamiento de 400 pacientes admitidos de forma consecutiva por un AVC en el Hospital de Mataró durante un período de 2 años. El diagnóstico de los pacientes se establecerá mediante el método de exploración clínica volumen-viscosidad (V-VST) realizado en el momento de la admisión y alta hospitalaria, 3 meses y un año de seguimiento. A los 3 meses de evolución, a los pacientes con un test V-VST positivo se les realizará una VFS y un estudio neurofisiológico completo (potenciales evocados sensoriales y motores) para estudiar la fisiopatología de la OD post AVC. Se monitorizarán también variables socio-demográficas, comorbilidades, las características clínicas del ictus en cada paciente (Escala Renisen), tipo de ictus, resultados neurotopográficos de las pruebas de imagen del SNC y la evolución clínica de los pacientes incluyendo complicaciones neurológicas, nutricionales y respiratorias. Los datos serán analizados tanto por un equipo liderado por investigadores clínicos como por parte de un experto equipo en economía de la salud.

3.2 Desarrollo de un protocolo de neuromodulación sensorial para el tratamiento de la disfagia orofaríngea post-ictus. Efectos a corto y medio plazo.

Grupos Participantes: Proyecto multicéntrico coordinado por el H. de Mataró, con la participación de I. Guttmann y H. Germans Trias i Pujol. A nivel europeo está coordinado con investigadores del consorcio STEPS (U. Manchester, U. Toulouse, U. Münster, U. Nottingham, U. Copenhagen, Northwick Park Hospital, London, Bad Neustadt, Germany).

Tiempo de ejecución: 2016-2019

Las alteraciones sensoriales faringo-laríngeas juegan un papel fundamental en las

alteraciones deglutorias que presentan los pacientes con DO post-ictus. Los pacientes con DO post-ictus presentan una importante disminución en la sensibilidad faringolaríngea comparado con los pacientes que han sufrido un ictus pero que no presentan DO, que está fuertemente asociada a la presencia de penetraciones y de aspiraciones orofaríngeas, lo que acaba conduciendo a una alta incidencia de neumonía en los pacientes que presentan déficit sensorial, incluso cuando el componente motor está preservado. La mejora en el conocimiento de la neurofisiología de la deglución y de la fisiopatología de la disfagia post-ictus tanto a nivel de SNC como a nivel orofaríngeo ha posibilitado el desarrollo nuevas intervenciones basadas en la neurorehabilitación.

Nuestra hipótesis es que la estimulación de las áreas corticales sensoriales faríngeas podría revertir de forma duradera las severas disfunciones deglutorias que presentan los pacientes con disfagia orofaríngea (DO) post-ictus. Específicamente: 1) La alteración sensorial en la orofaringe es un factor clave en la fisiopatología del trastorno deglutorio, por tanto estrategias dirigidas específicamente a revertir de forma duradera esta alteración sensorial podrían convertirse en una alternativa terapéutica efectiva para estos pacientes; 2) El déficit sensorial de la orofaringe en pacientes con DO podría corregirse mediante técnicas de estimulación periférica (estímulos orofaríngeos eléctricos transcutáneos o intrafaríngeos o estímulos farmacológicos mediante agonistas TRPV1) y técnicas de estimulación cortical directa (estimulación transcraneal magnética repetitiva, (rTMS); 3) Las estrategias de estimulación sensorial cortical podrían convertirse en un tratamiento efectivo de la DO post-ictus lo que permitiría reducir la tasa de complicaciones y mejorar el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes.

Objetivo principal: es evaluar el efecto de diferentes técnicas de neuroestimulación en los mecanismos neurofisiológicos y biomecánicos deglutorios de pacientes con DO asociada a ictus crónico, para seleccionar aquél protocolo con mejores resultados para ser implementado en la práctica clínica. De este modo pretendemos evolucionar de la actual práctica clínica habitual, basada en la compensación de la disfunción deglutoria, hacia la recuperación de la función cortical y deglutoria. Nuestra hipótesis se basa en nuestros estudios previos y propone que la alteración sensorial es un factor crítico en la fisiopatología de la DO, y que las estrategias neuromoduladoras deben centrarse en la vía sensorial aferente para conseguir cambios significativos en la respuesta motora orofaríngea.

En una primera fase, en un estudio multicéntrico, experimental, aleatorizado, cruzado y doble ciego, se evaluará el efecto agudo de 5 estrategias de neuroestimulación: estimulación magnética transcraneal repetitiva, estimulación eléctrica intrafaríngea,

estimulación de las aferencias faríngeas mediante agonistas TRPV1 y estimulación apareada central + periférica.

En una segunda fase se evaluarán los efectos neurofisiológicos y clínicos a medio plazo de las dos terapias más efectivas en los estudios agudos, en un estudio multicéntrico, experimental, aleatorizado, controlado y ciego. En ambas fases del proyecto, se evaluará el efecto de las intervenciones tanto a nivel neurofisiológico (potenciales sensoriales y motores faríngeos) como biomecánico (videofluoroscopia). Se trata de un proyecto que aspira a desarrollar un tratamiento neurorehabilitador 100% aplicable a la práctica clínica.

3.3 Evaluación de la efectividad de una intervención dietética, nutricional y de higiene oral en la prevención de infecciones de vías respiratorias bajas y neumonías aspirativas en ancianos con disfagia orofaríngea. Intervención mínima-masiva.

Grupos Participantes: Proyecto multicéntrico coordinado por el H. de Mataró, con H. Germans Trias i Pujol, Fundació Mutua y Fundació Alicia.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

La disfagia orofaríngea (DO) se clasifica dentro de las patologías del sistema digestivo según la Clasificación Internacional de Enfermedades propuesta por la OMS con los códigos 787.2 (ICD-9) y R13 (ICD-10). Su prevalencia es muy elevada en diferentes fenotipos de pacientes ancianos: afecta al 18% al 82% en pacientes con enfermedad de Parkinson, al 80% de pacientes con Alzheimer, a más del 55% de ancianos institucionalizados, al 47,4 % de los pacientes ingresado en una Unidad Geriátrica de Agudos (UGA) de un Hospital General y al 27,2% de ancianos de la comunidad. Sin embargo, en la mayoría de nuestros hospitales y centros de salud existe una gran discrepancia entre la elevada morbilidad, mortalidad y elevados costes sanitarios ocasionados por las complicaciones de la DO y el bajo nivel de recursos materiales y humanos dedicados a esta patología.

La severidad de la DO puede variar desde una dificultad moderada hasta la total imposibilidad para la deglución y originar dos grupos de complicaciones: a) una alteración de la eficacia de la deglución puede causar MN y/o deshidratación; b) una alteración de la seguridad de la deglución (un atragantamiento con obstrucción de la vía aérea o una aspiración traqueobronquial) puede ocasionar infecciones respiratorias

o neumonía aspirativa (NA). Las complicaciones respiratorias suponen la principal causa de mortalidad en los pacientes con DO. Hasta el 50% de los ancianos con DO presentan alteraciones de la seguridad de la deglución (penetraciones y aspiraciones) durante la videofluoroscopia (VFS). Las aspiraciones orofaríngeas ocasionan frecuentes infecciones respiratorias, y hasta un 50% de los pacientes que aspiran desarrollan NA, con una mortalidad asociada de hasta el 50%.

Nuestra hipótesis de trabajo, basada en resultados previos de nuestro grupo, supone que en la fisiopatología de las infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB) y de las neumonías del anciano participan tres elementos hasta ahora poco considerados: aspiraciones asociadas a disfagia orofaríngea (DO), la mala higiene oral y colonización oral por gérmenes patógenos respiratorios y un paciente anciano frágil y vulnerable. Nuestra hipótesis es que la prevención y el tratamiento de estos tres factores tienen un papel clave en la prevención de las IRVB y neumonías en ancianos con disfagia. El objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia de una intervención reológica sobre la DO, nutricional y de higiene oral sobre la incidencia de IRVB y/o neumonías en ancianos con DO. Se ha diseñado un ensayo clínico aleatorizado, abierto, con dos ramas de intervención paralelas y 12 meses de seguimiento. La población de estudio la constituyen ancianos de 70 años o más con DO identificados mediante el test clínico volumen-viscosidad ingresados en servicios médicos por un proceso agudo. Se reclutarán de forma consecutiva 488 sujetos de dos centros sanitarios que serán asignados al azar a uno de los dos grupos de intervención: a) intervención de estudio: intervención multifactorial intensiva fundamentada en una adaptación reológica de la dieta (textura/viscosidad), soporte nutricional y tratamiento intensivo de la higiene oral o b) intervención control: seguimiento clínico habitual. Las principales medidas del resultado son la evaluación de la higiene oral mediante un índice validado (OHI-S), cuantificación de la carga bacteriana oral mediante PCR cuantitativa, la incidencia de neumonía y/o IRVB, y reingresos por neumonía y/o IRVB, calidad de vida y mortalidad al año de seguimiento.

- **Alteraciones motoras esofágicas.** Aunque menos prevalentes que las disfunciones orofaríngeas, las alteraciones motoras esofágicas causan un grave deterioro en la salud y calidad de vida de los pacientes que las padecen. Clínicamente se caracterizan por un retraso diagnóstico importante y un manejo clínico heterogéneo que traducen nuestro escaso conocimiento de su fisiopatología y la carencia de tratamientos específicos. Los siguientes proyectos pretenden mejorar ambos aspectos:

3.4 Acalasia y trastornos motores esofágicos. Estudio de la fisiopatología de los síntomas y complicaciones asociados a la acalasia esofágica y a su tratamiento, con aplicación específica a la validación de nuevos métodos diagnósticos y estandarización de la práctica clínica.

Grupos Participantes: H. de Mataró, H. la Princesa, H. Vall d'Hebron, H. Germans Trias i Pujol, proyecto coordinado con el Grupo Español de Motilidad Digestiva (GEMD).

Tiempo de ejecución: 2017-2020

La acalasia es el trastorno motor primario esofágico mejor caracterizado. Se define por la presencia de alteración en la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI) y por la ausencia de actividad motora peristáltica en el cuerpo esofágico liso. Su fisiopatología se relaciona con la neurodegeneración de las motoneuronas inhibitorias del plexo mientérico esofágico, probablemente en relación a mecanismos autoinmunes i/o infecciones víricas. Los tratamientos más eficaces son la dilatación forzada del cardias y la cardiomiectomía de Heller. La inyección de toxina botulínica es otro tratamiento disponible, con menor eficacia. Un año después del tratamiento un porcentaje importante de pacientes presentan síntomas derivados de la falta de eficacia terapéutica. En algunos pacientes, incluso, se superponen síntomas provocados por la alteración del tránsito esofágico y síntomas derivados de la aparición de reflujo gastroesofágico tras el tratamiento. En ocasiones es posible diferenciar con claridad qué tipo de síntomas presenta un paciente o cuál es el mecanismo predominante; pero en otras ocasiones, ésta no es una tarea fácil y resulta complejo conocer la fisiopatología predominante. Hipótesis: Mediante el uso de los nuevos instrumentos clínicos y exploraciones complementarias adecuadas (HRM, impedancia), es posible conseguir un mejor conocimiento de la fisiopatología de los síntomas presentes en pacientes con acalasia esofágica idiopática tras el tratamiento. El mejor conocimiento de la fisiopatología en estos pacientes puede mejorar la estandarización de la práctica clínica para hacerla más eficiente.

Objetivo: Conocer los fenotipos de pacientes diagnosticados de acalasia en España de acuerdo con la clasificación de Chicago. Evaluar los datos clínicos, manométricos y de impedanciometría con el fin de analizar los mecanismos implicados en la persistencia/aparición de los síntomas presentes en pacientes con acalasia esofágica tras los tratamientos en uso (inyección local de toxina botulínica, dilatación forzada y

miotomía) con el fin de interpretar su resultado y de facilitar la selección/individualización del tratamiento específico.

3.5 Mecanismos inflamatorios adicionales a la respuesta alérgica en la Esofagitis Eosinofílica.

Grupos Participantes: H. Vall d'Hebron y H. de Tomelloso

Tiempo de ejecución: 2017-2020

La fisiopatología de la esofagitis eosinofílica no es bien conocida. Este proyecto propone una estrategia dirigida a identificar mecanismos inflamatorios adicionales a la respuesta alérgica en la Esofagitis Eosinofílica. Este abordaje se sustenta en resultados preliminares conseguidos gracias a la financiación de un proyecto de investigación del Hospital Vall d'Hebron en colaboración con el Hospital de Tomelloso. Los primeros resultados apuntan a la presencia de una actividad citotóxica por parte de la población CD8+ (hasta ahora no descrita) cuyas consecuencias sobre el epitelio esofágico son del todo desconocidas en la actualidad. Este proyecto puede generar hallazgos clave para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de estos enfermos y proporcionar un enfoque nuevo en el conocimiento de otras patologías que cursan con inflamación mucosa. La importancia de desarrollar este tipo de estudios es del todo necesaria en países desarrollados, dado el considerable incremento detectado en su incidencia, el gasto sanitario que ello conlleva y, sobre todo, el elevado impacto que dicha enfermedad causa sobre los pacientes junto con las graves consecuencias que de ella derivan.

3.6 Alteraciones de la función esofágica y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) asociadas a la obesidad mórbida y a su tratamiento quirúrgico.

Grupos Participantes: H de Mataró. Grupos del programa 2 involucrados en el proyecto 1.1. Hospital Clínico Zaragoza, Hospital Parc Taulí, Sabadell. Hospital La Princesa, Madrid.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

La relación entre la obesidad mórbida y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y su tratamiento médico y quirúrgico es bien conocida desde un punto de vista epidemiológico pero no se conoce su fisiopatología. En una revisión reciente de la literatura sobre la relación entre ERGE y obesidad mórbida se ha descrito una OR para la ERGE de 3,3 para los hombres y de 6,3 a las mujeres cuando su IMC > 35Kg/m y una prevalencia de esofagitis por reflujo hasta en el 31.8% de los pacientes candidatos para la cirugía bariátrica. Estudios epidemiológicos han establecido además una relación de la obesidad mórbida con respecto a las complicaciones de la ERGE, ya que se ha establecido que por cada incremento de 5 unidades de IMC, aumenta el riesgo de esófago de Barrett en un 35% y que los pacientes con un BMI≥40Kg/m² presentaron un riesgo incrementado hasta una OR de 4,76 para desarrollar adenocarcinoma esofágico.

Sin embargo, se conoce poco de la fisiopatología de esta asociación. Dos metaanálisis basados en cuestionarios validados de síntomas y / o hallazgos endoscópicos han descrito los siguientes factores fisiopatológicos implicados en la ERGE en la obesidad; a) un aumento la frecuencia de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (TLESRs) b) una mayor prevalencia de trastornos de la Motilidad esofágica y de hernia hiatal en estos pacientes; y c) el incremento en la presión abdominal d) de las hernias de hiato; sin embargo existen pocos estudios con técnicas de estudio apropiadas como la manometría de alta resolución o la impedancia multicanal.

Por otro lado, las técnicas quirúrgicas actuales para el tratamiento de estos pacientes se realizan por vía laparoscópica y se pueden subdividir en técnicas restrictivas o malabsortivas o una combinación de ambas. Por un lado el by-pass gástrico en Y de Roux consiste en un procedimiento quirúrgico que combina la restricción alimentaria y malabsorción, se ha descrito como el procedimiento bariátrico “patrón oro”. Sin embargo durante la última década, la gastrectomía tubular (sleeve gastrectomy, un procedimiento puramente restrictivo) ha ganado popularidad y cada vez más está llevando a cabo más frecuentemente como una operación bariátrica independiente en parte debido a su menor complejidad técnica (Consenso de LSG 2013). Sin embargo, ambas técnicas no están exentas de complicaciones y pueden a su vez causar o empeorar la ERGE subyacente.

La prevalencia de ERGE y dismotilidad esofágica en nuestra población es desconocida, por lo que nuestro objetivo principal es describir su prevalencia antes y después de los dos procedimientos bariátricos principales realizados en el Hospital de Mataró, usando las indicaciones habituales para cada procedimiento. Los pacientes se estudiarán de forma prospectiva mediante cuestionarios de síntomas, métodos

morfológicos (endoscopia / TEGD) y exploraciones funcionales digestivas (Manometría de alta resolución asociada a impedancia, e impedancia-pH metría multicanal de 24 h).

En el área de **control neuroendocrino de la función digestiva**, el subprograma de neugastroenterología propone dos tipos de estudios; un grupo de estudios clínicos y básicos destinados a explorar los mecanismos hormonales periféricos del control del apetito y la saciedad; y un grupo de estudios destinados a identificar biomarcadores de la respuesta a la ingesta y correlacionar la respuesta cognitiva y hedonística a la ingesta con respuesta metabólica frente a nutrientes específicos.

3.7 Caracterización del efecto de la CCK, Ghrelina y GLP-1 endógena en la función motora digestiva y en el control del apetito y la saciedad. Selección de dianas farmacológicas y efecto clínico de agonistas y antagonistas.

Grupos Participantes: Hospital de Mataró

Tiempo de ejecución: 2017-2020

En el área del control neuroendocrinológico de la motilidad digestiva nuestros estudios se centran en dos trastornos muy prevalentes. Por un lado hemos concluido un estudio clínico que demuestra una alta prevalencia de reflujo gastroesofágico en pacientes con colelitiasis estudiados tanto mediante cuestionarios de síntomas como con exploraciones funcionales y pHmetría. Esta alteración está asociada a una disminución del vaciamiento vesicular y a alteraciones en la liberación postprandial de CCK que se mantienen después de colecistectomía laparoscópica y que también causan reflujo gastroesofágico en los pacientes colecistectomizados como una parte relevante del frecuente síndrome postcolecistectomía que afecta a 1/3 de los pacientes después de la intervención (Del Bas, M, Tesis Doctoral, UAB, Julio de 2015).

Por otro hemos caracterizado las alteraciones del vaciamiento gástrico y vesicular y del tránsito intestinal en ancianos y su relación con los péptidos del ilealbrake del intestino distal, especialmente el GLP-1 como mediadores de la anorexia asociada al envejecimiento y la hiperorexia asociada a la obesidad mórbida. En ambos casos el siguiente paso son estudios intervencionales que permitan desarrollar nuevas estrategias farmacológicas para estas dos patologías tan prevalentes. En esta área hemos incluido un grupo de estudios epidemiológicos que relacionan los cambios en los niveles plasmáticos de los péptidos que controlan el apetito (Ghrelina i GLP) con el

desarrollo de sarcopenia en el anciano y un grupo de estudios de motilidad gastrointestinal y eje entero-endocrino en obesos mórbidos y el efecto de la cirugía bariátrica. Los estudios demuestran claramente una alteración en los mecanismos de control de GLP-1 y CCK en obesos mórbidos que revierten parcialmente con la cirugía bariátrica (E. Mans, Tesis Doctoral UAB, 2016).

Los estudios del período 2016-19 se dirigen a la selección de posibles estrategias farmacológicas (antagonistas de la CCK, análogos de la Ghrelina) que permitan intervenir farmacológicamente en estas patologías y evaluar los cambios producidos en los dos grupos de factores periféricos que intervienen: a) los cambios en la función motora digestiva, y b) la liberación de péptidos intestinales.

3.8 Respuesta hedonística a la ingesta: biomarcadores.

Grupos CIBEREHD implicados: Unidad de Fisiología y Fisiopatología Digestiva Vall d'Hebron (CIBEREHD) y Plataforma de Metabolómica del Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili (CIBERDEM).

Tiempo de ejecución: El estudio se iniciará en abril 2016 y se prevé una duración de un año.

Introducción: La ingesta produce una respuesta hedonística, pero no se conocen los mecanismos que la determinan.

Objetivo Principal: El objetivo del estudio actual es identificar biomarcadores de la respuesta a la ingesta y correlacionar la respuesta cognitiva y hedonística a la ingesta con respuesta metabólica.

Pacientes y métodos: Se realizarán estudios en sujetos sanos, seleccionados mediante un cuestionario clínico para determinar la ausencia de síntomas digestivos, se valoraron las respuestas a una comida de prueba. Cada cinco minutos, antes, durante y 20 minutos tras la ingesta se medirá mediante escalas analógicas la respuesta hedonística (bienestar digestivo) y cognitiva (saciedad, deseo de ingesta de preferencia, síntomas abdominales). Se tomarán muestras sanguíneas 5 minutos antes, al final de la administración de la comida de prueba y 20 minutos después, para determinaciones metabólicas mediante espectroscopia RMN.

Resultados esperados: Se espera describir la respuesta metabólica a la ingesta y determinar los metabolitos relacionados con la percepción hedónica a una comida palatable.

- **Trastornos funcionales digestivos: SII y dispepsia funcional.** La actividad de esta área se concentra en el estudio de la fisiopatología y posibilidades terapéuticas de los trastornos funcionales digestivo: el síndrome de intestino irritable y la dispepsia funcional.

Con diferencia, el grupo más activo en esta área es la Unidad de Fisiología y Fisiopatología Digestiva Vall d'Hebron y algunos proyectos de desarrollan en el Hospital de Mataró.

Los proyectos más significativos para el período 2017-2020 son:

3.9. Efecto del género, estrés psicológico y cambios en la microbiota intestinal en el SII.

Tanto el síndrome del intestino irritable (SII) como la dispepsia funcional presentan una clara predominancia en el sexo femenino (2:1). El papel de los factores ambientales y las disparidades entre géneros como determinantes de la salud es incontrovertible. El origen y los mecanismos fisiopatológicos de estas enfermedades no se han establecido, aunque numerosas evidencias apuntan a que tanto el estrés psicológico crónico, como las infecciones gastrointestinales o incluso las extra-intestinales, pueden ser factores etiopatogénicos claves, en particular en el sexo femenino. Un posible nexo entre la mayor afectación del sexo femenino, el estrés crónico y las infecciones podría ser la barrera intestinal, por su papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Estudios pioneros realizados en nuestro grupo en mujeres sanas, demuestran que el estrés crónico psicosocial per se provoca una notable disfunción de la barrera epitelial, que se caracteriza por una reducción en la secreción de agua y un aumento de la permeabilidad en respuesta a estímulos intercurrentes. Además, hemos demostrado que el sexo femenino, en ausencia de estrés crónico, presenta una respuesta diferencial de la barrera intestinal al estrés agudo, que se caracteriza por un aumento de la permeabilidad epitelial y por alteraciones metabonómicas que no se reproducen en el sexo masculino. Estas observaciones del grupo de Vall d'Hebrón sugieren que la disfunción dependiente del sexo de la barrera epitelial intestinal en respuesta a estímulos intercurrentes podría suponer, en personas susceptibles, una fase inicial en el desarrollo de alteraciones más duraderas y la aparición de manifestaciones clínicas características del SII. En la siguiente etapa nos hemos propuesto identificar los perfiles bacterianos y epigenéticos género-

dependientes en la fisiopatología del SII. Aunque se desconocen los mecanismos íntimos por los que el estrés podría alterar la función intestinal, diversos estudios sugieren que la alteración de la microbiota intestinal y las modificaciones epigenéticas en los mediadores de la respuesta al estrés podrían estar altamente asociados. Sin embargo, carecemos de evidencias científicas que prueben el efecto del estrés sobre la composición de la microbiota intestinal y sobre la epigenética de los mediadores implicados en la respuesta al estrés. Recientemente, hemos obtenido financiación (PI15/00301, C. Alonso-Cotner) para investigar y caracterizar las alteraciones de la microbiota y las modificaciones epigenéticas género-dependientes implicadas en la respuesta disfuncional de la barrera intestinal al estrés agudo, lo que puede suponer un gran avance en el entendimiento de la fisiopatología de la regulación de la permeabilidad intestinal y promover métodos diagnósticos positivos y el progreso terapéutico en el SII y en la dispepsia funcional.

3.10 Caracterización del rol del mastocito en la disfunción intestinal asociada al SII y a las alteraciones de la permeabilidad intestinal.

El mastocito, residente habitual de la mucosa intestinal, es una célula clave en la modulación de la respuesta de la barrera intestinal al estrés. Su situación estratégica y su proximidad a las terminaciones nerviosas facilitan la comunicación multidireccional entre el mastocito, los sistemas nerviosos entérico y central, el sistema inmunitario y la flora intestinal. Evidencias experimentales han demostrado que los cambios morfológicos y funcionales del epitelio intestinal en respuesta al estrés están mediados por la activación mastocitaria. En estudios realizados en humanos también se identifica un marcado aumento de la secreción y la permeabilidad intestinal mediadas por la activación mastocitaria en respuesta a la exposición a un estrés experimental.

En los últimos años, el grupo del Vall d'Hebrón ha demostrado que la modulación de la función de barrera intestinal epitelial en el SII con predominio de diarrea (SII-D) implica al mastocito, a través de mecanismos tanto transcripcionales como pos-transcripcionales, incluyendo particularmente miRNAs como reguladores clave en el control de la expresión de proteínas específicas de las uniones intercelulares. En concreto, hemos identificado que la disminución en la expresión de ciertos miRNAs, como el miR-125b y el miR-16, induce un aumento en la expresión de sus proteínas diana, cingulina y caludina-2, relacionadas con el aumento de la permeabilidad intestinal, y se correlaciona con los síntomas principales del SII-D, así como con la hiperplasia de mastocitos en estos pacientes, apoyando la implicación de estas células

en la pérdida de la función de barrera intestinal como el mecanismo clave en las alteraciones intestinales características del SII-D. Estos resultados se publicarán 2016. Además, actualmente (PI14/00994, J. Santos) estamos trabajando en la validación y ampliación de dichos resultados, lo que nos permitirá desarrollar un perfil de miRNAs con funciones fisiopatológicas relevantes en el origen del SII y la generación de un panel de diagnóstico específico y sensible de la enfermedad.

También nos proponemos desarrollar un panel diagnóstico innovador para el SII basado en la expresión sistémica diferencial de miRNAs, asociado a manifestaciones clínicas y a patología intestinal subyacente. Como antes hemos mencionado, el SII es una enfermedad digestiva crónica que afecta a más de 5 millones de españoles. Su impacto económico, sanitario y social es muy elevado y creciente en los países desarrollados, pero su diagnóstico sigue estando basado en síntomas inespecíficos agrupados en criterios clínicos (criterios de ROMA) y en la exclusión de otras enfermedades con síntomas similares. Nuestro objetivo es la validación de un sistema de diagnóstico positivo no invasivo e integrado de biomarcadores-miRNAs basado en distintas combinaciones de 4 tipos de variables: clínicas, psicológicas, histológicas y moleculares que permita diferenciar el SII de los sujetos sanos y de pacientes con enfermedad celiaca y colitis ulcerosa. En una primera fase hemos obtenido una biopsia yeyunal y una muestra de sangre periférica para valoración de la microinflamación histológica y de la expresión génica teniendo en cuenta el contexto clínico y psicológico de estos pacientes. En una segunda fase estamos poniendo a punto la evaluación de la expresión de miRNA en sangre periférica y su asociación con la disfunción intestinal y sintomatología intestinal en colaboración con Beate Niesler (Institute of Human Genetics, Department of Human Molecular Genetics, University of Heidelberg, Heidelberg). Estamos confiados en que el esfuerzo continuado de nuestro grupo por identificar marcadores biológicos del SII redundará en la implementación de métodos diagnósticos y terapéuticos, en mejorar la calidad de vida y asistencial los afectados y en un beneficio económico y social para el sistema sanitario y nuestra sociedad.

Por otro lado, las alteraciones en la barrera epitelial en enfermedades funcionales condiciona el acceso incontrolado de sustancias liminales a la mucosa intestinal, lo cual promueve la activación de respuestas inmunitarias locales. Recientemente, gracias a la financiación internacional de “The Rome Foundation” (RF Award 2013, M.Vicario), hemos identificado la activación diferencial de la respuesta humoral en la mucosa de pacientes con SII-D, mediante un abordaje múltiple, con técnicas de biología molecular y análisis de la ultra-estructura celular. Ello nos ha permitido

cuantificar la mayor expresión de genes de inmunoglobulinas, la activación de linfocitos B y células plasmáticas en la mucosa de pacientes con SII, respecto a sujetos sanos, así como cuantificar la mayor producción y secreción de inmunoglobulina G a la luz intestinal. Además, este incremento en la producción de anticuerpos en la mucosa de estos pacientes (no detectable a nivel periférico), se asocia a un mayor perfil de estrés psicológico y de síntomas intestinales en estos pacientes, lo cual abre una nueva vía de estudio en la relación de la defensa inmunológica local como mecanismo etio-patogénico, hasta ahora no estudiado, del SII. En este sentido, como continuación de nuestra actividad investigadora en esta área, gracias a la financiación del FIS (PI13/00935 M. Vicario) nos proponemos estudiar y definir los mecanismos neuro-inmunológicos de activación de la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos en el SII, lo cual podría confirmar la existencia de una base orgánica de la disfunción intestinal. La alteración en la función barrera intestinal y la inflamación de bajo grado (linfocitos T y mastocitos) están implicados en la fisiopatología del SII, sin embargo, se desconoce la contribución de otras estirpes celulares, con un papel fundamental en el mantenimiento de la función defensiva y la homeostasis intestinal. Nuestros objetivos son determinar la contribución de los linfocitos B a la fisiopatología del SII-D y caracterizar el perfil intestinal de inmunoglobulinas (Ig) secretadas, así como los mecanismos neuro-immunitarios de activación de la respuesta humoral, con el fin de identificar nuevos mecanismos de la enfermedad y facilitar el diseño de estrategias terapéuticas innovadoras para el SII-D. Obtendremos muestras de sangre periférica, aspirado yeyunal, y biopsias de mucosa yeyunal y colónica y heces de pacientes de SII-D y voluntarios sanos. Se analizarán los componentes celulares y moleculares y la activación de la respuesta humoral, así como la asociación entre los hallazgos biológicos y los síntomas clínicos. Asimismo, se estudiarán los mecanismos neuro-immunitarios de la producción de la in vitro.

3.11 Desarrollo de nuevos métodos para el diagnóstico de los trastornos funcionales y las alteraciones motoras digestivas

Los métodos que se utilizan actualmente para el diagnóstico de los trastornos funcionales digestivos tienen una sensibilidad relativamente baja, de forma que en gran parte de los casos no se pueden identificar alteraciones objetivas. Dentro de esta línea de investigación se ha desarrollado un método no invasivo para la evaluación de la motilidad digestiva mediante la cápsula endoscópica. En un estudio previo se ha demostrado que esta técnica tiene una sensibilidad equiparable a la motilidad

intestinal, método diagnóstico de referencia actual, para detectar alteraciones severas de la motilidad. Además, recientemente hemos determinado su utilidad para diagnosticar alteraciones no detectables mediante manometría en pacientes con síndromes funcionales digestivos y su sub-clasificación con base fisiopatológica, en vez de puramente clínica. A nivel experimental, en colaboración con el Grupo de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona, estamos llevando a cabo un estudio para evaluar la capacidad de un antagonistas del receptor P2Y1 postulado como complementario a antagonistas P2Y12 en tratamientos antitrombóticos, para bloquear la relajación purinérgica en el tracto gastrointestinal humano, y sus posibles aplicaciones en el tratamiento de disfunciones motoras gastrointestinales.

La distensión abdominal es un síntoma frecuente, sobre todo en pacientes con trastornos funcionales. Se ha desarrollado una metodología para el estudio de los mecanismos fisiopatológicos en estos pacientes, que se ha aplicado al estudio de la actividad tóraco-freno- abdominal, combinando técnicas de imagen con electromiografía. La tecnología desarrollada se basa en el análisis morfovolumétrico de la cavidad tóraco-abdominal en imágenes obtenidas mediante tomografía axial computerizada. Esta técnica proporciona una sensibilidad apropiada pero conlleva irradiación, por lo que actualmente estamos desarrollando, junto con el Departamento de Lenguajes y Sistemas Informáticos, Universitat Politècnica de Catalunya, un programa de análisis análogo basado en imágenes de resonancia magnética nuclear.

En los pacientes con síndromes funcionales digestivos la ingesta/dieta puede estar relacionado con sus síntomas. Por ello, hemos puesto en marcha una línea de trabajo sobre relación de la ingesta/dieta con el metabolismo del gas intestinal, la microbiota intestinal y la percepción de sensaciones digestivas. En este sentido, hemos iniciado una colaboración interCIBER con la Plataforma de Metabolómica del Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili (CIBERDEM) para identificar los biomarcadores de la respuesta a la ingesta y correlacionar la respuesta cognitiva y hedonística a la ingesta con respuesta metabolómica.

En el área de las alteraciones de la deglución hemos incorporado dos técnicas que nos permiten caracterizar específicamente los mecanismos neurofisiológicos de disfagia orofaríngea en pacientes con enfermedades neurológicas, neurodegenerativas y en ancianos. Hasta el momento, la Videofluoroscopia (patente US8251927) nos ha permitido caracterizar las alteraciones de la biomecánica de la deglución en los fenotipos más significativos de pacientes y evaluar el efecto de los tratamientos. Durante el período 2017-2020 completaremos esta información mediante

el estudio neurofisiológico de la vía aferente y eferente que modula la deglución a nivel del SNC. La caracterización de la vía aferente se realiza mediante el estudio de los potenciales evocados faríngeos mediante EEG multicanal (PSEP). El estudio de la vía eferente se realiza mediante la estimulación de las áreas del córtex cerebral responsables de la deglución mediante un campo magnético (Transcranial Magnetic Stimulation) y la monitorización de la respuesta de la faringe mediante EMG (MEP). Ambos equipos se encuentran operativos gracias a la financiación proveniente de una ayuda de la Marató de TV3 y pueden dar lugar a un cambio en la evaluación clínica de los pacientes con disfagia desde la perspectiva actual biomecánica hacia una nueva perspectiva más neurofisiológica que permita el desarrollo de tratamientos farmacológicos y físicos más específicos. Esta nueva forma de evaluación se realiza en cooperación con diversos grupos europeos, en particular S. Hamdy (U. of Manchester), R. Dziewas (U. of Munster), E. Verin (U. of Ruen) y A. Schindler (U. Milan).

La disfagia orofaríngea es una enfermedad reconocida por la Organización Mundial de la Salud e incluida en la clasificación ICD. Hemos consolidado la segunda edición del World Swallowing Day como fecha destinada a promover el cribado sistemático de los pacientes con disfagia orofaríngea ingresados en centros sanitarios de todo el mundo que se celebrará el próximo 6-12 diciembre de 2017 (www.myessd.org) y sucesivamente cada año. Cabe resaltar la participación de Investigadores del Ciberehd del Grupo de La Princesa y del Hospital de Mataró en el "International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function" (www.idigest.ch) en particular en el working group of "Pharyngeal and Esophageal Motility Disorders" en el que hemos iniciado un proceso para la estandarización de la métrica y los criterios diagnósticos manométricos de las disfunciones de la unión faringoesofágica de forma similar a la Clasificación de Chicago (Ascona II, Abril de 2015) que dará lugar a un proceso similar al que ha conducido a la Clasificación de Chicago para los trastornos motores esofágicos y que se está desarrollando en el período 2017-2020.

- **Estudios de neurogastroenterología básica.** Los mecanismos neuronales de control intrínseco de la motilidad intestinal y los neurotransmisores implicados en la relajación y contracción de la capa muscular del tubo digestivo no se conocen completamente y ocupan un área relevante de nuestra investigación básica. Nuestro principal esfuerzo en este área ha sido el desarrollo de estudios fisiológicos en tejido gastrointestinal humano y la incorporación de técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular que complementan la

información obtenida mediante los estudios fisiológicos y la traslación al estudio de las neuromiopatías asociadas a enfermedades motoras del colon (enfermedad diverticular, enfermedad de Hirschprung, ileo postoperatorio), esfínter anal interno (fisura anal), e intestino delgado (pseudoobstrucción intestinal idiopática). Muchos de estos estudios se hallan en una fase madura de evolución y con múltiples publicaciones y permitirán mejorar nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de estas frecuentes enfermedades motoras digestivas. La metodología de estudio supone caracterizar los mecanismos de control de la actividad motora tónica y fásica del estómago y en el colon humano, mediante el estudio in vitro de tiras musculares procedentes de segmentos intestinales obtenidos de pacientes intervenidos quirúrgicamente. Se estudia la relación de la actividad neuromuscular con el sistema marcapasos del colon mediante técnica de baño de órganos y electrofisiología y los mecanismos marcapasos y de co-neurotransmisión nitrérgica y purinérgica que atribuyen a cada uno de estos neurotransmisores inhibitorios del sistema nervioso entérico un papel específico en la neurotransmisión tónica (NO) y fásica (purinas) del tracto gastrointestinal. También hemos caracterizado el efecto in vitro de los péptidos GLP-1, CCK y Ghrelina en la motilidad gástrica humana in vitro.

El desarrollo de esta área de investigación estará íntimamente asociado a la implementación de la Acción Estratégica 2016-2018: *Use of human tissue in translational gastroenterology research*. A continuación se detallan los proyectos específicos más significativos:

3.12 Estudio del efecto del antagonista del receptor P2Y₁ BPTU sobre la relajación purinérgica en el tracto gastrointestinal humano.

Grupos CIBEREHD implicados: Unidad de Fisiología y Fisiopatología Digestiva Vall d'Hebron (IP: Anna Accarino), Grupo de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona (IP: Marcel Jiménez).

Tiempo de ejecución: El estudio se iniciará en mayo 2016 y se prevé una duración de un año.

Introducción. El uso de antagonistas del receptor P2Y₁ se está postulando como complementario a antagonistas P2Y₁₂ en tratamientos antitrombóticos. Sin embargo, el

receptor P2Y₁ es también responsable de la relajación purinérgica en el tracto gastrointestinal.

Hipótesis: Estudiar si el antagonista alostérico del receptor P2Y₁ BPTU bloquea la relajación purinérgica en el tracto gastrointestinal humano.

Objetivo: Determinar el efecto de BPTU sobre la respuesta purinérgica electrofisiológica y mecánica en muestras de íleon y colon humano. **Métodos:** Se estudiarán muestras (n=10 de cada) libres de enfermedad de pacientes oncológicos de íleon y colon. Las muestras serán estudiadas *in vitro* mediante electrofisiología y baño de órganos en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona. **Relevancia:** Es importante conocer los efectos de BPTU en el tracto gastrointestinal humano debido a su posible uso como tratamiento antitrombótico y para poner en evidencia posibles aplicaciones de este antagonista en el tratamiento de disfunciones motoras gastrointestinales.

3.13 Alteraciones motoras patológicas en íleo paralítico, síndrome del intestino irritable y enfermedad diverticular: uso de muestras de colon humano en busca de nuevas terapias.

Grupos Participantes: H. de Mataró en cooperación con todos los grupos del programa 2 (Acción Estratégica)

Tiempo de ejecución: 2017-2020

El síndrome del intestino irritable, el íleo paralítico y la enfermedad diverticular son enfermedades que afectan la salud y la calidad de vida de una gran parte de la población y que generan un elevado coste económico. A pesar de ello, los principales mecanismos fisiopatológicos que las desencadenan son todavía desconocidos y los tratamientos de los que se dispone se limitan a tratar sus síntomas. Estas tres patologías tienen común que todas cursan con trastornos motores intestinales como el estreñimiento o la diarrea junto con otros síntomas como la distensión y el dolor abdominal. Hay crecientes evidencias de que el origen de estos trastornos podrían ser alteraciones en el sistema nervioso entérico (SNE) y/o en el músculo liso que causan alteraciones de la motilidad intestinal. Por lo tanto, estas alteraciones son una potencial diana terapéutica para tratar estas patologías. No obstante, la mayoría de estudios relevantes en esta área han sido llevados a cabo utilizando modelos animales

y que muchos casos difieren de la fisiología humana; este hecho dificulta la aplicabilidad de los resultados obtenidos. Nuestra hipótesis de partida es que tanto el síndrome del intestino irritable, como el íleo paralítico y la enfermedad diverticular tienen su origen en alteraciones del SNE y el músculo liso. Estudios previos de nuestro grupo han puesto de manifiesto la aplicabilidad y las ventajas de trabajar con un modelo in vitro utilizando muestras humanas para el estudio de las alteraciones motoras en diferentes patologías. Por lo tanto nuestro objetivo es diseñar nuevos modelos in vitro utilizando muestras intestinales humanas para estudiar las alteraciones en el SNE y el músculo liso en estas tres patologías. Para llevarlo a cabo caracterizaremos: 1) las alteraciones de los patrones motores asociados a cada una de las patologías. 2) las alteraciones en la liberación de neurotransmisores por parte del SNE. 3) Cambios morfológicos o en la expresión de genes/proteínas relacionados con la función motora. Para llevarlos a cabo utilizaremos las técnicas de baño de órganos, microelectrodos, técnicas de biología molecular como la qRT-PCR o el Western blot y técnicas inmunohistoquímicas. Utilizando esta aproximación experimental pretendemos identificar las principales alteraciones motoras in vitro en el colon, incluyendo también el efecto de los mediadores inflamatorios, sus mecanismos específicos de acción y su efecto sobre la motilidad.

Objetivo principal: es seleccionar posibles dianas farmacológicas para tratar de forma más efectiva los síntomas motores de estas patologías e idealmente dianas para prevenirlos o revertirlos. Los resultados del presente estudio serán fundamentales para entender la fisiopatología de tres enfermedades muy prevalentes que afectan al tracto digestivo (síndrome del intestino irritable, el íleo paralítico y la enfermedad diverticular); además de establecer posibles estrategias y/o dianas farmacológicas para testar en el futuro con el objetivo de tratar las alteraciones motoras digestivas con impacto en la salud y calidad de vida de estos pacientes.

3.14 Desarrollo de modelos experimentales animales.

Grupos Participantes: Unidad de Fisiología. UAB.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

Dada la dificultad de los estudios de motilidad en enfermedades que afectan al intestino humano, también se van a desarrollar unos modelos experimentales en animales que reproduzcan las características de la enfermedad en humanos y que

permitan caracterizar las alteraciones de la función intestinal en pacientes con SII incluyendo las potenciales interacciones entre el NGF y los mastocitos de mucosa y el estudio de animales modificados genéticamente (P2Y1 knockout mice). Una de las áreas en las que la interacción entre investigadores clínicos y básicos ha sido fructosa es la evaluación de la activación mastocitaria en el fracaso intestinal asociado al ileo postoperatorio en la que hemos evidenciado una potencial diana farmacológica para desarrollar futuros tratamientos para estos pacientes tanto mediante estudios clínicos en humanos como en estudios básicos en tejido humano y modelos animales. Recientes estudios en animales también han mostrado que los antagonistas del NGF inhiben la degranulación de los mastocitos.

Educación en Neurogastroenterología.

La línea de investigación en Neurogastroenterología ha organizado una red de formación en investigación junto con otros 11 Centros Europeos y 2 Empresas financiado por el programa Marie Curie Initial Training Networks (ITN) Call: FP7-PEOPLE-2013-ITN (2014-2017).

Actividades propias de los grupos

A continuación se detallan las actividades y proyectos concretos en las que participan cada uno de los grupos, consignándose en el apartado "Centros" en primer lugar al grupo de lidera el proyecto.

1. Patología esófago-gastro-duodenal

ACTIVIDADES/PROYECTOS	CENTROS
1.1 Identificación de factores ambientales y genéticos de riesgo de lesiones y complicaciones de la mucosa gastro-intestinal orientadas al desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento.	6,2,3,4,8,10
1.2 Estudio de las alteraciones epigenéticas (hipermetilación de islas CpG e hipometilación global) en Esófago de Barrett orientado a su aplicación en la clínica como biomarcadores de progresión neoplásica	6,2,7,8,10
1.3 Susceptibilidad genética e infección por <i>Helicobacter pylori</i> . Influencia en el desarrollo y pronóstico del cáncer gástrico.	6,2,8,10
1.4 Fomento de la práctica clínica eficiente en pacientes con ERGE basada en la evidencia científica y el conocimiento de factores implicados en la gravedad de la enfermedad.	10,2,8
1.5 Análisis de marcadores de hipoxia y de funcionalismo mitocondrial en procesos gastrointestinales con componente inflamatorio	3,10,2,6,8
1.6 Detección de <i>H. pylori</i> mediante RT-PCR e inmunohistoquímica en el paciente con linfoma MALT gástrico <i>H. pylori</i> negativo por métodos convencionales.	2,8,10,6
1.7 Estudio de los factores determinantes de la aparición y evolución de las lesiones gastroduodenales	8,2,10,6,4,1
1.8 Evaluación de nuevos métodos diagnósticos de la infección por <i>H. pylori</i> y las lesiones gástricas asociadas	8,6,2,10
1.9 Evaluación de nuevas terapias para la erradicación de la infección por <i>H. pylori</i> .	8,2,10,6
1.10 Evaluación de nuevos tratamientos de rescate en la erradicación de la infección por <i>H. pylori</i>	8,2,10,6

1.11	Elaboración y difusión del I Consenso Español sobre hemorragia digestiva por úlcera péptica	2,6,8
1.12	Estudio del RNA no codificante (nc-RNA) en la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	2, 8
1.13	Elaboración y difusión del III Consenso Español sobre el manejo de la infección por <i>H. pylori</i>	8, 2, 6, 7, 11
1.14	European Registry on <i>Helicobacter pylori</i> management	8, 2
1.15	Estudio clínico para evaluar el efecto de un complemento alimenticio en el alivio de síntomas de antibioterapia en pacientes tratados para la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	8, 2, 4
1.16	Comparative, prospective, study comparing the accuracy of two different stool antigen tests (Premier Platinum HpSA and novel ImmunoCard STAT!) for the diagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> infection	8, 2, 10, 11
1.17	Colaboraciones Cochrane en revisiones sistemáticas y meta-análisis de tratamientos de erradicación de <i>H. pylori</i>	8, 2
1.18	Aplicación de nuevas tecnologías de alta sensibilidad para el diagnóstico de <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes con niveles bajos de infección.	2
1.19	Determinación los motivos EPIYA de <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes con lesiones precursoras de cáncer gástrico.	2
1.20	Nuevas tecnologías no invasivas para el diagnóstico y pronóstico del cacer gástrico. a) En colaboración con la Facultat de Farmàcia de la UB y Leitat Centro Tecnológico.	2(a)
1.21	Evaluación de un kit rápido (Uni-Gold™ <i>H.pylori</i> Antigen) para el diagnostic de <i>H.pylori</i> pacientes dispépticos a) En colaboración con Trinity Biotech (Irlanda).	2
1.22	Evaluación de un kit quimiolumiscente(LIAISON® <i>H. pylori</i> SA) para el diagnóstico de <i>H.pylori</i> en pacientes dispépticos a) En colaboración con CATLAB Laboratori de proves diagnòstiques (Barcelona).	2

2. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

	ACTIVIDADES/PROYECTOS	CENTROS
2.1	Caracterización de microbiota en la enfermedad inflamatoria intestinal y colitis microscópica	1, 5, 10, 11
2.2	Estudio de nuevas aproximaciones terapéuticas en la enfermedad inflamatoria intestinal mediante actuación sobre la microbiota intestinal: probióticos, prebióticos y antibióticos.	4, 5, 1
2.3	Estudios a nivel nacional sobre aspectos epidemiológicos de la enfermedad inflamatoria intestinal	2, 4, 6, 8, 10,11
2.4	Caracterización de las bases fisiopatológicas y clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal y de sus complicaciones	2, 4, 6, 8, 10,11
2.5	Infección en la enfermedad inflamatoria intestinal	2, 4, 5, 6, 7, 8, 10
2.6	Estudios genéticos en la enfermedad de Crohn relacionados con el estrés oxidativo. Aproximación para la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.	2, 7, 8, 10, 11
2.7	Prevalencia poblacional de discapacidad y discapacidad laboral en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: grupos	2, 5, 6,
2.8	Aspectos sociolaborales de las EII	2, 5, 6,
2.9	Implicación de los factores angiogénicos y linfangiogénicos en la enfermedad inflamatoria intestinal	2, 4, 8
2.10	Valor del test rápido de calprotectina fecal en la predicción de la recidiva de la enfermedad inflamatoria intestinal	8, 2, 4,11
2.11	Definición de Estándares de Calidad para las Unidades de Enfermedad Inflamatoria Intestinal	2, 6, 7
2.12	Terapia celular en la enfermedad inflamatoria intestinal	7
2.13	Eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal	8, 2, 4,6, 7, 10,11
2.14	Eficacia y seguridad de los tratamientos inmunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal	8, 2, 4,6, 7, 1, 10,11
2.15	Descubrimiento de genes de susceptibilidad para toxicidad asociada a la azatioprina basada en un estudio de asociación con barrido amplio del genoma (GWAS)	8, 2, 4,6, 7, 10,11
2.16	Cribado del cáncer colorrectal	2, 6, 7, 8,

2.17	Evaluación de implementación de guías clínicas y calidad asistencial en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal	8,7
2.18	Registro de colitis microscópica nacional (proyecto RECOMINA): estudio de factores ambientales de riesgo de colitis microscópica y creación de un banco de ADN	2, 4, 7, 8, 10,11
2.19	Elaboración y validación de un índice objetivo de discapacidad en la enfermedad de Crohn.	2, 4, 5
2.20	Reducción del cuestionario de percepción de discapacidad en la Enfermedad de Crohn (CPDC).	2, 4, 5
2.21	Mecanismos de inflamación intestinal y su modulación por péptidos y microRNA.	1
2.22	Mecanismo de acción de los flavonoides como agentes antiinflamatorios intestinales.	1
2.23	Papel de los transportadores de nucleósidos en la respuesta de macrófagos a pancreatitis aguda	3
2.24	BiobancoIMIDs diferencial (Identificación diferencial de biomarcadores y nuevas terapias, subprograma INNPACTO)	8, 2, 4,6, 7, 10,11
2.25	Eficacia de dos vacunas frente al virus de la hepatitis B en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y su impacto en el sistema inmune	8, 2, 4,7, 11
2.26	Predicción de la respuesta a corto y largo plazo al tratamiento con fármacos anti-TNF α	8, 2, 7, 10
2.27	Mecanismos de refractariedad a fármacos en la enfermedad inflamatoria intestinal	4, 7, 11
2.28	Calprotectina y proteína C reactiva como marcadores de una nueva estrategia diagnóstica-terapéutica que evalúa la actividad mucosa para personalizar el tratamiento y mejorar el pronóstico de los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con inmunosupresores.	8, 4, 2, 10,11
2.29	Proyecto asociado a ENEIDA: Mortalidad en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (MORTIS)	8, 4, 7, 10, 11
2.30	Proyecto asociado a ENEIDA: Prevalencia de cáncer en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con fármacos inmunomoduladores y biológicos (CAIN)	8, 4, 7, 10, 11
2.31	Adalimumab en la prevención de la recurrencia post quirúrgica en la enfermedad de Crohn	10, 2,4, 7, 8, 11

2.32	Evaluación de implementación de guías clínicas y calidad asistencial en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal	8,6
2.33	Elaboración y difusión de la primera guía de consenso sobre colitis microscópica basada en la evidencia: Conceptos actuales y recomendaciones (Grupo español de colitis microscópica)	8,10,11
2.34	Perfil ómico de la enfermedad celíaca. Búsqueda de biomarcadores para la identificación de enfermedad celíaca con estructura vellositaria conservada (Marsh I)	4,11
2.35	En este sentido, se están desarrollando estudios de biología de sistemas que integran genómica, microbioma y transcriptoma, para conocer las bases fisiopatológicas de la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn.	5, 4
2.36	Desarrollo de los indicadores de calidad de la unidades de EII	2,4,5,6,7,8,11
2.37	Directorio de recursos dedicados a la atención de EII	2,4,5,6,7,8,11
2.38	Validación de un cuestionario autoreportado de discapacidad en la colitis ulcerosa.	2, 5, 6
2.39	Estudios sobre las consecuencias clínicas de la remodelación de la cromatina en distintos fenotipos y subfenotipos inflamatorios de la EII	4

3. Neurogastroenterología

ACTIVIDADES/PROYECTOS	CENTROS
3.1 Manejo de los pacientes con alteraciones funcionales digestivas Desarrollo de nuevos métodos para el diagnóstico de los trastornos funcionales y las alteraciones motoras digestivas.	1, 5
3.2 Estudio de la fisiopatología de los síntomas y complicaciones asociados a la disfagia orofaríngea y esofágica con aplicación específica a la validación de nuevos métodos diagnósticos, y estandarización de la práctica clínica.	5, 1, 10
3.3 Mecanismos de control neuroendocrino de la función digestiva	1, 5
3.4 Fisiopatología de los trastornos funcionales digestivos: SII y dispepsia funcional.	1, 5
3.5 Neurogastroenterología básica. Desarrollo de métodos de estudio in Vitro de las alteraciones de la motilidad gastrointestinal humana en segmentos orofaríngeos, esófago-gástricos, intestinales y colo-rectales humanos. Desarrollo de modelos experimentales animales.	5, 1

4. Acción transversal para todas las líneas (y programas CIBEREHD)

Plataforma online de investigación colaborativa REDCap.

Desde este programa y gracias a la excelente experiencia obtenida por la Asociación Española de Gastroenterología con su plataforma AEG-REDCap, cuyo director científico es un investigador de este programa, se ha promovido la creación de un Consorcio entre el CIBER y el Project Research Electronic Database Capture (REDCap) de la Universidad de Vanderbilt (EEUU) para la creación de una plataforma online de investigación colaborativa CIBER-REDCap. Entendiendo que el objetivo principal del CIBER es la potenciación de la investigación colaborativa y multicéntrica, los grupos de este programa evaluaron las limitaciones o lastres principales encontrados para el desarrollo de esta potenciación. Uno de los hándicaps más importantes identificado es el elevado coste de las herramientas de recogida de datos electrónicas (en cada proyecto decenas de miles de euros), lo que indudablemente constituye una limitación para aquellos grupos que no cuentan con la suficiente financiación.

El programa y consorcio Research Electronic Database Capture (REDCap), creado por la Vanderbilt University (Nashville, Tennessee, EE.UU) actualmente está constituido por más de mil entidades científicas y educativas en el mundo, que desarrollan cerca de 130.000 proyectos de investigación utilizando este software. REDCap permite a los investigadores, diseñar y gestionar de forma independiente y gratuita la recogida de datos de los estudios. REDCap es una herramienta de uso sencillo para el investigador y gestor y ofrece herramientas y servicios superiores al de la mayoría de contratistas privados. REDCap permite el desarrollo rápido de cuestionarios de recogida de datos electrónicos válidos para el desarrollo de estudios de muy diferente naturaleza: encuestas, ensayos clínicos, estudios de investigación básica y aplicada, estudios epidemiológicos, estudios de coste-efectividad y estudios de prevención. REDCap permite el diseño y gestión, independientes y gratuitos por parte de los investigadores de la recogida de los datos, de los estudios.

Algunos de los proyectos ya activos en este programa, y la gran mayoría de los futuros a desarrollar, utilizan esta plataforma CIBER-REDCap, lo que permite reducir costes y potenciar la investigación independiente. Aunque esta plataforma ha sido promovida e iniciada desde este programa, su uso es abierto al resto de programas y áreas temáticas del CIBER.

2.3 “Epidemiología, prevención y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis”

Coordinador: X. Forn

Coordinadores Adjuntos: S. Pérez del Pulgar y C. Perales

Grupos integrantes del Programa 3

La descripción actualizada de los 9 grupos integrantes es la siguiente:

Nº	Centro	Jefe de grupo
1	Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona	Jl. Esteban
2	Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona	R. Esteban
3	Hospital Clínic Barcelona	X. Forn
4	Hospital Universitario La Paz, Madrid	J. García-Samaniego
5	IPB. López Neyra, Armilla (Granada)	J. Gómez
6	Hospital La Princesa, Madrid	M. García-Buey
7	FISEVI, Sevilla	M. Romero
8	FIBAO, Granada	J. Salmerón
9	Hospital Puerta de Hierro, Madrid	JL. Calleja*

** Grupo Vinculado al Programa 3*

Introducción

Las hepatitis virales son la causa más frecuente de enfermedad hepática aguda y crónica en todo el mundo. De los cinco virus conocidos causantes de hepatitis aguda (VHA, VHB, VHC, VHD y VHE), tres pueden causar infección persistente y hepatopatía crónica (VHB, VHC y VHD). En España y en los países desarrollados, la incidencia de hepatitis virales agudas disminuyó drásticamente en los últimos 20 años debido a la mejora de las condiciones higiénicas, los programas de vacunación sistemática frente a VHB en niños, adolescentes y grupos de riesgo, y al cribado sistemático de los donantes de sangre para VHB y VHC.

Sin embargo, la epidemiología de las infecciones por VHB, VHC y VHD, ha cambiado de forma significativa en los últimos años en toda la Unión Europea debido principalmente a la inmigración, a la disminución de la transmisión por transfusiones y al mantenimiento de la transmisión, especialmente del VHC, en los grupos de riesgo. Los colectivos de riesgo incluyen adictos a drogas por vía parenteral con material compartido no desechable, hombres que practican sexo con hombres, reclusos penitenciarios, y pacientes sometidos a procedimientos percutáneos o invasivos con material mal esterilizado y/o insuficiente cumplimiento de las precauciones universales por parte del personal sanitario. En España, hay dos flujos de inmigración que suponen cambios en la epidemiología de las infecciones: la población de origen subsahariano y la de Europa del Este, ambas zonas con prevalencias de hepatitis virales elevadas. Como ejemplo, la prevalencia de infección por VHB y VHC entre los 800.000 rumanos residentes en España, supera el 5%. Como consecuencia de la inmigración, la distribución de genotipos del VHB y VHC también se ha visto modificada. Las implicaciones diagnósticas y terapéuticas de los cambios genotípicos aún están por determinar.

Hepatitis C

La prevalencia del VHC en España es de entre el 1% -2% en la población general y es la principal causa de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. En general, se estima que esta infección presenta una tasa de evolución a cirrosis del 20% a los 20 años de infección. Una vez establecida la cirrosis, el riesgo de descompensación de la enfermedad se calcula en un 2-4% anual y el de hepatocarcinoma entre un 3 y un 5% anual. La coinfección del VHC con el VIH es otro problema de gran trascendencia que afecta a una gran proporción de pacientes que adquirieron el VHC por vía parenteral. La larga supervivencia de los pacientes VIH + asociada al uso de la terapia antiretroviral múltiple ha convertido a la hepatopatía crónica terminal por VHC en la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

Hasta hace poco, el tratamiento de la hepatitis C se basaba en la combinación de interferón con ribavirina, terapia poco efectiva, con numerosos efectos adversos y de baja aplicabilidad. Este panorama ha cambiado drásticamente en los últimos 2 años por la aparición de fármacos de acción antiviral directa (AAD), que van dirigidos contra determinadas proteínas del virus (proteasa, polimerasa, proteína NS5A) y cuya combinación en diferentes regímenes terapéuticos ofrece unas tasas de curación inimaginables hace sólo unos años (y que superan el 95%). Es por dicho motivo que durante 2015 el Ministerio de Sanidad puso en marcha el Plan Estratégico Nacional

para la Hepatitis C, que contempla no sólo evaluar de la forma más precisa posible la prevalencia de esta infección (de forma actualizada), sino tratar con estos fármacos al mayor número posible de pacientes y analizar el impacto de estos tratamientos en la historia natural de la infección, cuyas consecuencias ya se han mencionado anteriormente.

A pesar de los avances que se han producido en el tratamiento de la hepatitis C, y que sin lugar a dudas van a reducir en la próxima década la relevancia de esta infección como causa de cirrosis, se plantean todavía un número importante de aspectos que requieren de un esfuerzo notable en investigación clínica y aplicada. Entre ellos, cabe destacar: 1) la implantación de estrategias de cribado para el diagnóstico precoz de la infección en pacientes que se desconocen infectados; 2) el impacto del tratamiento antiviral en la historia natural de la cirrosis hepática compensada y descompensada; 3) el impacto del tratamiento en la aparición de carcinoma hepatocelular; 4) la aparición de resistencias a los nuevos fármacos antivirales, su estudio mediante tecnologías de secuenciación profunda.

Hepatitis B

La prevalencia de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en España se calcula de alrededor del 0,5% y también se ha producido un incremento en los últimos años debido a flujos migratorios de poblaciones donde la vacunación no es obligatoria o posible. Diversos estudios longitudinales en pacientes que no reciben tratamiento han demostrado que entre un 8%-20% de dichos individuos pueden desarrollar cirrosis hepática tras 5 años del diagnóstico. Una vez la cirrosis está establecida, la incidencia anual de hepatocarcinoma oscila entre un 2-5%. Existe una gran variabilidad en la historia natural de la infección crónica por el virus B, y entre las variables que se han asociado a ella están el genotipo infectante, la carga, viral, algunas mutaciones y el sexo.

La infección crónica por el VHB se trata mediante fármacos antivirales que son muy eficaces, pero que en pocas ocasiones son capaces de eliminar la infección (y por dicho motivo deben de administrarse durante largos períodos de tiempo o de por vida). Ello es debido a la capacidad del virus de producir una forma de DNA llamada cccDNA (*covalently-closed circular DNA*) que se introduce en el núcleo de los hepatocitos y actúa como un mini-cromosoma, a partir del cual se producen RNA pre-genómicos que son (retro) transcritos a DNA. Las partículas de core conteniendo este

DNA continuarán el ciclo viral hasta producir viriones, o entrarán de nuevo en el núcleo celular para producir y perpetuar el cccDNA.

El mejor conocimiento del ciclo vital del VHB hace que actualmente existan proyectos encaminados a erradicar la infección en el huésped infectado de forma definitiva. La modulación de la respuesta inmune (mediante intervenciones que inhiban PD-1), la inhibición de la formación del core del VHB o la utilización de RNA de interferencia son algunas de las estrategias en desarrollo.

Hay determinados aspectos que merecen investigación en esta campo y entre ellos destacaría: 1) la implantación de estrategias de cribado para el diagnóstico precoz de la infección en pacientes que se desconocen infectados; 2) el estudio mediante secuenciación masiva de la complejidad de la quasispecies del virus de la hepatitis B y la posible asociación de la complejidad de la quasispecies con los diferentes estadios de la infección; 3) la caracterización de la historia natural de los pacientes portadores inactivos del VHB y su diferenciación con hepatitis Crónica B, utilizando técnicas como la cuantificación del HBsAg o del HBcrAg; 4) el establecimiento de sistemas *in vitro* para el estudio del virus más robustos que las actualmente existentes. En cuanto el virus de la hepatitis D, y a pesar de su baja prevalencia, resulta de interés analizar (también mediante secuenciación profunda) la complejidad de las quasispecies, especialmente en la fase aguda de la infección para averiguar su papel en la evolución a la cronicidad, dado que se trata de un virus con una única región codificante que permitirá analizar la tasa de evolución del mismo.

Hepatitis E

La hepatitis E es una enfermedad hepática causada por el virus de la hepatitis E, un virus ARN monocatenario positivo y sin cubierta. El virus se transmite principalmente a través del agua contaminada y por lo tanto es mucho más frecuente en zonas poco desarrolladas. El resultado es, por lo general, una infección autolimitada que se resuelve en 4-6 semanas, pero a veces se transforma en una forma fulminante de hepatitis (insuficiencia hepática aguda) que puede conducir a la muerte. Cada año se registran unos 20 millones de casos de infección por el virus de la hepatitis E, más de tres millones de casos agudos por hepatitis E, y 56.600 defunciones relacionadas con esa hepatitis. En pacientes inmunocompetentes la infección se puede cronificar y causar una hepatitis grave que puede conducir a cirrosis hepática.

Existen diferentes genotipos del virus, que explican algunas diferencias relevantes en su epidemiología. Así, el genotipo 1 se encuentra por lo general en los países en

desarrollo y da lugar a brotes a nivel comunitario resultado de contaminación de aguas, mientras que el genotipo 3 suele circular en los países desarrollados, no causa brotes epidémicos y se ha relacionado con consumo de carne cruda. De hecho, este último hecho denota que se trata de una zoonosis, siendo la carne de cerdo la que con más frecuencia se ha relacionado con los casos esporádicos diagnosticados en países desarrollados.

Entre los retos más importantes en el campo de la hepatitis E cabe destacar: 1) estudiar la prevalencia serológica (anticuerpos) y virológica (presencia de ARN-VHE, indicativo de infección activa) de la infección, especialmente en el ámbito hospitalario donde existe población de riesgo (inmunocomprometida); 2) el estudio de la complejidad de la quasispecies virales y su análisis filogenético, 3) la estandarización de los métodos diagnósticos actuales.

Objetivos generales

En el campo de la hepatitis C se han producido avances muy relevantes en los dos últimos años, con la aparición de fármacos antivirales de acción directa que permiten curar la infección crónica en más del 90% de los pacientes tratados. Ello ha permitido tratar y erradicar el virus a pacientes con enfermedad avanzada. Sin embargo, desconocemos el impacto de la erradicación del virus en la historia natural de la cirrosis descompensada, así como en la incidencia de carcinoma hepatocelular. Es más, no hay datos sobre el impacto del tratamiento en la regresión de la fibrosis en este grupo de pacientes. Aunque los tratamientos actuales son muy eficaces, la aparición de cepas resistentes (RAS) es un problema que se plantea en pacientes que han fallado al tratamiento. La utilidad de las técnicas de secuenciación profunda para identificar RAS es otro aspecto que requiere de estudios colaborativos, pues podría permitir identificar a aquellos individuos con más riesgo de recurrencia de la infección al acabar el tratamiento. Otro aspecto relevante en el campo de la hepatitis C es el papel del sistema inmune en la erradicación de la infección: la presencia de RAS no es universal en aquellos pacientes que fallan al tratamiento y es posible que deficiencias en la respuesta inmune innata o adquirida puedan explicar algunos casos de recurrencia. Otros aspectos que merecen atención en el campo de la hepatitis C son el estudio de factores epigenéticos en la historia natural de la infección, la influencia de la replicación viral en el metabolismo celular (esteatosis, estrés oxidativo) y los mecanismos que el virus utiliza para persistir en el organismo (tanto los debidos a su variabilidad genética como los que dependen de la utilización de la maquinaria del huésped).

En cuanto a la hepatitis B, es importante recalcar que se trata de una infección que una vez cronificada, es muy difícil erradicar. Los fármacos antivirales son capaces de controlar la replicación viral pero no de eliminar el virus de los hepatocitos. La persistencia de cccDNA en el núcleo de los hepatocitos perpetúa la producción de viriones y hasta la fecha no ha sido posible encontrar fármacos capaces de interferir con esta estructura. Uno de los escenarios de investigación en este campo es el de las vacunas terapéuticas o de fármacos que permitan modular la respuesta inmune frente al virus

Este Programa consta de 8 Subprogramas; cada subprograma desarrolla estudios que involucran a diferentes equipos de investigación.

Para facilitar la comprensión del Plan, éste se ha dividido en 5 áreas temáticas:

- 1. Epidemiología y diagnóstico de las hepatitis*
- 2. Impacto de los Nuevos Tratamientos en la Historia Natural de la Cirrosis Hepática*
- 3. Evolución Genética y Nuevas Tecnologías de Secuenciación Profunda*
- 4. Papel del Huésped en la Infección*
- 5. Sistemas in vitro para el estudio de la estructura del virus y su ciclo vital*

1. Epidemiología y diagnóstico de las hepatitis

1.1 Estudio de la prevalencia de las hepatitis B y C en nuestra área geográfica.

Grupo/s líder: todos los grupos

Dado que los datos de prevalencia de la infección por el VHC y VHB son antiguos, todos los grupos van a participar en diferentes estrategias encaminadas a conocer la prevalencia actual de dichas infecciones.

Objetivo: estudiar la prevalencia de la infección por VHC y VHB en la población española.

Metodología: las metodologías para el diagnóstico variarán en función de la zona y van desde la utilización de la punción digital o de saliva hasta la venopunción. En cuanto a la selección de población a estudio también se han diseñado diferentes

métodos, incluyendo listas aleatorizadas partiendo de población dependiente de centros de asistencia primaria, hasta identificación aleatoria partiendo de censos poblacionales.

Tiempo de ejecución: 2017-2019.

1.2 Estudios de prevalencia de subtipos en nuestra área geográfica.

Grupo/s líder: JI Esteban. Colaboran: todos los grupos del subprograma

Es bien conocido que en función de la técnica utilizada para determinar el subtipo viral, pueden surgir diferencias que tienen relevancia no sólo desde el punto de vista epidemiológico sino también terapéutico. A pesar de que los nuevos tratamientos podrán, en un futuro cercano, ser pangotípicos, a día de hoy existen todavía diferencias en las respuestas al mismo en función del subgenotipo.

Objetivo. Investigar en población general de pacientes con infección por VHC crónica la distribución de los genotipos y subtipos del VHC. Hacer lo propio en subgrupos de pacientes con infección por VHC crónica de acuerdo con factor de riesgo (presos, coinfección con VIH, hombres que tienen sexo con hombres...)

Metodología. Se va a utilizar la plataforma 454/GS-Junior y a partir de finales de 2016 la plataforma SMRT-NNGS.

Tiempo de ejecución: 2017-2019

1.3 Epidemiología molecular y análisis filogenético de la hepatitis aguda C en pacientes coinfectados con el VIH.

Grupo/s líder: X Forns. Colaboran: JI Esteban, J Quer, J Gregori (Vall d'Hebrón) y la Unidad de HIV del Hospital Clínic de Barcelona (J Mallolas)

La principal vía de contagio del VHC es el contacto con sangre contaminada después de una transfusión o al compartir agujas en los pacientes que consumen drogas por vía intravenosa. El riesgo de transmisión por vía sexual es muy bajo, pero parece ser mayor en pacientes coinfectados con el VIH-1 (Van de Laar TJ et al. J Infect Dis 2007). Desde el año 2000, los casos de hepatitis aguda C (HAC) han aumentado entre los hombres que mantiene relaciones sexuales con hombres (HSH) coinfectados por el VIH-1 en Europa, Australia) y Estados Unidos (revisado en Van de Laar TJ et al. AIDS

2010). Recientemente, un análisis filogenético de las cepas del VHC, demostró la aparición de casos agrupados conforme a la transmisión dentro de una red social y sexual de pacientes HSH VIH que se extiende a nivel nacional e internacional dentro de determinados círculos sociales-sexuales (Van de Laar TJ et al. Gastroenterology 2009).

Objetivo: Investigar la dinámica de transmisión del VHC en un brote epidémico de hepatitis aguda C en pacientes HSH seropositivos para el VIH en Barcelona mediante secuenciación masiva.

Metodología: Se va a utilizar la plataforma 454/GS-Junior y a partir de finales de 2016 la plataforma SMRT-NNGS. Se recogerá información epidemiológica para el análisis molecular de brotes epidémicos virales: definición de los grupos de transmisión, datación del brote e identificación de la fuente común de origen.

Tiempo de ejecución: 2017-2018

1.4 Desarrollo de sistemas diagnóstico rápidos y económicos para el diagnóstico de infección por VHC y la identificación de marcadores pronóstico de respuesta.

Grupo/s líder: J García-Samaniego

La posibilidad de diagnóstico rápido y sencillo utilizando metodología puntera sería de gran ayuda, especialmente en áreas donde el acceso a centros hospitalarios es limitada.

Objetivo: La iniciativa de este proyecto contempla combinar diferentes aspectos diagnósticos, tales como la presencia de mutaciones de resistencia o genotipado IL28B, carga viral y genotipo VHC, en puntos de diagnóstico (*point of care*)

Metodología: Este proyecto se encuentra actualmente en desarrollo en colaboración con la empresa ARCIS BIOTECHNOLOGY HOLDINGS LIMITED y se financia con un proyecto titulado "*Development of a detection system of the IL28B single nucleotide polymorphism (rs12979860) coupled to a simplified method of DNA extraction*".

Tiempo de ejecución: 2017-2018

1.5 Estudio de seguimiento de la transmisión vertical (TV) de los virus de la hepatitis C (VHC) y de la hepatitis B (VHB): análisis de factores implicados. (PI13/01925) (Duración: 3 años)

Grupo/s líder: J Salmerón

Las hepatitis virales presentan una alta prevalencia a nivel mundial y son una de las principales causas de enfermedad hepática en niños y en adultos. Aunque la tasa de TV del VHC es baja, 1-8% en madres no coinfectadas y en torno a 20% en las coinfectadas (VIH), hay que tener en cuenta que el 90% de los niños infectados han adquirido el virus por transmisión vertical. Por tanto, es importante el estudio de los factores de riesgo asociados a la transmisión vertical (TV) del VHC y VHB.

Objetivo: El objetivo principal de esta línea de investigación es conocer la prevalencia de VHC y VHB en gestantes y la tasa de TV y cronificación de la infección en sus hijos, analizando los factores implicados y la influencia de la inmigración reciente. Metodología. Se ha creado un grupo multicéntrico de 10 hospitales nacionales en el que concurren neonatólogos, hepatólogos pediátricos y obstetras (HU San Cecilio, Granada; HU Torrecardenas, Almería; HU Virgen del Rocío, Sevilla; HU Virgen de las Nieves, Granada; HU Materno-infantil Carlos Haya y Virgen de la Victoria, Málaga; HU La Fe de Valencia, HU Maternoinfantil la Paz, Madrid; HU Central de Asturias; HU 12 de Octubre, Madrid; HU Maternoinfantil de las Palmas de GC). Para el estudio de los posibles factores asociados se estudiará la influencia del perfil inmunogenético (IL28B, LDLr y genes HLA I-II) de la madre y/o hijo en la transmisión del VHC y en la cronificación del virus en el niño, comparado con otros factores implicados en la transmisión vertical.

Período de ejecución: 2017-2020

2. Impacto de los nuevos tratamientos antivirales en la historia natural de la cirrosis hepática.

2.1 Impacto del tratamiento con nuevos antivirales en la historia natural de la hepatopatía crónica avanzada (cirrosis).

Grupos: todos los grupos del programa con inclusión de centros adscritos.

Tras el diagnóstico de cirrosis hepática por virus de la hepatitis C (VHC) existe un riesgo importante de descompensación clínica (3-5% anual) y de desarrollo de hepatocarcinoma (1-4% anual). Estudios realizados hace más de una década demostraron que la curación de la hepatitis C en pacientes con cirrosis hepática

comporta una reducción drástica del riesgo de descompensación hepática y una reducción significativa del riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. No obstante, estos estudios incluyeron únicamente pacientes con cirrosis compensada en sus estadios iniciales, dado que el tratamiento con interferón está contraindicado en pacientes con hepatopatía avanzada. Actualmente, con la aparición de fármacos antivirales directos (DAA), es posible el tratamiento de la cirrosis en todos sus estadios. Ello es debido al excelente perfil de seguridad de estos medicamentos y a su elevada eficacia.

Los datos de que disponemos actualmente en relación al posible efecto de la curación de la infección por VHC sobre la historia natural de la enfermedad son escasos, y derivan del uso compasivo de los nuevos antivirales en poblaciones de pacientes transplantados con cirrosis descompensada, y de unos pocos ensayos clínicos/cohortes de vida real que han incluido pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B y C). Con estos datos, todavía muy preliminares, parece que la curación de la infección provocaría a largo plazo una mejoría en la función hepatocelular (evaluada por el score MELD o Child-Pugh) en más de la mitad de los pacientes, y que en algunos casos (pocos) podría incluso comportar que algunos pacientes en lista de espera de trasplante hepático mejoraran hasta un nivel que les permite salir de la lista. El efecto sobre la presión portal (medida como gradiente de presión venosa hepática o GPVH), principal indicador del riesgo de complicaciones clínicas de la cirrosis (ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática, etc.), no parece ser tan importante, tal y como se deduce de un primer estudio que evalúa el efecto del tratamiento antiviral sobre este parámetro. No obstante, el seguimiento de pacientes con cirrosis descompensada que obtienen una curación de la infección es todavía muy corto y por lo tanto las conclusiones muy preliminares. Este aspecto merece una atención especial, dado que las complicaciones derivadas de la hipertensión portal (ascitis, hemorragia digestiva alta, encefalopatía hepática) se producen de forma prácticamente exclusiva en pacientes con un GPVH de por lo menos 10 mmHg. El tratamiento de estos pacientes era inviable en la era de tratamientos basados en interferón; la posibilidad actual de tratar estos pacientes permite explorar de forma prospectiva el efecto de la curación sobre el GPVH. Se debe destacar que el GPVH es el único subrogado aceptado por la FDA para evaluar la regresión de fibrosis hepática. Desgraciadamente, no disponemos de marcadores no invasivos (elastografía, marcadores serológicos) que hayan mostrado de forma sólida su valor predictivo en la evaluación de la posible curación de la cirrosis y la desaparición del riesgo de complicaciones derivadas de hipertensión portal. Finalmente, la medición del GPVH

permite en el mismo procedimiento obtener una biopsia hepática para examen histológico.

En cuanto al efecto de la erradicación de la hepatitis C en pacientes ya diagnosticados de carcinoma hepatocelular y tratados con éxito con alcoholización, radiofrecuencia, o cirugía, no existen en estos momentos datos sólidos. Los pacientes candidatos a recibir un tratamiento con intención curativa son aquellos que se clasifican como estadio inicial (clasificación BCLC) y tienen un tumor único <5 cm o hasta 3 de menos de 3 cm, con función hepática preservada. La posibilidad de eliminar el VHC mediante tratamiento antiviral una vez se ha conseguido un tratamiento exitoso del tumor es un problema que se plantea cada día en la práctica clínica: este tipo de pacientes y sus médicos sienten la urgencia de tratar y erradicar la infección que ha provocado el tumor, pero se desconoce si la erradicación del VHC tendrá un impacto en la recurrencia del carcinoma hepatocelular o en la aparición de nuevos tumores sobre el hígado cirrótico. Los pacientes tratados con estos métodos tienen una tasa de recurrencia del 50% a los 3 años y del 70% a los 5 años, y la recurrencia tumoral representa su principal causa de muerte. El hecho de que el tratamiento antiviral permita reducir la incidencia de descompensación (o progresión de la cirrosis) en este tipo de pacientes, hace plausible pensar que se pueda reducir la recurrencia tumoral si eliminamos el VHC.

Objetivo: Analizar el impacto de la curación de la infección en la historia natural de la cirrosis compensada y descompensada.

Metodología: Se evaluará de forma invasiva (presión portal, biopsia hepática) y no invasiva (elastografía de transición, ARFI, marcadores serológicos) la regresión de la fibrosis (y cirrosis) en pacientes que alcanzan la curación de la infección. A nivel clínico y en pacientes con cirrosis compensada se evaluará de forma prospectiva el impacto sobre la incidencia de descompensación clínica (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva) y de carcinoma hepatocelular. En un subgrupo de pacientes (25%) se analizará el impacto de la curación sobre la presión portal (evaluada por el gradiente de presión venoso o GPVH). En pacientes con cirrosis descompensada que alcanzan la curación de la infección, evaluar su impacto en la historia natural de la enfermedad, mediante el análisis de variables clínicas (sobrevida, mejoría o desaparición de descompensación, desaparición de varices esofágicas) y analíticas (función hepatocelular mediante la medición de scores MELD y Child-Pugh).

Período de ejecución: 2017-2020

2.2 Impacto del tratamiento antiviral contra la hepatitis C en comorbidades (Hepcom Study) (GLD15/00320).

Grupo/s líder: M Romero-Gomez. Colaboran todos los grupos del programa.

La eficacia y seguridad de los fármacos antivirales directos permite tratar a todo el espectro de pacientes con hepatitis C. No obstante, la presencia de comorbidades puede limitar el beneficio terapéutico de la erradicación. Existen escalas para medir la comorbilidad que pueden influir en la toma de decisiones terapéuticas.

Objetivo: Determinar la influencia de la comorbilidad basal en el beneficio global de los nuevos antivirales: a) Impacto de escalas validadas (Circom, Charlson); b) desarrollo de escalas de valoración de comorbidades específicas para hepatitis C

Metodología: Recogida de eventos adversos (de cualquier tipo, que hayan requerido hospitalización, atención en observación o urgencias) durante un año desde el primer día de tratamiento antiviral. Se recogerán todas las comorbidades incluidas en la escala de Charlson y CirCom en la visita de inicio de tratamiento.

Tiempo de ejecución: 2017-2020.

2.3 Evaluación del impacto de la hepatitis C en el riesgo cardiovascular (HepCar Study).

Grupo/s líder: M Romero-Gomez. Colaboran todos los grupos del programa.

La hepatitis C promueve manifestaciones extrahepáticas, entre las que destacan complicaciones metabólicas como la resistencia a la insulina, la DM o la esteatosis hepática, así como el incremento del riesgo cardiovascular, tanto manifestaciones cardiovasculares precoces (disfunción endotelial y aterosclerosis subclínica) como establecidas (eventos CV, miocardiopatía). Se ha observado un incremento del espesor de la pared de la arteria carótida íntima-media y la presencia de placas carotídeas en sujetos con hepatitis C respecto a controles no infectados, situación que no cambia cuando se ajustan los resultados en función de múltiples factores de riesgo vascular.

Objetivo: Evaluar el riesgo cardiovascular asociado a la infección crónica por Hepatitis C; Analizar el impacto del tratamiento antiviral en la modificación del riesgo cardiovascular en pacientes con Hepatitis C; Identificación de fenotipos de pacientes

con Hepatitis C que se beneficien de prevención primaria de enfermedades cardiovasculares.

Metodología: Estudio prospectivo que incluirá pacientes con infección crónica por Hepatitis C, que vayan a iniciar tratamiento con fármacos antivirales orales, seguidos durante un periodo de 5 años.

La presencia de riesgo cardiovascular se valorará en cuatro niveles: a) Identificación de arteriosclerosis subclínica (ecografía carotídea, índice tobillo-brazo, flujimetría braquial); b) Modificación del perfil lipídico, proteómico y epigenético de riesgo cardiovascular; c) Estimación del riesgo cardiovascular mediante scores validados en práctica clínica (Framingham score, SCORE 2003); d) Recogida de eventos cardiovasculares a los 1, 3 y 5 años del inicio del estudio.

2.4 Influencia de la respuesta virológica sostenida (SVR) en la mejoría del estado nutricional del cirrótico descompensado por virus C y su impacto en la incidencia acumulada de eventos clínicos a corto, mediano y largo plazo.

Grupo/s líder: M Romero-Gómez

La malnutrición es una de las principales complicaciones que ocurre en pacientes con enfermedad hepática avanzada. La prevalencia de malnutrición en pacientes cirróticos descompensados puede alcanzar cifras de hasta el 70% y cuando está presente se asocia a un incrementado riesgo de infecciones, descompensaciones (ascitis y síndrome hepatorenal) y muerte. Finalmente, la desnutrición se asocia a mayor número de complicaciones, mortalidad, largas estancias hospitalarias e incremento del coste post-trasplante. El impacto de la curación del virus C (RVS) sobre la mejoría del estado nutricional del cirrótico y la influencia de este último sobre la incidencia de eventos clínicos no ha sido estudiado.

Objetivo: El estudio pretende analizar el efecto de la RVS, tras la administración de AADs, sobre el estado nutricional del paciente con cirrosis hepática por virus C y determinar si la mejoría del estado nutricional tiene algún impacto en la aparición de eventos clínicos a corto (6 meses), mediano (1 año) y largo (3 años) plazo. Se consideran eventos clínicos: recidiva o aparición de nuevas complicaciones, recidiva o aparición de nuevas infecciones y mortalidad y/o trasplante.

Metodología: Se estudiarán los cambios en los parámetros nutricionales (composición corporal, encuesta subjetiva global y cuestionarios dietéticos), bioquímicos, niveles de

micronutrientes como las vitaminas y la tasa metabólica basal determinada por calorimetría indirecta. La composición corporal se determinará mediante los siguientes métodos: bioimpedancia eléctrica, medición de pliegues subcutáneos, DEXA, handgrip strenght test.

Tiempo de ejecución: 2017-2019

2.5 Análisis de la eficacia y seguridad de la Respuesta a análogos de nucleós(t)idos en sujetos con hepatitis crónica B. Validación de un score de riesgo de Hepatocarcinoma denominado PAGE-B.

Grupo líder: R Esteban. Colaboran todos los grupos del programa.

A pesar de que está bien establecido de que la inhibición de la replicación del VHB se asocia a una menor tasa de desarrollo de carcinoma hepatocelular, existen pocos estudios que hayan analizado su impacto de forma prospectiva. La base de datos CIBER-AEEH Hepatitis B contiene datos de más de 1000 pacientes con infección crónica por el VHB en España seguidos de forma prospectiva.

Objetivo: analizar el impacto del tratamiento antiviral en el desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por el VHB.

Metodología: registro prospectivo pacientes con hepatitis B donde se recogen de forma prospectiva (y bajo monitorización) todas aquellas variables clínicas y epidemiológicas relevantes en pacientes con hepatitis B y tratamiento antiviral.

Período de ejecución: 2017-2020

3. Evolución Genética y Nuevas Tecnologías de Secuenciación Profunda

3.1 Automatización del sistema de subtipado y detección de sustituciones asociadas a Resistencia (RAS) a los Antivirales de Acción Directa (AADs) usando robot Tekan y plataforma 454/GS-Junior. Recambio tecnológico de la plataforma 454/GS-Junior a nueva plataforma de Single-Molecule-Real-Time (SMRT) Next-Next Generation Sequencing (NNGS).

Grupo/s líder: JI Esteban. Colaboran: R Esteban.

La rápida evolución de la metodología destinada a la secuenciación masiva hace que se produzcan cambios rápidos que permiten analizar secuencias de mayor longitud y con mucha mayor rapidez que hace unos años. La plataforma SMRT-NNGS será la que reemplace a la actualmente utilizada en la mayoría de centros para secuenciación masiva. Esta metodología permite determinar el subtipo de VHC que infecta a un paciente identificando los 67 subtipos, y detecta Infecciones Mixtas (Infección por más de un subtipo a la vez). Estos datos son clave para definir el tratamiento personalizado más efectivo. Ello comportará un proceso relativamente largo de validación, hasta que esta nueva tecnología pueda ser comercial.

Objetivo: Validación de la plataforma (pre-comercial) SMRT-NNGS para el Diagnóstico del Subtipado de Alta Resolución de VHC y determinación de RAS en pacientes que fallan al tratamiento (muestras pretratamiento y en el fallo terapéutico).

Metodología: Se va trasladar el conocimiento adquirido trabajando en la plataforma 454/GS-Junior, para validar la nueva plataforma SMRT-GS como método de diagnóstico rápido y poco costoso para el subtipado viral y la detección de RAS.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

3.2 Identificar valores predictivos de respuesta virológica sostenida basados en datos que permiten aproximar la capacidad de replicación del VHC ("surrogate fitness values") como herramientas para decidir la duración del tratamiento.

Grupo/s líder: JI Esteban. Colaboran: R Esteban, J Gómez.

En algunos pacientes el fallo terapéutico no va acompañado de RAS. Una posible explicación es que la *fitness* (capacidad de adaptación o replicación) del virus, puede afectar la resistencia del VHC a los tratamientos. La *fitness* se mide en cultivo celular que no puede ser implementado como método diagnóstico.

Objetivo: Se pretende buscar un índice producto de la combinar carga viral, duración de la infección crónica y complejidad de la quasispecies.

Metodología: Los datos de complejidad serán obtenidos mediante secuenciación en la plataforma SMRT-NNGS. El resultado esperado es utilizar este índice junto a otros datos pronósticos del virus y del paciente para personalizar tratamientos

Tiempo de ejecución: 2017-2019

3.3 Secuenciación masiva de alta profundidad para el estudio del Virus de la Hepatitis B.

Grupo/s líder: R Esteban y JI Esteban

La secuenciación masiva permite un análisis detallado de la complejidad genética de un virus. En el caso del VHB, a pesar de tratarse de un virus DNA, existen estudios que sugieren la relevancia de ciertos cambios (mutaciones) tanto en la historia natural de la infección (seroconversión anti-HBe, seroconversión anti-HBs) como en la regulación de algunas funciones claves del ciclo vital.

Objetivo: entre los objetivos de este proyecto estan la secuenciación de regiones conservadas del gen X del VHB (como posibles dianas para terapia génica de la infección crónica por VHB), el análisis de las variantes implicadas en escape a vacuna, y de variantes en la región preS del HBsAg y en el receptor de entrada del VHB y VHD.

Metodología: se procederá a diseñar y probar los primeros para la amplificación de las regiones indicadas y posteriormente, utilizando la plataforma 454/GS-Junior y a partir de finales de 2016 la plataforma SMRT-NNGS, al análisis de secuenciación profunda de los genes indicados.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

3.4 Estudio del valor predictivo de la complejidad de la quasispecies asociado a diferente grado de evolución del daño hepático en pacientes trasplantados

Grupo/s líder: X Forns y JI Esteban. **Colaboran:** R Esteban

La evolución de la quasispecie viral en el contexto del trasplante es compleja. En primer lugar porque la extracción del órgano enfermo (explante) y la colocación del nuevo injerto pueden producir un “cuello de botella” que actúe (facilitando o dificultando) la propagación de determinadas especies más aptas para la replicación en el nuevo huésped. De forma adicional, la utilización de inmunosupresión, especialmente en los primeros meses post-trasplante, reduce la presión inmune sobre el virus. Está claro que hasta la fecha, los métodos utilizados para analizar la quasispecies eran poco finos: la secuenciación profunda permitirá obtener datos muy fiables sobre qué cambios se producen y puede ser válida para entender mejor la evolución genética del virus C en este contexto.

Objetivo: Los objetivos específicos del proyecto son evaluar mediante tecnología de secuenciación profunda la dinámica evolutiva de la quasispecies del VHC, focalizando el análisis en la región NS5B (polimerasa viral) y estudiando el potencial papel de determinados polimorfismos que pudieran jugar un papel en cambios de *fitness*.

Metodología: secuenciación profunda utilizando plataforma 454/GS-Junior y a partir de finales de 2016 la plataforma SMRT-NNGS

Tiempo de ejecución: 2017-2019

4. Papel del huésped en la historia natural de la enfermedad y repuesta al tratamiento antiviral

4.1 Epigenética de la infección por VHC. Proyecto destinado a la identificación de marcas epigenéticas inducidas por la infección por VHC

Grupo/s líder: J García-Samaniego. **Colaboradores:** Jordi Gómez/Esteban Domingo, Celia Perales, Jordi Muntané y A. Sánchez-Pacheco (Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM)).

Existen datos que demuestran el potencial inductor de la infección por VHC de modificaciones en las marcas epigenéticas de histonas en la célula huésped [Madejon A, Sheldon J, Francisco-Recuero I, et al. Hepatitis C virus-mediated Aurora B kinase inhibition modulates inflammatory pathway and viral infectivity. J Hepatol 2015,63(2);312-9].

Objetivo: Identificar las modificaciones epigenéticas celulares inducidas por el VHC a nivel de cambios post-traduccionales de histonas. En segundo lugar analizar el papel de las variantes (SNPs) de las actividades enzimáticas implicadas en la regulación de las modificaciones post-traduccionales de histonas, como la Aurora Kinasa B, como potenciales marcadores de progresión/regresión de la fibrosis hepática.

Metodología: La identificación de las marcas epigenéticas inducidas por el VHC requiere el uso del clon infeccioso del VHC en líneas celulares, transfección de proteínas virales en cultivos primarios de hepatocitos y análisis por Western-Blot con anticuerpos específicos de marcas epigenéticas. El análisis del valor predictor de los SNPs requiere el uso de microarrays y análisis de composición alélica por RT-PCR.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

4.2 Estudios de restauración de respuesta Inmune innata y adaptativa frente al VHC en pacientes tratados con AADs. Utilidad en la optimización de las pautas de tratamientos con AADs.

Grupo/s líder: todos los grupos

En pacientes tratados con AADs, se ha observado que la recidiva tras el tratamiento se produce a menudo en ausencia de mutaciones específicas de resistencia. Es probable que en estos casos la recaída se deba a una combinación de factores entre los cuales podría jugar un papel significativo la dinámica de restauración de la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, esenciales para eliminar el virus de todos los hepatocitos infectados. A diferencia del interferón, los AADs no tienen efecto inmunomodulador y únicamente inhiben la replicación viral mientras se administran, por lo que la erradicación definitiva requiere el concurso de la respuesta inmune del huésped. De hecho, en pacientes tratados con faldaprevir-deleobuvir se ha observado una rápida restauración de la respuesta de linfocitos T CD8+ VHC-específicos en la mayoría de pacientes con respuesta viral sostenida. Es posible que la dinámica de la restauración funcional de la respuesta linfocitaria CD4+ Th (de la cual depende el desarrollo de una respuesta efectora CD8+ eficaz, y cuya presencia resulta esencial en la resolución espontánea de la infección aguda) pueda ser útil para establecer la duración óptima del tratamiento.

Objetivo: El objetivo principal de este proyecto es evaluar, en un subgrupo de pacientes, la dinámica de la restauración inmune celular (CD4+) específica durante el tratamiento en función de la respuesta.

Metodología: La evaluación de la dinámica de reconstitución de la respuesta CD4 frente a péptidos sintéticos (core, NS3 y NS5B) y proteínas recombinantes del VHC en comparación con antígenos de control, se realizará mediante elispot interferón- γ , detección de citoquinas intracelulares por citometría de flujo y cuantificación producción citoquinas en cultivo por citometría de flujo. En todos los casos (proliferación y producción citoquinas) se realizará a partir de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) obtenidas en tubos lympho-prep y crio-preservadas en N2 líquido para ser procesadas simultáneamente en cada paciente. De cada paciente se obtendrán muestras de CMSP antes del inicio y a las 4, 12 semanas (final) de tratamiento.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

4.3 Análisis de miRNAs de exosomas derivados de células NK en la era de los antivirales de acción directa (AADs).

Investigador principal: X Forns

Varios estudios recientes sugieren que el establecimiento y mantenimiento de la infección crónica por el VHC implican una disfunción de las células “natural killer” (NK), las cuales son una pieza clave en la respuesta inmune innata. Esta desregulación ha sido demostrada mediante la interrupción de respuestas típicas de células NK que incluyen tanto citotoxicidad mediada por células como la producción de citoquinas, y cambios en la expresión de ciertos receptores celulares de activación en células NK. El tratamiento de pacientes infectados por VHC crónica ha evolucionado rápidamente desde un régimen basado en el interferón- a terapias libres de interferón- que constan sólo de antivirales de acción directa (AADs). Los últimos tratamientos han demostrado mejor eficacia y tolerabilidad en ensayos clínicos y muy recientemente en la práctica clínica diaria. Dos estudios recientes han demostrado que el éxito de la terapia con los AADs normaliza la expresión de los receptores de superficie de activación de las células NK y la secreción de citocinas. La restauración de la expresión de los receptores de activación de las células NK y la producción de citoquinas es importante, pero explica en parte la función de las células NK.

Objetivo: caracterización de exosomas derivados por las células NK de pacientes con hepatitis crónica C pre y post tratamiento con los AADs para analizar cómo estas vesículas pueden promover o inhibir la inmunidad del huésped. Análisis de miRNAs que se encuentran en estos exosomas.

Metodología: Las células mononucleares de sangre periférica se extraerán mediante gradiente de Ficoll. El aislamiento de las células NK se hará mediante la exclusión de otras poblaciones de las células mononucleares. Las células NK aisladas se cultivarán 3 días in vitro con suero fetal de bovino. El ARN de los exosomas secretado por las células NK se analizará utilizando el sistema miSCRIPT miRNA PCR system (Qiagen), o con secuenciación masiva.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

4.4 Estudio de la variabilidad genética del VHC y la respuesta inmune del hospedador en los pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina. Bases racionales para la obtención de una vacuna terapéutica.

Grupo/s líder: J Salmerón

El alelo HLA-DQB1*0301 se relaciona con un aclaramiento viral espontáneo y con lesiones hepáticas leves. Según datos previos de nuestro grupo de investigación (Muñoz de Rueda P, et al. American Journal of Gastroenterology, 2011), los pacientes con genotipo 1 que expresan el alelo DQB1*0301 (22% de la población con Hepatitis crónica C) tienen una probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral combinado de un 72%. Por lo tanto, la pregunta lógica es: ¿qué ocurre con los pacientes que aún presentando este alelo no responde (28%) al tratamiento antiviral combinado? Como hipótesis de trabajo se podría conseguir en un futuro una “vacuna terapéutica” para aquellos pacientes con genotipo 1 que presenten el alelo DQB1*0301.

Objetivo: El objetivo principal es estudiar el papel que juega la variabilidad genética del epítipo inmunodominante (NS3 aa 1253-1272) del VHC, en la resistencia al tratamiento con IFNpeg+RBV en los pacientes con HCC genotipo 1 que expresan el alelo HLA de clase II DQB1*0301. En fase posterior comprobar *in vitro* si el epítipo inmunodominante salvaje (péptido sintético no mutado) es capaz de generar una proliferación de las células CD4+ en los pacientes con RVS y NR, DQB1*0301 positivos, mientras que un péptido sintético mutado no es capaz de generar esta respuesta en ninguno de los grupos anteriores.

Metodología: secuenciación directa y pirosecuenciación Cultivos *in vitro* proliferación celular de las células CD4+ mediante citometría de flujo (FaCSAria system II Cell Sorter) y determinación de las citoquinas extracelulares (Luminex-200 System, Luminex Corporation, Austin, TX).

Tiempo de ejecución: 2017-2018

4.5 PARP-1, un biomarcador precoz de daño hepático inducido por el virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC): posible diana terapéutica.

Grupo/s líder: J Salmerón

Las hepatitis virales por VHB y VHC presentan una alta prevalencia a nivel mundial y constituyen la principal causa de enfermedad hepática en adultos. Son consideradas un problema de salud pública ya que el 80% de las infecciones cronican la enfermedad representando la principal causa de fibrosis, cirrosis y trasplante hepático. En un alto porcentaje de estos enfermos se desarrolla carcinoma hepatocelular (CHC), lo que en su conjunto conlleva una alta carga sanitaria y económica. El objetivo

principal del proyecto es avanzar en el campo diagnóstico y pronóstico clínico de la enfermedad hepática asociada a estas hepatitis virales mediante el estudio de expresión y actividad de la proteína PARP-1 como biomarcador temprano de daño hepático inducido por VHB y VHC y desarrollar un algoritmo matemático diagnóstico mediante la valoración conjunta con otros marcadores como ALT, MMP2, ASP, AngII, TGF- β y recuento plaquetario que permita determinar la presencia así como el estadio de la enfermedad. El objetivo secundario es identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad mediante el análisis de factores genéticos (polimorfismos de PARP-1 y expresión de microRNAs). Para tal fin, es fundamental la creación de un grupo multicéntrico en el que concurren investigadores básicos y hepatólogos. Para ello, en la población de estudio correspondiente a los 7 centros participantes en el proyecto, se analizarán tanto en suero como en biopsia hepática, la expresión/actividad/polimorfismos de PARP-1, los niveles séricos de MMP2, ALT, AST, plaquetas, AngII, TGF- β y microRNAs así como la expresión/actividad en el tejido hepático de genes regulados por PARP-1 y su relación con la evolución de la enfermedad.

Objetivo: Determinar la correlación entre los niveles serológicos y hepáticos de la proteína PARP-1. Analizar la correlación entre actividad polimerasa de PARP-1 a nivel hepático y sus niveles serológicos y hepáticos. Además se procederá a analizar la expresión de genes relacionados con inflamación, angiogénesis y la oncogénesis hepática en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad y su relación con la sobre-expresión de PARP-1. Como objetivo final se plantearía desarrollar un chip y un algoritmo matemático diagnóstico con diferentes marcadores de daño hepático.

Metodología: PCR en tiempo real. Análisis citoquinas por ELISA, microarrays.

Tiempo de ejecución: 2017-2019

4.6 Papel de RNAs no codificantes (miRNAs y lncRNAs) en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C y posterior desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma.

Grupo/s líder: M Romero-Gómez

Aunque los nuevos fármacos contra la hepatitis C han demostrado una alta eficacia con valores de curación superiores al 95%, todavía quedan algunos aspectos por aclarar en el efecto que ha causado la infección –incluso después de haber eliminado

el virus- sobre la progresión de la fibrosis y posterior desarrollo de hepatocarcinoma. En este sentido los RNAs no codificantes pueden desempeñar un papel clave. Algunos miRNAs son actualmente las dianas de nuevos fármacos.

Objetivo: Se pretende identificar miRNAs y lncRNAs que pudieran estar implicados en procesos de progresión de fibrosis y desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes que han eliminado el virus.

Metodología: Para esto se van a definir grupos de pacientes (cirróticos vs. no cirróticos) de los que existan muestras de biopsia hepática y se analizarán los miRNAs y lncRNAs que presenten niveles de expresión génica alterados.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

5. Sistemas *in vitro* para el estudio de la estructura del virus y su ciclo vital

5.1 Bases moleculares del fracaso terapéutico y búsqueda de nuevas combinaciones de inhibidores usando el sistema de infección de cultivos celulares

Grupo líder: J Gómez. **Colaboran:** E. Domingo, P. Gastaminza, C. Perales, J. Quer

En torno al 5-10% de los pacientes infectados por VHC no responde a los tratamientos basados en agentes de acción directa, incluido sofosbuvir. Se conocen dos mecanismos de resistencia a inhibidores: 1) La presencia en los espectros de mutantes de mutaciones de resistencia que se seleccionan al aplicar los tratamientos, y 2) el fitness vírico como factor de resistencia a múltiples inhibidores (incluido sofosbuvir), independiente de la presencia de mutaciones específicas.

Objetivo: Buscar combinaciones aditivas o sinérgicas de inhibidores, cada uno con una diana independiente de actuación (entrada del virus, RNA vírico, mutágeno específico de virus). Se trata de aumentar la eficacia de los tratamientos, conseguir la eliminación de virus de alto fitness y eliminar el RNA vírico residual que persiste en las células de hepatoma.

Metodología: cultivo del virus de la hepatitis C, cuantificación de RNA viral y secuenciación.

Período de ejecución: 2017-2019

5.2 Caracterización de posibles secuelas a nivel celular una vez eliminado el virus de las células infectadas

Grupo líder: J Gómez. **Colaboran:** E. Domingo, P.Gastaminza, J. García-Samaniego, A. Sánchez

Hay evidencia de que la eliminación del virus de la hepatitis C de pacientes infectados que muestran cierto grado de alteración hepática (fibrosis) no comporta una recuperación funcional del hígado y se mantiene un riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma. Las bases de las secuelas de la infección por el virus se desconocen y la disponibilidad de un sistema de replicación del virus en células hepáticas y de células persistentemente infectadas ofrece un modelo adecuado de investigación.

Objetivo: Analizar el comportamiento de las células persistentemente infectadas una vez eliminado el virus, comparar las especies de RNA celular de células curadas y células control.

Metodología: la caracterización se realizará mediante secuenciación masiva de RNA (Ribozero, Illumina) y posibles alteraciones epigenéticas (metilación de DNA, fosforilación de histonas, etc.).

Tiempo de ejecución: 2017-2019

5.3 Cambios conformacionales del RNA en la región 5' del VHC en complejos con la subunidad pequeña del ribosoma, proteína del CORE, geneticina y ribavirina. Generalización en Flaviviridae y paralelismo mimético con el mRNA del interferon alfa.

Grupo líder J. Gómez. **Colaboran:** E Domingo, C Briones.

La capacidad del virus de la hepatitis C (HCV) para promover una infección persistente implica probablemente varios mecanismos de autoregulación. Al considerar los dominios del IRES como parte de una molécula más grande, más que como un sistema aislado, hemos encontrado que otras secuencias flanqueantes del IRES lo dejan encerrado en un gran lazo de RNA por medio de interacciones RNA:RNA. Esto puede desempeñar un papel a nivel de regulación del IRES basado en cambios estructurales, que pasen de la forma cerrada a abierta y capturen la subunidad del ribosoma del hospedador en una forma inactiva o activa. Estos cambios están

promovidos por el miR-122 y pueden ser bloqueados por el antibiótico geneticina. El fenómeno de los cambios estructurales en la región líder del mRNA de HCV se suma a otros fenómenos paralelos del primer paso de la traducción entre el mensajero de HCV y los mensajeros bacterianos.

Objetivo: Se evaluará si en presencia de la subunidad pequeña del ribosoma:se mantienen las dos conformaciones del IRES, abierta y cerrada, tanto en HCV como en miembros de la familia Flaviviridae. Del mismo modo se evaluará el efecto del miR-122, de la geneticina (in vitro) y la ribavirina (en cultivo), así como la posible aditividad o sinergia de la geneticina con agentes mutagénicos.

Metodología: Para la realización de estos objetivos se emplearán métodos bioquímicos de análisis clásicos, mutagénesis dirigida y visualización directa del RNA y de complejos RNA-proteína o RNA-ribosoma en condiciones nativas empleando microscopía de fuerza atómica (AFM).

Tiempo de ejecución: 2017-2019

5.4 Producción de aptámeros con capacidad de unión específica a la proteína core de VHC de distintos genotipos. Aplicaciones clínicas en diagnóstico, genotipado y terapia.

Grupo líder: J Gómez. **Colaboran:** C. Briones, E. Domingo, J. García-Samaniego, P. Gastaminza.

Los aptámeros son moléculas de RNA o DNA de cadena sencilla obtenidos mediante selección *in vitro*, que poseen capacidad para unirse con elevada afinidad y especificidad (igual o mayor a la de los anticuerpos monoclonales por sus antígenos) al ligando utilizado como diana en el proceso selectivo (que puede ser una proteína, péptido, ácido nucleico o molécula de bajo peso molecular).

Objetivo: Seleccionar aptámeros de RNA específicos para la proteína core de VHC perteneciente a los cuatro genotipos principales del virus: 1-4. Caracterizar (secuencia, estructura y actividad) todos los aptámeros obtenidos en el proceso. Y poner a punto sistemas de detección y genotipado de VHC basados en estos aptámeros, empleando muestras clínicas retrospectivas.

Metodología: métodos de selección in vitro (SELEX), ensayos de binding y secuenciación.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

5.5 Mecanismos moleculares y significación clínica de la persistencia del cccDNA en la infección por el VHB

Grupo líder: X Forns. **Colaboran:** F. Rodríguez-Frías. Vall d'Hebron Institut de Recerca-Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBEREHD, Barcelona

La infección por VHB constituye un problema de gran impacto en salud pública a nivel mundial. Se estima que un tercio de la población mundial ha sido infectada por el VHB (2000 millones aproximadamente), de los cuales 350 millones de individuos presentan infección crónica la cual puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) (Seeger C. and W.S. Mason. Microbiol Mol Biol Rev 2000). Pese a la disponibilidad de una vacuna efectiva, el VHB continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad, particularmente en países en vía de desarrollo. Las terapias actuales rara vez alcanzan una cura debido a la naturaleza refractaria del cccDNA (ADN circular covalentemente cerrado), un intermediario de replicación episomal que se genera en el núcleo de la célula huésped a partir del rcDNA (ADN circular relajado) que contienen los viriones entrantes. El cccDNA es capaz de unirse a proteínas celulares, lo que permite su condensación y permanencia en el núcleo como un minicromosoma. El papel del cccDNA es fundamental en la generación de los nuevos viriones ya que constituye el molde para todos los ARN virales

Las dificultades en la detección y cuantificación de cccDNA sin ambigüedades han obstaculizado las investigaciones sobre la biología molecular del cccDNA. Estas limitaciones son principalmente técnicas (especificidad y sensibilidad) y de disponibilidad del material adecuado.

Objetivo: Desarrollo y validación de protocolos robustos y altamente sensibles para la detección inequívoca del cccDNA, tanto en modelos de cultivo celular como en biopsias de pacientes infectados por el VHB.

Metodología: cultivo celular. PCR en tiempo real. Southern blott

Tiempo de ejecución: 2017-2020

5.6 Estudio estructural de la interacción entre el VHC y su receptor de entrada CD81

Grupo líder: X Forns. **Colaboran:** N. Abrescia. CIC bioGUNE, Derio, Bizkaia

Las investigaciones sobre la biología molecular del VHC y su interacción con el huésped se han visto limitadas durante años por la falta de un modelo animal apropiado y un sistema de cultivo celular capaz de reproducir el ciclo replicativo completo del VHC, incluida la producción de partículas virales infecciosas (Zhong et al. PNAS 2005; Wakita et al. Nat Med 2005; Lindenbach et al. Science 2005). Además, por razones des-conocidas, el VHC derivado del suero de pacientes replica en un nivel muy bajo y de forma muy poco reproducible en cultivos primarios de hepatocitos humanos y en líneas celulares derivadas de hepatoma (Ito et al. J Gen Virol 1996; Fournier et al. J Gen Virol 1998).

Actualmente, existe poca información estructural sobre la partícula de VHC, su modo de ensamblaje y su papel en el ciclo de vida del virus. Entre otras cosas, se desconoce en profundidad el proceso de reconocimiento del VHC a través de su glicoproteína de la envuelta viral E2 con el receptor CD81. En un estudio reciente del grupo del Dr. Nicola Abrescia se ha descrito que la flexibilidad conformacional del subdominio de la cabeza (*head-subdomain*) del dominio extracelular largo o LEL (*long extra-cellular loop*) es una propiedad molecular funcional vinculada a la unión del VHC con CD81, que permite que el virus se internalice en la célula y se fusione con el endosoma.

Objetivo: Producir stocks súper concentrados de HCVcc utilizando diversas estrategias de purificación y concentración para su correcta visualización 3D. Obtener una visualización 3D de la región interacción entre las partículas de HCVcc y liposomas decorados con CD81-LEL

Metodología: cultivo celular y criotomografía electrónica.

Tiempo de ejecución: 2017-2020

2.4 “Oncología hepática y digestiva”

Coordinador: B. Sangro

Coordinadores Adjuntos: J. Bañales y M. Reig

Grupos integrantes del Programa 4

La descripción actualizada de los 8 grupos integrantes es la siguiente:

Grupo	Centro	Jefe de Grupo
1	Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona	Jordi Bruix
2	Hospital Donostia-Biodonostia, San Sebastián	Luis Bujanda
3	Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona	Antoni Castells
4	Universidad de Salamanca	José Juan García Marín
5	Universidad de Barcelona	Marçal Pastor
6	Clínica Universidad de Navarra-CIMA, Pamplona	Bruno Sangro
7	Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia	Pascual Parrilla
8	Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla	Francisco J. Padillo*

**Grupo clínico vinculado al Programa 4*

Introducción y objetivos generales

El cáncer hepático ha emergido como una neoplasia de incidencia creciente en los últimos años, tanto el hepatocarcinoma (HCC) como el colangiocarcinoma (CC), aunque este último en muy menor medida. A pesar de contar con programas de cribado en población de riesgo, el pronóstico de la enfermedad es malo por la insuficiente oferta terapéutica y el escaso conocimiento sobre la biología de la enfermedad. El HCC es hoy en día el evento terminal más frecuente en los pacientes con cirrosis de cualquier etiología. La posibilidad de alcanzar el diagnóstico en fases iniciales de la enfermedad y la disponibilidad de tratamientos de eficacia probada para casi todas las fases de la enfermedad hace preciso definir las estrategias más adecuada y coste-eficaces para el diagnóstico y tratamiento.

Por su parte, el cáncer de origen gastrointestinal es el responsable de la mayoría de muertes relacionadas con cáncer en la población adulta. El cáncer colorrectal (CCR) es de hecho una de las neoplasias malignas más frecuentes y una causa importante de muerte en los países desarrollados. Aproximadamente el 5% de la población desarrolla CCR y está previsto que la incidencia aumente con el incremento de la esperanza de vida. Así, para el año 2015 se preveían 473.258 nuevos casos y 233.901 muertes por esta enfermedad en Europa (Globocan 2010). Mientras que años atrás el diagnóstico se efectuaba siempre en fases avanzadas, en la actualidad se dispone de diversas estrategias para detectar la enfermedad en fases iniciales de su desarrollo o incluso antes de la transformación maligna de lesiones preneoplásicas. Ésta es la base racional para la implantación de programas de cribado poblacional del CCR, actualmente en curso y también en fase de evaluación. En este sentido, deben establecer cuáles son las estrategias más efectivas y eficientes para el cribado en población de riesgo medio así como en los colectivos con un riesgo incrementado para el desarrollo de este tumor. Para ello es fundamental el desarrollo y evaluación de nuevos biomarcadores no invasivos que permitan incrementar la participación en los programas de cribado y vigilancia, aumentar el rendimiento diagnóstico en relación con las estrategias actualmente empleadas y disminuir las potenciales complicaciones derivadas de las mismas. Además, existe la necesidad de disponer de nuevas medidas preventivas para identificar a los individuos con un riesgo medio-alto de desarrollar esta neoplasia, así como modalidades diagnósticas y de tratamientos más eficaces y menos invasivas. En este sentido, es perentorio profundizar en los métodos de cribado del cáncer de colon y en los factores genéticos que favorecen su aparición, la respuesta al tratamiento y los efectos adversos del mismo.

En conjunto, está en amplia expansión el área de descubrimiento de nuevos biomarcadores, incluyendo moléculas como los miRNA, para predecir la aparición de cáncer en diversas condiciones pre-malignas como la cirrosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colangitis esclerosante primaria o el esófago de Barrett. Igualmente existe una necesidad relevante de identificar nuevas dianas terapéuticas o explorar estrategias de vectorización de fármacos citostáticos y métodos de quimiosensibilización en múltiples tumores, como el HCC, el colangiocarcinoma (CC), el cáncer de páncreas o el cáncer gástrico, en el que las terapias sistémicas disponibles son escasas y de resultados pocos satisfactorios. En este sentido, es muy importante contar con marcadores y criterios de evaluación de la respuesta tumoral que permitan predecir o detectar precozmente la respuesta del cáncer a tratamientos sistémicos con el fin de evitar el precio que en coste económico y deterioro de la calidad de vida supone tratar a pacientes que no obtienen beneficio del tratamiento. Y

para que esta investigación se desarrolle con éxito, es importante potenciar el uso de los modelos preclínicos que posibiliten una adecuada investigación traslacional en el ámbito del ensayo de nuevos fármacos y en el estudio de sus mecanismos de acción.

Subprogramas Coordinados

En base a los objetivos generales expuestos en el apartado anterior, el programa se organiza en 5 subprogramas que fomentan las sinergias entre los grupos y la colaboración común con grupos nacionales e internacionales. Es de destacar que todos los grupos de este programa son referentes nacionales e internacionales en el área, y tienen establecidas múltiples colaboraciones con grupos dentro y fuera del CIBERehd.

1. *Estrategias de prevención del cáncer colorrectal.*
2. *Mejora de los procesos y procedimientos diagnósticos en oncología hepato-bilio-pancreática.*
3. *Carcinogénesis hepática y digestiva e identificación de nuevas dianas terapéuticas.*
4. *Desarrollo clínico de nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas.*
5. *Elaboración, mejora y validación de herramientas de predicción pronóstica y de respuesta terapéutica.*

1. Estrategias de prevención del cáncer colorrectal.

En este subprograma participan los grupos 2 y 3. Los objetivos fundamentales se centran en proporcionar bases sólidas para optimizar la prevención del CCR basándose en la adecuada clasificación de pacientes según el riesgo de desarrollo de la enfermedad y el establecimiento de estrategias de cribado óptimas para cada grupo de pacientes; así como en desarrollar nuevas herramientas de cribado (biomarcadores, técnicas endoscópicas de alta calidad, etc).

Estos objetivos se abordan en los siguientes proyectos:

1.1 Desarrollo de biomarcadores de metilación en suero para la detección precoz de neoplasia colorrectal.

La detección precoz del CCR y sus lesiones precursoras (adenoma avanzado, Ad-A) es la mejor estrategia para mejorar la supervivencia. Sin embargo, las modalidades disponibles para su detección no son prácticas debido a su invasividad (colonoscopia) o la precisión diagnóstica (sangre oculta en heces).

Descripción: Se pretende realizar un análisis global del metiloma mediante secuenciación de nueva generación en tejido y suero de pacientes con CCR, adenomas avanzados e individuos sin patología colónica, descubrir de esta manera biomarcadores de metilación candidatos en suero que distingan pacientes con neoplasia colorrectal (CCR y adenomas avanzados) de individuos sanos, y validarlos mediante ensayos de PCR cuantitativa; y validar clínicamente de los biomarcadores de metilación en una población independiente de individuos asintomáticos de riesgo medio de CCR.

Objetivo: Descubrir y validar biomarcadores de metilación del ADN en suero usando tecnología de secuenciación de nueva generación.

Investigador principal y grupos colaboradores: Francesc Balaguer (grupo 3). Baylor Research Institute, EEUU (Ajay Goel), Grupo de Oncología de la Asociación Española de Gastroenterología.

Hitos:

H1: Finalización de la recogida de muestras (Año 2017).

H2: Análisis y publicación de los resultados (Año 2018).

1.2. Desarrollo y validación de biomarcadores de diagnóstico precoz de CCR en población de riesgo medio y alto de CCR.

La progresión de la CCR es un proceso complejo y multifactorial que implica la interacción entre los diversos eventos genéticos y epigenéticos. La mejor comprensión de estos fenómenos en la última década ha permitido el desarrollo de marcadores moleculares con potencial utilidad clínica (biomarcador). Hasta la fecha, los avances

más significativos se han producido en el estudio de biomarcadores en heces y en sangre, basados en las alteraciones genéticas (mutaciones somáticas en el ADN) y epigenéticas de los tumores (metilación aberrante del ADN, alteración del patrón de expresión de miRNAs). Sin embargo, en esencia, todas las neoplasias colorrectales son diferentes y presenta heterogeneidad molecular, lo que complica las estrategias de detección. Ésta es una consideración crítica en el desarrollo de biomarcadores de CCR, porque ningún biomarcador disponible en la actualidad es capaz de detectar todos los CCR con fiabilidad.

Descripción: Se obtendrán prospectivamente muestras de sangre, heces y tejidos de individuos de riesgo medio e individuos con antecedentes familiares de CCR (CCR familiar) bien caracterizados, incluyendo pacientes con lesiones precursoras (en especial, adenoma avanzado), para la identificación de nuevos biomarcadores no invasivos con una aproximación que incluya diferentes tipos de moléculas (ADN, metilación, miRNAs, proteína).

Objetivo: Desarrollar biomarcadores no invasivos para la detección precoz de neoplasia colorrectal avanzada (adenoma avanzado y CCR) en individuos de riesgo medio y alto de CCR.

Investigador principal y grupos colaboradores: Antoni Castells (Grupo 3). Grupo 2, otros grupos CIBEREHD (Javier Pérez-Gisbert, Ángel Lanas) y Grupo de Oncología de la Asociación Española de Gastroenterología (Proyecto EPICOLON III)

Hitos:

H1: Reclutamiento de pacientes (Año 2017).

H2: Reclutamiento de pacientes (Año 2018).

H3: Análisis y publicación de resultados de los estudios anidados (Año 2019).

H4: Análisis y publicación de resultados de los estudios anidados (Año 2020).

1.3. Predisposición genética al CCR

En los últimos años, distintos intentos han sido realizados para identificar nuevos factores genéticos de predisposición al CCR, con mayor o menor éxito. Estudios de ligamiento genético en CCR familiar identificaron las regiones 9q22 y 3q22 como de

interés, pero la búsqueda de genes en ellas no encontró ningún candidato definitivo. Por otro lado, los estudios de asociación caso-control del genoma completo han alcanzado un mayor éxito al lograr descubrir hasta 50 variantes genéticas comunes de baja penetrancia implicadas en susceptibilidad al CCR. Recientemente hemos sido testigos de un nuevo enfoque en la búsqueda de genes implicados en enfermedades con la aparición de las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS). Mediante esta aproximación se han descubierto mutaciones germinales en los genes POLE y POLD1 que causan CCR hereditario. Un estudio, liderado por uno de los subgrupos de este proyecto, permitió la identificación de 6 genes como nuevos candidatos potenciales en la predisposición genética a esta neoplasia. Otros estudios muy recientes también han identificado a nuevos genes implicados en predisposición germinal a esta enfermedad como RPS20, SEMA4A, NTHL1, FAN1 y BLM.

Descripción: Se pretende obtener establecer la relevancia clínica de las variantes genéticas de susceptibilidad al CCR identificadas en los estudios GWAS para la estratificación del riesgo de desarrollar CCR y Ad-A; identificar nuevos genes implicados en CCR familiar y síndrome de poliposis serrada mediante secuenciación completa del exoma; evaluar la utilidad de la secuenciación masiva de un panel de genes seleccionados para el diagnóstico molecular del CCR hereditario; y hacer mapeo de precisión y estudios de funcionalidad in vitro para discernir los efectos de las variantes genéticas de susceptibilidad encontradas en los estudios GWAS y los nuevos genes identificados mediante secuenciación completa del exoma.

Objetivo: Caracterizar de los factores genéticos germinales implicados en la predisposición al CCR, adenoma avanzado y síndrome de poliposis serrada.

Investigador principal y grupos colaboradores: Sergi Castellví-Bel (grupo 3). Grupo 2, otros grupos CIBEREHD (Juanjo Lozano, Ana M^a Aransay) y grupo de investigadores del EuCOLONGENE/COGENT consortium y GECCO consortium.

Hitos:

H1: Identificación de nuevas variantes genéticas comunes, de baja penetrancia implicadas en la predisposición germinal a CCR y Ad-A (Año 2017).

H2: Determinación de las mutaciones implicadas en formas hereditarias de CCR mediante la secuenciación masiva de un panel de genes (Año 2018).

H3: Identificación de nuevos genes para las formas hereditarias de CCR y síndrome de poliposis serrada (Año 2019).

H4: Caracterización del efecto funcional de las variantes y genes identificados implicados en predisposición germinal a CCR y Ad-A, así como en el síndrome de poliposis serrada (Año 2020).

1.4. Comparación del test de sangre oculta en heces y la colonoscopia en el cribado del CCR familiar: análisis de la participación, eficacia diagnóstica y coste-efectividad.

La colonoscopia es el procedimiento más extensamente utilizado para el cribado del CCR en la población de riesgo familiar pero no existen ensayos clínicos comparando la eficacia de colonoscopia con otras estrategias de cribado. La hipótesis del presente estudio es que el cribado mediante SOHi anual, por su carácter no invasivo, puede mejorar substancialmente la participación al cribado del CCR en la población de riesgo familiar de alto riesgo (individuos con caso índice <60 años, con >2FPG con CCR o con al menos un hermano afecto, independientemente de la edad al diagnóstico), con eficacia diagnóstica similar.

Descripción: Se pretende realizar un estudio para comparar la participación, la eficacia diagnóstica y coste-efectividad del cribado mediante SOHi anual frente el cribado con colonoscopia en FPG con alto riesgo de presentar la enfermedad.

Objetivo: Evaluar la participación al cribado con el test de SOHi en FPG con alto riesgo de padecer CCR, comparar la eficacia para la detección de neoplasia colorrectal avanzada y de pólipos serrados mediante análisis con SOHi anual y colonoscopia en caso de un test positivo, frente a la colonoscopia directa, y determinar si el cribado mediante SOHi anual es más coste-efectivo.

Investigador principal y grupos colaboradores: Luis Bujanda (Grupo 2). Grupo 3, otros grupos CIBEREHD y otros hospitales españoles.

Hitos:

H1: Inicio de la 1ª ronda de cribado con SOHi y colonoscopia (Año 2017).

H2: Inicio de la 2ª ronda de cribado con SOHi y colonoscopia (Año 2018).

H3: Análisis de coste-efectividad y resultados de adherencia (Año 2019).

H4: Análisis de coste-efectividad y resultados de adherencia (Año 2020).

1.5. The European Polyp Surveillance trial (EPoS)

Las recomendaciones de seguimiento de los pólipos del colon se basan en baja calidad de la evidencia científica debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados definidos con este objetivo.

Descripción: Se compararán los parámetros de éxito y morbilidad de la colonoscopia para seguimiento de los adenomas de bajo, moderado y alto riesgo con dos periodos de evaluación: 3 y 5 años.

Objetivo: Determinar cuál es el mejor intervalo de seguimiento de los adenomas de bajo, moderado y alto riesgo teniendo como punto final de cada intervalo la incidencia de CCR (CCR)

Investigador principal y grupos colaboradores: Luis Bujanda (Grupo 2). Grupo 3 y The European Polyp Surveillance trial group.

Hitos:

H1: Realización de colonoscopias (Año 2017).

H2: Realización de colonoscopias (Año 2018).

H3: Realización de colonoscopias (Año 2019).

H4: Realización de colonoscopias (Año 2020).

1.6. Estudio prospectivo, controlado y aleatorizado de cribado del CCR en población de riesgo medio: detección de sangre oculta en heces mediante prueba inmunológica cada 2 años vs. colonoscopia.

En la actualidad, existen diversas estrategias aceptadas para el cribado del CCR en población de riesgo medio (hombres y mujeres mayores de 50 años, sin antecedentes personales ni familiares de esta enfermedad). Sin embargo, se desconoce cuál de

ellas es más efectiva y eficiente debido a que no existen estudios que las comparen directamente.

Descripción: Se trata de un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado en el que se analiza el resultado de cribado del CCR en población de riesgo medio (individuos mayores de 50 años sin factores de riesgo adicionales) utilizando una de dos estrategias de cribaje: detección de sangre oculta en heces mediante prueba inmunológica cada 2 años o colonoscopia cada 10 años.

Objetivo: Comparar la eficacia de la detección de sangre oculta en heces mediante prueba inmunológica bienal con la colonoscopia cada 10 años en población de riesgo medio en relación a la mortalidad por CCR a 10 años.

Investigador principal y grupos colaboradores: Antoni Castells (Grupo 3). Grupo 2, otros grupos CIBERehd (Javier Pérez-Gisbert, Ángel Lanás) y Grupo de Oncología de la Asociación Española de Gastroenterología (estudio ColonPrev).

Hitos:

H1: Reclutamiento de pacientes (Año 2017).

H2: Reclutamiento de pacientes (Año 2018).

H3: Reclutamiento de pacientes y comienzo del análisis de mortalidad (Año 2019).

H4: Reclutamiento de pacientes y análisis de mortalidad (Año 2020).

1.7. Utilidad de la colonoscopia asistida con ENDOCUFF-VISION® en la vigilancia de los pacientes con síndrome de la poliposis serrada

El síndrome de poliposis serrada (SPS) es una entidad de alto riesgo para el desarrollo de CCR. Además, las lesiones serradas son difíciles de detectar y, probablemente, pueden pasar desapercibidas más fácilmente que los adenomas. ENDOCUFF-VISION® (Arc Medical Design Ltd., Leeds, England) es un dispositivo que se aplica al extremo distal del endoscopio con el fin de aplanar las haustras y, así, favorecer la detección de lesiones colorrectales. Estudios piloto recientes en población de riesgo medio sugieren que esta estrategia incrementa la tasa de detección de adenomas y el número de adenomas detectados en comparación con la colonoscopia convencional.

Descripción: Se trata de un estudio unicéntrico y prospectivo en el que pacientes con síndrome de la poliposis serrada serán aleatorizados a realizar la colonoscopia estándar o asistida con este sistema, valorándose la tasa de detección de adenomas y el número de adenomas detectados.

Objetivo: Evaluar la utilidad de colonoscopia asistida con ENDOCUFF-VISION® en la vigilancia de los pacientes con, en relación con la detección de lesiones serradas relevantes y adenomas.

Investigador principal: Maria Pellisé (Grupo 3)

Hitos:

H1: Reclutamiento de pacientes (Año 2017).

H2: Análisis y publicación de los resultados (Año 2018).

1.8. Utilidad de la colonoscopia de magnificación en la vigilancia del síndrome de Lynch (ENDO-Lynch Study)

Se ha sugerido que los adenomas en los pacientes con síndrome de Lynch presentan una progresión acelerada a CCR. Este hecho ha comportado que el intervalo recomendado entre exploraciones en este contexto sea de 1 ó 2 años. Además, a pesar de la escasa evidencia existente, se recomienda el uso de la tecnología de alta definición y la cromoendoscopia con índigo-carmín en la vigilancia de estos pacientes.

Descripción: Se trata de un estudio prospectivo y multicéntrico en el que pacientes con síndrome de Lynch serán aleatorizados a realizar la colonoscopia convencional o de alta definición, valorándose la tasa de detección de adenomas y CCR.

Objetivo: Comparar la efectividad de la cromoendoscopia asociada a colonoscopia de magnificación y la colonoscopia de magnificación con luz blanca para la detección de adenomas en pacientes con síndrome de Lynch en un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado.

Investigador principal y grupos colaboradores: Maria Pellisé (Grupo 3). Grupo EndoCAR de la Asociación Española de Gastroenterología.

Hitos:

H1: Reclutamiento de pacientes (Año 2017).

H2: Reclutamiento de pacientes (Año 2018).

H3: Reclutamiento de pacientes (Año 2019).

H4: Análisis y publicación de los resultados (Año 2020).

1.9. Sistemas inteligentes in vivo de apoyo al diagnóstico e intervención endoscópicas.

El uso de sistemas inteligentes como la visión por computador puede predecir el patrón histológico de los pólipos de colon y ayudar a la toma de decisiones clínicas durante la realización de procedimientos endoscópicos.

Descripción: En una primera fase se pretende identificar de forma automática los patrones mucosos característicos de los diferentes tipos histológicos de pólipos y, posteriormente, valorar la eficacia de la visión por computador para diferenciar pólipos adenomatosos de hiperplásicos y la invasión de la submucosa.

Objetivo: Predecir el patrón histológico de los pólipos de colon de forma automática.

Investigador principal y grupos colaboradores: Glòria Fernández-Esparrach (Grupo 3) y Centro de Visión por Computador, Universitat Autònoma de Barcelona.

Hitos:

H1: Validación clínica de la técnica (Año 2017).

H2: Validación clínica y publicación de resultados (Año 2018).

1.10. Utilidad de la navegación endoscópica para la localización de los pólipos de colon.

Una de las limitaciones de la colonoscopia es la correcta localización de las lesiones que se originan en su interior generando imprecisiones a la hora de planificar la correcta estrategia quirúrgica o el seguimiento de los pacientes.

Descripción: Se pretende desarrollar un nuevo software que mejore las prestaciones del software previo para la navegación endoscópica, correlacionar la posición de los pólipos de colon visibles en la colonoTC con la posición en la colonoscopia, y evaluar la eficacia de la colonoscopia guiada por navegación electromagnética para identificar las lesiones neoplásicas de colon descritas en la colonoTC .

Objetivo: Desarrollar un software que permita la navegación electromagnética del colonoscopia y permita localizar correctamente la posición de los pólipos.

Investigador principal y grupos colaboradores: Glòria Fernández-Esparrach. Departamento de Tecnologías de la Información y Comunicación, Universitat Pompeu Fabra

Hitos:

H1: Fase pre-clínica de desarrollo del software y evaluación de la precisión (Año 2017).

H2: Fase de evaluación clínica (Año 2018).

1.11. Utilidad de los miRNAs en el diagnóstico y manejo de la neoplasia colorrectal asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución

No se dispone de marcadores adecuados para el diagnóstico precoz de CCR y, en especial, en situaciones pre-malignas como las asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal.

Descripción: Se pretende obtener muestras de sangre y tejidos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que hayan desarrollado CCR y que no lo hayan desarrollado y analizar en ellos la presencia de miRNA y su asociación con el desarrollo de CCR.

Objetivo: Estudiar el rendimiento de los miRNA a nivel tisular para diferenciar tejido normal-inflamación-neoplasia y para diferenciar neoplasia asociada a enfermedad inflamatoria intestinal de adenoma esporádico. Estudiar el rendimiento de miRNA en plasma como biomarcadores de susceptibilidad a neoplasia.

Investigador principal y grupos colaboradores: Maria Pellisé (Grupo 3). Grupo 2 y otros hospitales españoles.

Hitos:

H1: Análisis de validación en tejido y análisis en plasma (Año 2017).

H2: Publicación de resultados (Año 2018)

1.12. Estudio prospectivo multicéntrico sobre la concordancia inter e intraobservador en el diagnóstico histológico de la neoplasia asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución

Descripción: Se trata de un estudio multicéntrico español en el que se van a analizar biopsias con diagnóstico de CCR en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución, de forma que dos patólogos emita de forma ciega y repetida el diagnóstico sobre la misma preparación histológica, con el fin de identificar la concordancia intraobservador e interobservador

Objetivo: Establecer la concordancia interobservador e intraobservador en el diagnóstico de biopsias de seguimiento de enfermedad inflamatoria intestinal en nuestro medio.

Investigador principal y grupos colaboradores: Maria Pellisé (Grupo 3). Otros hospitales españoles.

Hitos:

H1: Recogida de datos, análisis y publicación de los resultados (Año 2017).

1.13. Prevalencia de tumores extracolónicos en pacientes con síndrome de Lynch y Lynch-like en población española.

El síndrome de Lynch es la forma más frecuente de CCR hereditario. La prevalencia e incidencia de neoplasias extracolónicas en este síndrome permanece poco estudiada. El síndrome de Lynch-like se define como la sospecha de síndrome de Lynch en pacientes con estudio germinal negativo. Este proyecto pretende caracterizar tanto clínica como molecularmente a los pacientes con síndrome de Lynch y Lynch-like y tumores extracolónicos; así como establecer la prevalencia de estas neoplasias en nuestro medio. Todo ello con el fin último de establecer herramientas diagnósticas,

terapéuticas, preventivas y de seguimiento en este subgrupo de pacientes y sus familiares.

Descripción: Se pretende en un estudio multicéntrico nacional obtener información sobre la prevalencia e incidencia de los diferentes tumores extracolónicos en individuos con síndrome de Lynch y síndrome de Lynch-like, caracterizar clínicamente a los pacientes y sus tumores extracolónicos, e identificar los factores de riesgo asociados.

Objetivo: Caracterización de los tumores extracolónicos de los pacientes con síndrome de Lynch y síndrome de Lynch-like, y describir su incidencia, características clínico-patológicas y riesgo de aparición, de cara a establecer estrategias preventivas adecuadas en nuestro medio.

Investigador principal y grupos colaboradores: Francesc Balaguer y Leticia Moreira (grupo 3). Grupo de Oncología de la Asociación Española de Gastroenterología.

Hitos:

H1: Reclutamiento de pacientes (Año 2017).

H2: Finalización del reclutamiento y análisis de los resultados (Año 2018).

1.14. Manejo de la hemorragia postpolipectomía

La hemorragia postpolipectomía es la complicación más frecuente de la colonoscopia y el manejo clínico de estos pacientes no está bien establecido.

Descripción: Se pretende realizar un estudio retrospectivo para analizar la incidencia y manejo clínico y confirmar los resultados en un estudio prospectivo.

Objetivo: Describir el rendimiento de las exploraciones (colonoscopias, angioTC y arterio) en el manejo de la hemorragia postpolipectomía. Optimizar el algoritmo de manejo de estos pacientes. Evaluar estrategias de prevención.

Investigador principal: Maria Pellisé (Grupo 3)

Hitos:

H1: Fase de inclusión de pacientes en estudio retrospectivo (Año 2017).

H2: Fase de inclusión de pacientes en estudio prospectivo (Año 2018).

H3: Análisis y publicación de resultados (Año 2019).

2. Mejora de los procesos y procedimientos diagnósticos en oncología hepato-bilio-pancreática.

En este subprograma participan los grupos 1, 3 y 5. Los objetivos fundamentales pretenden descubrir y desarrollar nuevas técnicas diagnósticas en oncología HPB, incrementar la capacidad discriminativa de los procedimientos diagnósticos actuales, y definir endpoints relevantes que ayuden a tomar decisiones clínicas y a extraer la información importante de los ensayos clínicos. Estos objetivos se abordan en los siguientes proyectos.

2.1. Evaluación del contraste órganoespecífico en el diagnóstico de las lesiones focales < 2 cm en el paciente cirrótico.

El cribaje del HCC se basa en la detección de lesiones precoces por medio de ecografía. Se ha descrito que la ecografía con contraste es un método útil para detectar la hipervascularización de los HCC pequeños. Sin embargo, una parte de los CC presentan también captación de contraste ecográfico.

Descripción: Se trata de un estudio unicéntrico y prospectivo en el que participan pacientes cirróticos en programa de cribado que se someten a estudio mediante resonancia magnética con contraste hepatoespecífico.

Objetivo: Definir la capacidad de la ecografía con contraste para el diagnóstico de CC en pacientes cirróticos sometidos a programas de cribaje de lesiones tumorales.

Investigador principal: Jordi Bruix (Grupo 1).

Hitos:

H1: Fin del reclutamiento y ejecución de estudios (Año 2017).

H2: Análisis de los datos y publicación de los resultados (Año 2018).

2.2. Utilidad de PET y ecoendoscopia en el estadiaje y tratamiento de pacientes con Colangiocarcinoma Intrahepático (ICC).

Los procedimientos de imagen (ecografía, CT y resonancia magnética) habitualmente utilizados para la estadiaje del ICC poseen una sensibilidad y especificidad limitadas para la afectación intrahepática y poco evaluadas para la afectación extrahepática. La PET y la ecoendoscopia forman parte de los métodos de estadificación de otros tumores como el pulmón o el CCR por su capacidad para la detección de metástasis distantes, especialmente en los ganglios linfáticos locorregionales.

Descripción: Se pretende evaluar en una serie prospectiva de pacientes la frecuencia y trascendencia terapéutica de los cambios en el estadiaje del ICC mediante PET-FDG y ecoendoscopia.

Objetivo: Averiguar el rendimiento de la PET-FDG y la ecoendoscopia en lograr un estadiaje correcto en pacientes con ICC.

Investigador principal: Jordi Bruix (Grupo 1).

Hitos:

H1: Análisis de datos (Año 2017).

H2: Publicación de resultados (Año 2018).

2.3. Valoración de sistema LIRADS para el diagnóstico de tumores hepáticos en pacientes con cirrosis.

El sistema Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) fue creado para estandarizar la recogida de información y datos de TC y RM para el HCC. Este método de categorización de los hallazgos para pacientes con cirrosis u otros factores de riesgo para el desarrollo de HCC pretende aplicar una terminología coherente, reducir la variabilidad de imágenes interpretación y errores, mejorar la comunicación entre médicos, y facilitar el control de calidad y la investigación.

Descripción: Se pretende clasificar las características de los nódulos detectados en procedimientos de cribado de HCC y establecer correlaciones con la naturaleza de los mismos establecida en base al diagnóstico histológico y el comportamiento evolutivo.

Objetivo: Validar el sistema LI-RADS para la clasificación de los nódulos hallados en población de riesgo sometida a cribado de HCC.

Investigador principal: Jordi Bruix (Grupo 1).

Hitos:

H1: Análisis y publicación de resultados (Año 2017).

2.4. Criterios diagnósticos de recidiva tumoral en pacientes con HCC tratados mediante ablación, resección o quimioembolización.

Objetivo: Se pretende identificar las características de las pruebas de imagen que permitirían obtener el diagnóstico no invasivo (sin confirmación histológica) de recidiva tumoral tras respuesta completa a tratamiento de intención radical.

Investigador principal: Jordi Bruix (Grupo 1).

Hitos:

H1: Inclusión de pacientes (Año 2017).

H2: Inclusión de pacientes (Año 2018).

H3: Inclusión de pacientes (Año 2019).

H4: Análisis y publicación de resultados (Año 2020).

2.5. Determinantes del acúmulo intratumoral de nuevos trazadores para el diagnóstico por imagen del hepatocarcinoma.

El diagnóstico por imagen se basa en el uso de trazadores cuyo acúmulo intratumoral vendrá condicionado por el balance entre los sistemas de transporte que permiten su internalización y aquellos que bien en forma intacta o ya metabolizada los expulsan.

Descripción: La expresión de los transportadores candidatos a transportar el trazador de interés será analizada en muestras apareadas de hepatocarcinoma y tejido no tumoral circundante. Si fuera necesario, se realizarán pruebas de interacción trazador/transportador para corroborar la correcta identificación del mejor candidato. Se realizarán estudios clínicos en los que se corroborará la idoneidad del diagnóstico por imagen con la expresión del transportador diana identificado.

Objetivo: Identificar proteínas concretas cuya variabilidad de expresión en tumores permitan explicar heterogeneidad en su eventual uso diagnóstico en radiología.

Investigador principal y grupos colaboradores: Marçal Pastor (Grupo 5). Grupo 1.

Hitos:

H1: Análisis de expresión de las proteínas determinantes del acúmulo intratumoral de marcadores y correlación con el diagnóstico clínico por imagen (Año 2017).

H2: Análisis y publicación de los resultados (Año 2018).

2.6. Determinación de biomarcadores en material obtenido por ultrasonografía endoscópica-punción con aguja histológica de adenocarcinomas pancreáticos.

Recientemente se han identificado diferentes subtipos de cáncer de páncreas con diferente sensibilidad al tratamiento quimioterápico. Estos subtipos se caracterizan por tener diferentes biomarcadores, incluyendo el fenotipo inmunológico.

Descripción: Se pretende evaluar el inmunofenotipo de adenocarcinomas pancreáticos en muestras de biopsia obtenidas por USE-PAH y correlacionarlo con el obtenido del estudio de la pieza quirúrgica, así como estudiar la relación de este inmunofenotipo con la eficacia del tratamiento con quimioterapia neoa

Objetivo: Evaluar si es posible fenotipar inmunológicamente el carcinoma de páncreas mediante muestra obtenida por ultrasonografía endoscópica-punción con aguja histológica (USE-PAH) y si este dato permite pronosticar la eficacia del tratamiento.

Investigador principal: Àngels Ginès (Grupo 3)

Hitos:

H1: Realización de técnica de inmunohistoquímica en las muestras, análisis de los datos y publicación de resultados (Año 2017).

2.7. Análisis mutacional de GNAS y KRAS en biopsia líquida pancreática en el diagnóstico diferencial de pancreatitis crónica y neoplasia mucinosa papilar intraductal

Los cambios morfológicos demostrados por técnicas radiológicas o por USE (atrofia parenquimatosa, dilatación de conductos, presencia de calcificaciones y zonas quísticas) pueden ser comunes tanto a la pancreatitis crónica como a la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI). Por otra parte se sabe que GNAS y KRAS en el líquido intraquístico obtenido por aguja fina-guiada por ultrasonografía endoscópica (USE-PAAF) tienen una alta sensibilidad para el diagnóstico de lesiones mucinosas. El valor añadido de GNAS sobre es su elevada especificidad para el diagnóstico de lesiones mucinosas. No existe evidencia sobre la existencia de las mutaciones de GNAS en la pancreatitis crónica.

Objetivo: Analizar la capacidad del análisis mutacional de KRAS y GNAS en muestras de líquido intraquístico o del interior del conducto de Wirsung obtenidas por punción guiada por ultrasonografía endoscópica para predecir la existencia de NMPI en pacientes con pancreatitis crónica.

Investigadores principales: Àngels Ginès y Eva C. Vaquero (Grupo 3).

Hitos:

H1: Reclutamiento de pacientes y obtención de las muestras (Año 2017).

H2: Análisis de los datos y publicación de resultados (Año 2018).

2.8. Utilidad y seguridad de la punción del conducto de Wirsung guiada por ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico de la neoplasia mucinosa papilar intraductal de conducto principal

La utilidad de la punción del conducto de Wirsung con USE-PAAF para el diagnóstico de NMPI se ha reportado en forma de casos aislados o case-series. No existe información sobre su rentabilidad y seguridad en series largas de pacientes.

Descripción: Se trata de un estudio unicéntrico en el que se obtendrán muestras por punción directa ecoendoscópica del conducto de Wirsung para diagnóstico de NMPI de conducto principal y se estudiara el rendimiento diagnóstico y la incidencia de complicaciones de la técnica.

Objetivo: Investigar la rentabilidad diagnóstica y la incidencia de complicaciones de la USE-PAAF en la NMPI del conducto principal.

Investigador principal: Àngels Ginès (Grupo 3).

Hitos:

H1: Reclutamiento de pacientes y obtención de las muestras (Año 2017).

H2: Análisis de los datos y publicación de resultados (Año 2018).

2.9. Biomarcadores para la detección precoz del cáncer pancreático.

El cáncer de páncreas, si bien es el décimo tumor en frecuencia en los países industrializados (constituye el 2%-3% de todos los tumores sólidos), representa la cuarta causa de muerte por cáncer. Esto se debe a que, en las últimas décadas, no ha habido grandes avances en la detección temprana ni en el tratamiento.

Descripción: Se pretende obtener muestras de sangre y tejidos de pacientes con cáncer de páncreas y analizar en ellos la presencia de miRNA.

Objetivo: Desarrollar nuevas herramientas no invasivas de diagnóstico de cáncer de páncreas y las lesiones precursoras basadas en la detección de miRNA que permitan detectarlo en estadios muy tempranos que sean potencialmente curables.

Investigador principal: Meritxell Gironella (Grupo 3)

Hitos:

H1: Búsqueda de la huella diferencial de expresión de miRNAs entre cáncer de páncreas y otras lesiones pre-malignas, incluyendo su validación analítica (Año 2017).

H2: Validación clínica del test no invasivo basado en determinación de miRNAs plasmáticos para la detección precoz de cáncer de páncreas y otras lesiones premalignas (Año 2018).

H3: Caracterización funcional de los miRNAs seleccionados y su implicación en el desarrollo la progresión de esta neoplasia (Año 2019).

2.10. Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego sobre el uso de antibiótico profiláctico en la punción por ultrasonografía endoscópica de lesiones quísticas del páncreas

La administración de tratamiento antibiótico profiláctico en la punciones por ultrasonografía endoscópica de las lesiones quísticas del páncreas se hace de forma empírica. Un estudio retrospectivo demostró que no existía diferencia entre la proporción de infecciones entre los pacientes en relación a si habían recibido o no profilaxis antibiótica.

Descripción: Se trata de un estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado que va a comparar dos grupos de pacientes sometidos a punción por ultrasonografía endoscópica de lesiones quísticas del páncreas que recibirán antibioterapia profiláctica o placebo.

Objetivo: Estudiar si la antibioterapia profiláctica disminuye la incidencia de infección tras la punción por ultrasonografía endoscópica de lesiones quísticas del páncreas.

Investigador principal y grupos colaboradores: Àngels Ginès (Grupo 3). Hospital de Sant Pau (Carles Guarnier), Hospital de Bellvitge (Joan Gornals), Hospital Joan XXII (Albert Pardo)

Hitos:

H1: Reclutamiento de pacientes (Año 2017).

H2: Análisis estadístico y publicación de los resultados (Año 2018).

2.11. Análisis del defecto de campo mediado por metilación aberrante del ADN en el síndrome de poliposis serrada

El síndrome de poliposis serrada (SPS) es una forma de alto riesgo de CCR. Se ha sugerido que la metilación aberrante del ADN en la mucosa normal de estos pacientes podría actuar como defecto de campo, sin embargo, este aspecto no se ha analizado en profundidad.

Descripción: En muestras de pacientes con SPS e individuos sanos se pretende

- Analizar el perfil de metilación del ADN en la mucosa normal de pacientes con SPS y su asociación con el desarrollo previo de CCR
- Comparar el perfil de metilación del ADN en mucosa normal en diferentes segmentos del colon en pacientes con SPS, y su asociación con el desarrollo previo de CCR
- Analizar la relación de la metilación del ADN con factores como el consumo de tabaco y la obesidad en pacientes con SPS, y su asociación con el desarrollo previo de CCR
- Identificar potenciales biomarcadores de riesgo de CCR. y valorarlos en una población independiente de pacientes con SPS

Objetivo: Describir el fenómeno de hipermetilación del ADN en mucosa normal de pacientes con SPS, y analizar su asociación con el desarrollo de CCR.

Investigador principal y grupos colaboradores: Francesc Balaguer (Grupo 3). Grupo de Oncología de la Asociación Española de Gastroenterología.

Hitos:

H1: Reclutamiento de pacientes (Año 2017).

H2: Análisis de los resultados (Año 2018).

H3: Publicación de los resultados (Año 2019).

3. Carcinogénesis hepática y digestiva e identificación de nuevas dianas terapéuticas.

En este subprograma participan todos los grupos del programa. Los objetivos fundamentales de este subprograma se centran en ampliar el conocimiento de los

mecanismos de carcinogénesis en las neoplasias hepato-bilio-pancreáticas y del tubo digestivo, con un afán traslacional que orienta la investigación hacia la generación de nuevas dianas terapéuticas basadas en la identificación y caracterización funcional de las alteraciones genéticas y epigenéticas propias de cada tumor. Estos objetivos se abordan en los siguientes proyectos.

3.1. Estudio molecular del HCC. Identificación de marcadores de pronóstico y respuesta al tratamiento, e identificación de dianas terapéuticas

Descripción: Este es un muy vasto proyecto de investigación integral de caracterización molecular del HCC que pretende, entre otras cosas, utilizando la tecnología más avanzada disponible:

- Caracterizar perfiles de expresión génica e identificar miRNA, patrones de metilación y activación de vías de señalización en el CHC.
- Diseñar firmas genéticas con capacidad predictiva de pronóstico post-tratamiento quirúrgico, identificación de invasión vascular, o respuesta a Sorafenib entre otras
- Identificar y validar experimentalmente nuevos oncogenes y dianas terapéuticas.
- Caracterizar molecularmente el carcinoma fibrolamelar.

Objetivo: Identificación de marcadores de pronóstico y respuesta al tratamiento, e identificación de dianas terapéuticas en pacientes con HCC.

Investigador principal y grupos colaboradores: Josep María Llovet (Grupo 1). Mount Sinai School of Medicine, EEUU y diversos consorcios internacionales.

Hitos:

H1: Se trata de una serie de estudios continuados analizando diversas firmas moleculares y nuevas tecnologías en un consorcio internacional (Año 2017).

H2: Actividad continuada (Año 2018).

H3: Actividad continuada (Año 2019).

H4: Actividad continuada (Año 2020).

3.2. Caracterización de la expresión y las funciones del factor de splicing SLU7: implicaciones terapéuticas en la hepatocarcinogénesis

La hepatocarcinogénesis está asociada a una progresiva des-diferenciación de los hepatocitos con la pérdida de expresión de genes característicos del hígado adulto y la inducción de genes característicos del hígado fetal. Además, moléculas como el factor de crecimiento anfirregulina (AR), ausente en el hígado sano, se induce rápidamente tras el daño para proteger a los hepatocitos e inducir su regeneración y la inducción sostenida de AR puede participar en el desarrollo de HCC. Caracterizando el papel de la AR en la hepatocarcinogénesis hemos demostrado que inhibe la expresión del factor de splicing SLU7, de forma que en paralelo con la inducción de la AR, en los hígados de los pacientes con cirrosis y HCC se observa una significativa reducción de la expresión de SLU7.

Descripción: El proyecto intentará caracterizar las funciones de SLU7 en células normales, estudiando el fenotipo del ratón LacZ/SLU7 haploinsuficiente para SLU7, y su respuesta a dietas, daño hepático agudo y crónico y hepatocarcinogénesis; e identificar los mecanismos implicados en la regulación diferencial mediada por SLU7 de genes característicos del hepatocito adulto y fetal. Se pretende también caracterizar las funciones de SLU7 en células transformadas, estudiando su papel en la progresión de la mitosis de las células transformadas, en la regulación de la respuesta NMD y en células de linfoma con y sin amplificación del cluster miR-17-92. Y estudiar los mecanismos implicados en la regulación de la expresión de SLU7 utilizando el ratón reportero LacZ/SLU7, incluyendo el papel de la histona metiltransferasa G9a. Por último, se busca desarrollar nuevas estrategias terapéuticas basadas en la restauración de la expresión de SLU7 en el hígado enfermo encaminadas a recuperar la función hepática y a frenar la progresión de la enfermedad hepática crónica o el asentamiento de metástasis, con dos plataformas paralelas: virus adenoasociados desarrollados en nuestro grupo y el mRNA de SLU7 ingeniarizado y vehiculizado con la tecnología de la empresa Moderna Therapeutics.

Objetivo: Caracterizar las funciones y la regulación de la expresión de SLU7 en células normales y en células transformadas. Desarrollar nuevas estrategias terapéuticas basadas en la restauración de la expresión de SLU7 en el hígado enfermo encaminadas a recuperar la función hepática y a frenar la progresión de la enfermedad hepática crónica o el asentamiento de metástasis.

Investigador principal y grupos colaboradores: Carmen Berasain (Grupo 6). Grupo 8 y Grupo CIBEREHD (María Luz Martínez-Chantar).

Hitos:

H1: Caracterización de la respuesta del ratón LacZ/SLU7 a dietas, al daño hepático agudo, al daño hepático crónico y al proceso de hepatocarcinogénesis. Caracterización del papel de SLU7 en la progresión de la mitosis de las células transformadas. Caracterización del papel de SLU7 en la regulación de la respuesta NMD (non-sense mediated decay) (Año 2017).

H2: Caracterización del papel de SLU7 en células de linfoma con y sin amplificación del cluster miR-17-92. Estudio de la regulación de la expresión de SLU7 por mecanismos epigenéticos: papel de la histona metiltransferasa G9a (Año 2018).

H3: Efecto de la sobre-expresión de SLU7 en la prevención del desarrollo de fibrosis y de la restauración de la expresión de SLU7 en el hígado de ratones con fibrosis y ratas cirróticas en ratones mediante 2 estrategias: vectores AAV-SLU7 y mRNA-SLU7. Identificación de los mecanismos implicados en la regulación diferencial mediada por SLU7 de los promotores P1 y P2 del factor de transcripción HNF4 (Año 2019).

H4: Estudio de la expresión de SLU7 en el ratón reportero LacZ/SLU7. Efecto de la manipulación de la expresión de SLU7 en el asentamiento de metástasis (Año 2020).

3.3. Caracterización de dianas epigenéticas clave para el desarrollo de la fibrosis hepática y el HCC y generación de nuevos fármacos antifibróticos y antitumorales.

La progresión de la fibrosis hepática es un factor crítico en pacientes con enfermedad hepática crónica, ya que la fibrosis avanzada conduce a la cirrosis y sus complicaciones, y facilita grandemente el desarrollo de HCC. El conocimiento del papel de los mecanismos epigenéticos tanto en el proceso de activación de las células HSC, como en la progresión neoplásica de los hepatocitos a células tumorales, es aún muy limitado, pero observaciones muy recientes nos llevan a pensar que importantes alteraciones epigenéticas que controlan la expresión génica pueden ser claves para el desarrollo de la fibrosis hepática y el HCC. Por otra parte, la interferencia

farmacológica con estos mecanismos epigenéticos está emergiendo como una nueva estrategia antitumoral.

Descripción: Se va a estudiar el perfil de expresión de G9a y DNMT1 en modelos animales clínicamente relevantes de enfermedad hepática y en el hígado de pacientes con diferentes estadios de enfermedad hepática crónica y HCC. Se pretende también analizar la función biológica de G9a y DNMT1 mediante la inhibición y sobreexpresión de G9a y DNMT1 en células HSCs y en células de HCC, evaluar marcas epigenéticas, estudiar la interacción entre G9a y DNMT1 y con otros modificadores epigenéticos, la modulación de la expresión de G9a y DNMT1 sobre la activación, proliferación y expresión de factores profibrogénicos de HSCs, y la influencia de la modulación de la expresión de G9a y DNMT1 en la tumorigenicidad. Además se va a analizar la función biológica de G9a y DNMT1 en el hígado de ratón utilizando vectores virales adenoasociados con promotores hepatoespecíficos. Y finalmente se pretende identificar y validar nuevas dianas moleculares de G9a y DNMT1 mediante perfiles de expresión génica mediante microarrays, análisis Chip-Seq de las marcas epigenéticas H3K9me y H3K9me2 y análisis de la metilación global del genoma, con el fin de desarrollar nuevos inhibidores farmacológicos de G9a y DNMT1.

Objetivo: Analizar la regulación y función de la histona metiltransferasa G9a en la patogénesis de la fibrosis hepática y el desarrollo de HCC, su interacción con la ADN metiltransferasa DNMT1 y la identificación de nuevas moléculas diana tanto genéticas como epigenéticas de estas dos enzimas en el contexto de la hepatocarcinogénesis. Desarrollar nuevas moléculas pequeñas inhibitoras de G9a y moléculas inhibitoras de DNMT1 como potenciales agentes terapéuticos con propiedades antifibróticas y/o antitumorales.

Investigador principal y grupos colaboradores: Maite García Fernández de Barrena (Grupo 6). Grupos 2 y 4, CIMA-Universidad de Navarra, otros hospitales españoles, INSERM (Francia) y Mayo Clinic (EEUU).

Hitos:

H1: Caracterización del perfil de expresión de DNMT1 y G9a en el hígado durante la enfermedad hepática crónica y el HCC. Análisis del papel biológico de DNMT1 y G9a en la activación de células estrelladas hepáticas (HSC) (Año 2017).

H2: Análisis del papel biológico de DNMT1 y G9a en el fenotipo de las células tumorales hepáticas: inhibición y sobreexpresión en ratones mediante virus adenoasociados (AAV) con promotores hepatoespecíficos. Influencia de la expresión

de G9a y DNMT1 en la función hepática normal y en modelos de fibrosis hepática y hepatocarcinogénesis. Desarrollo de nuevas moléculas inhibitoras de G9a y de DNMT1 (Año 2018).

H3: Identificación de genes diana de G9a mediante anti-metil-H3K9-ChIP-Seq en células HSC y HCC. Análisis de la metilación global del genoma dependiente de la expresión de DNMT1 y G9a en células HSC y HCC. Evaluación de la actividad biológica de los inhibidores sobre células HSCs y HCC (Año 2019).

H4: Identificación de genes, ARNs no codificantes y proteínas cuya expresión sea modulada por G9a y DNMT1 en células HSC y HCC. Evaluación del efecto combinado de los inhibidores entre sí y con otros fármacos activos sobre rutas relacionadas potencialmente con fenómenos de resistencia. Eficacia y tolerabilidad de los inhibidores de G9a y DNMT1 en un modelo de hepatocarcinogénesis asociada a fibrosis (Año 2020).

3.4. FGF19 y anfiregulina: estudio de su posible papel en la regulación del metabolismo hepático y hepatoprotección.

En la actualidad no existen estrategias farmacológicas eficaces que estimulen la respuesta regenerativa hepática, lo que supone un problema para algunos pacientes sometidos trasplante hepático o resección de tumores hepáticos primarios y secundarios, y en aquellos con fallo hepático agudo. Los nuevos hábitos nutricionales cada vez más comunes en nuestra sociedad favorecen el desarrollo de condiciones como la esteatohepatitis no alcohólica que supone un significativo aumento de la vulnerabilidad del hígado en esas situaciones clínicas.

El conocimiento detallado de los mecanismos protectores endógenos durante la lesión hepática ha permitido identificar mediadores hepatoprotectores con potencial aplicabilidad clínica.

Descripción: Se va a caracterizar el papel hepatoprotector de los factores de crecimiento anfiregulina (AR) y factor de crecimiento de fibroblastos 15/19 (FGF15/19) in vivo, utilizando 3 tipos de ratones transgénicos: TgAR, en que la AR se sobreexpresa en hepatocitos; ARKO y FGF15KO, deficientes en AR y FGF15. En estos animales se estudiará la respuesta hepática a diferentes condiciones de lesión y regeneración, empleando modelos experimentales clínicamente relevantes. Estos

estudios serán complementados con la determinación de los niveles circulantes de estos factores en el suero de pacientes incluidos en nuestro programa de trasplante de donante vivo. También se pretende caracterizar el papel de AR en el metabolismo enterohepático, en ratones TgAR y ARKO). Finalmente, se pretende generar moléculas hepatoprotectoras basadas en la síntesis de quimeras formadas por la apolipoproteína AI (ApoA-I) y AR o FGF19, y ensayar estas quimeras en una serie de modelos de daño hepático y regeneración en ratón de relevancia clínica.

Objetivo: Evaluar la capacidad reguladora de los factores de crecimiento AR y FGF15/19 sobre el metabolismo y la función hepática en modelos experimentales de daño hepático y estrés metabólico, y desarrollar nuevas moléculas quiméricas basadas en la AR y el FGF19 con capacidades hepatoprotectoras mejoradas.

Investigador principal y grupos colaboradores: Matías A. Ávila (Grupo 6). Grupos 2 y 4, CIMA-Universidad de Navarra.

Hitos:

H1: Generación de construcciones quiméricas en plásmidos de expresión y vectores virales adenoasociados (AAV), estudio del papel del FGF15 en la respuesta a la administración de una dieta rica en grasas, estudio de la implicación de FGF15 en la susceptibilidad al daño hepático agudo inducido por CCl₄ sobre hígado sano y graso, caracterización del papel de la AR en la respuesta a la lesión hepática aguda y en el metabolismo enterohepático (Año 2017).

H2: Estudio del papel protector de las proteínas quiméricas que hayan mostrado actividad biológica en diferentes modelos de daño hepático: hepatectomía extensa, isquemia/reperfusión y posterior hepatectomía, hepatectomía en modelo de EHNA y diabetes, daño agudo por CCl₄, hepatitis fulminante por ConA. Producción y ensayo de las proteínas recombinantes que hayan mostrado actividad biológica (GENSCRIPT) (Año 2018).

H3: Continuación de lo anterior y estudio del papel hepatoprotector de las proteínas quiméricas recombinantes que hayan mostrado actividad biológica en los modelos de daño hepático propuestos (Año 2019).

H4: Estudio clínico de los cambios en los niveles séricos en pacientes y donantes del programa de trasplante de hígado de donante vivo y su asociación con la evolución, con muestras recogidas durante los tres años previos (Año 2020).

3.5. Identificación de alteraciones en RNA largos no codificantes relevantes en la progresión del HCC y desarrollo de oligonucleótidos antisentido con actividad terapéutica.

A pesar de ser los genes más numerosos del genoma humano, hay pocos estudios con genes no codificantes como los RNA largos no codificantes (lncRNA). Se ha descrito el papel de algunos de ellos en la proliferación celular pero aún no se han usado como dianas terapéuticas y su papel en HCC es poco conocido. Partiendo de bases de datos públicos, hemos identificado 13 RNAs lncRNA y hemos validado su sobreexpresión en 2 cohortes diferentes de HCC humano.

Descripción: Se pretende desarrollar un flujo de análisis bioinformáticos y moleculares muy robusto para poder obtener una colección global de lncRNAs asociados con HCC. Se integrará la información clínica, fisiopatológica y genética con la expresión, con el objetivo de identificar los lncRNA desregulados en HCC que muestren asociación con algún parámetro de relevancia clínica o con algún driver de HCC o que ejerzan funciones pro- o antitumorales. Tras la identificación de los candidatos, se validarán en muestras independientes de HCC humano bien caracterizadas. Si se confirman asociaciones con parámetros de relevancia clínica, pronóstica, o de predicción de respuesta a tratamiento, se evaluará su potencial como biomarcadores. Para valorar la utilidad traslacional de candidatos sobreexpresados en HCC, se realizarán estudios de inhibición in vitro utilizando oligonucleótidos antisentido (ASO) o edición génica con el sistema CRISPR-Cas. Para obtener los ASOs, colaboramos con IONIS Pharmaceuticals, cuya tecnología permite identificar los mejores ASO para cada RNA diana y dotarles de un tropismo hepático que permite la inhibición in vivo de la diana. Finalmente, los lncRNA candidatos serán inhibidos in vivo en ratones NOD-SCID portadores de xenoinjertos ortotópicos de HCC humano o ratones avatar inmunológicos.

Objetivo: Identificar genes no codificantes con funciones relevantes para la progresión del HCC con la intención de dar pie al desarrollo clínico de fármacos antisentido en el tratamiento del HCC.

Investigador principal y grupos colaboradores: Bruno Sangro (Grupo 6). Grupo 1 y CIMA

Hitos:

H1: Identificación de lncRNA desregulados en HCC y análisis de los factores clínicos y genéticos asociados. Análisis de expresión de lncRNA asociados a HCC en líneas celulares y muestras de pacientes (Año 2017).

H2: Estudios de inhibición de lncRNAs sobreexpresados en HCC en células humanas (Año 2018).

H3: Estudios de inhibición de lncRNAs sobreexpresados en HCC en modelos preclínicos (Año 2019).

H4: Análisis de los datos y publicación de resultados (Año 2020).

3.6. Estudio de las alteraciones metabólicas asociadas a la progresión del daño hepático crónico y hepatocarcinoma mediante estrategias de proteómica dirigida.

No disponemos de medios eficaces para controlar la progresión de la fibrosis y las enfermedades hepáticas en humanos. La remodelación metabólica es un rasgo común a las enfermedades hepáticas, desde la esteatosis hasta el HCC, condición en la que las células cancerosas adoptan un estado metabólico a medida de las necesidades específicas inherentes su fenotipo proliferador y de crecimiento. Una de las rutas que se ha identificado como esencial para preservar el estado quiescente y diferenciado del hepatocito es el metabolismo de la metionina (Met), ciclo del metilo o one carbon metabolism. Nuestra hipótesis de trabajo plantea que la ruta del metilo es esencial para mantener la homeostasis del hepatocito y que su desregulación es uno de los factores clave en progresión de daño hepático crónico. Además, supondría la alteración del potencial de metilación del hepatocito y podría suponer el nexo de unión entre metabolismo intermediario y regulación epigenética.

Descripción: Proponemos desarrollar un método de cuantificación de los enzimas implicados utilizando técnicas de proteómica dirigida (Monitorización Selectiva de Iones, SRM) que se aplicarán al estudio de modelos celulares y animales de cada uno de los estadios para establecer un modelo metabólico que permita definir los puntos clave de regulación y definir biomarcadores y potenciales dianas terapéuticas que se probarán en series limitadas de muestras humanas.

Objetivo: Estudiar de manera sistemática las implicaciones que las alteraciones del ciclo del metilo tienen en la progresión de la enfermedad hepática crónica y en la hepatocarcinogénesis.

Investigador principal y grupos colaboradores: Fernando Corrales (Grupo 6).
Human Liver Proteome Project.

Hitos:

H1: Desarrollo de métodos de cuantificación específicos para los enzimas del ciclo del metilo y rutas metabólicas asociadas, en ratón y humanos (Año 2017).

H2: Caracterización de las alteraciones del ciclo del metilo y rutas asociadas durante la progresión de la enfermedad hepática crónica en los modelos de ratón NAFLD y DEN-CCL4 (Año 2018).

H3: Cuantificación de los metabolitos relevantes en los diferentes estadios de la enfermedad hepática crónica (Año 2019).

H4: Estudios de los perfiles de metilación de proteínas en los diferentes estadios de la enfermedad hepática (Año 2020).

3.7. Importancia de mir122 en el patrón quiescente de HCC.

La evolución del cáncer depende en gran medida de la capacidad de algunas células para adquirir un fenotipo quiescente en el que el crecimiento tumoral queda contenido y la progresión detenida. Se desconocen muchos de los detalles de los mecanismos de este fenómeno.

Descripción: Mediante pruebas in vitro utilizando líneas celulares derivadas de pacientes con HCC y tests in vivo se pretende identificar el papel de mir122 en el patrón quiescente de HCC.

Objetivo: Estudiar la participación de la molécula mir122 en la adquisición y mantenimiento de un fenotipo quiescente por células de HCC

Investigador principal: Jordi Bruix (Grupo 1).

Hitos:

H1: Finalización del proceso experimental y publicación de los resultados (Año 2017).

3.8. Nuevas aproximaciones experimentales al diagnóstico y tratamiento del CC.

El CC es un tumor muy agresivo cuya incidencia está en aumento. Su diagnóstico temprano es complejo ya que no se dispone de biomarcadores adecuados y su tratamiento es frustrante ya que es muy resistente a la quimioterapia. En base a observaciones publicadas recientemente y a nuestros resultados preliminares, planteamos que la interferencia con mecanismos epigenéticos que están alterados en un elevado porcentaje de CC puede representar la base de nuevas aproximaciones para el tratamiento de este tumor.

Descripción: Inicialmente se busca identificar nuevos marcadores moleculares que ayuden al diagnóstico diferencial y temprano del CC, realizando un estudio piloto proteómico y metabolómico de muestras de bilis de pacientes con patología benigna y maligna de la vía biliar y de bilis procedente de un modelo experimental de CC. Además, se pretende caracterizar la regulación y función de los genes G9a y PDE5 en el contexto celular de la colangiocarcinogénesis, estudiando su expresión junto con la de DNMT1 y HDACs 1 y 6 en CC humano, líneas celulares de CC humano y miofibroblastos hepáticos humanos, así como en tejidos hepáticos del modelo experimental de CC. Se evaluará el efecto de componentes del microambiente tumoral sobre la expresión de estos genes en células de CC y células estromales y se determinará el efecto de la inhibición de la expresión de G9a y PDE5 en la tumorigenicidad. Finalmente se quiere estudiar el potencial terapéutico de la inhibición farmacológica de G9a-DNMT1 y PDE5-HDAC en el CC, utilizando modelos de CC in vitro e in vivo, examinando la acción de estos compuestos tanto en las células tumorales como en el compartimento estromal.

Objetivo: Identificar nuevos potenciales marcadores que faciliten el diagnóstico temprano y un mejor conocimiento de la biología del CC mediante el estudio proteómico y metabolómico de la bilis. Analizar la regulación y función de los genes G9a y PDE5 en el contexto celular de la colangiocarcinogénesis. Validar en modelos pre-clínicos de CC el potencial terapéutico de la inhibición farmacológica de G9a/DNMTs y HDACs/PDE5.

Investigador principal y grupos colaboradores: Matías Ávila (Grupo 6). Grupos 2, 4 y 8, otros grupos CIBEREHD (María Luz Martínez-Chantar), otros hospitales españoles, CIMA-Universidad de Navarra.

Hitos:

H1: Recogida prospectiva de muestras de bilis y suero de pacientes con CC intrahepático y periférico. Desarrollo del modelo de CC en rata (tioacetamida). Caracterización de la regulación de la expresión y función de G9a, PDE5 y HDACs 1 y 6 en el contexto celular de la colangiocarcinogénesis (Año 2017).

H2: Inicio de los estudios de análisis proteómico y metabolómico. Caracterización de la regulación de la expresión y función de G9a, PDE5 y HDACs (Año 2018).

H3: Estudio del potencial terapéutico de la inhibición farmacológica de G9a+DNMT1 y de HDACs+PDE5 en modelos celulares de CC y células estromales y selección de las moléculas más eficaces. Identificación de potenciales marcadores y validación de los mismos en bilis y suero de pacientes. Análisis comparativo de los marcadores identificados en humanos y modelo animal (Año 2019).

H4: Eficacia antitumoral de los inhibidores de G9a+DNMT1 y HDACs+PDE5, y sildenafil, en modelos de xenoinjerto empleando células de CC, y células de CC+LX2, en ratones NMRI-nu (nu/nu) (Año 2020).

3.9. EU Cholangiocarcinoma Registry Database

La European Association for the Study of the Liver colabora en la creación de un consorcio internacional en el que participarán más de 20 Hospitales de al menos 10 países europeos.

Descripción: Se trata de crear un registro internacional que permita recoger datos epidemiológicos y clínicos y muestras biológicas de pacientes con colangiocarcinoma.

Objetivo: Conformar un repositorio internacional de muestras biológicas de pacientes con colangiocarcinoma.

Investigador principal y grupos colaboradores: Jesús Bañales (Grupo 2). Grupos 4 y 6 e investigadores de la European Network for the Study of Cholangiocarcinoma.

Hitos:

H1: Inclusión de pacientes y recogida de datos y muestras (Año 2017).

H2: Inclusión de pacientes y recogida de datos y muestras (Año 2018).

H3: Inclusión de pacientes y recogida de datos y muestras. Publicación de resultados iniciales (Año 2019).

H4: Inclusión de pacientes y recogida de datos y muestras. Publicación de resultados adicionales (Año 2020).

3.10. Registro PancreOS.

La plataforma EUPancreas ha iniciado el desarrollo del registro europeo de cáncer de páncreas PancreOS cuya finalidad es aglutinar de forma coordinada y estandarizada los registros activos en diferentes países de la UE.

Descripción: Se trata de participar en un registro internacional que permita recoger datos epidemiológicos y clínicos y muestras biológicas de pacientes con cáncer de páncreas.

Objetivo: Conformar un repositorio internacional de muestras biológicas de pacientes con cáncer de páncreas.

Investigador principal y grupos colaboradores: Eva C. Vaquero (Grupo 3). CNIO y grupo cooperativo TTD (Tratamiento de Tumores Digestivos).

Hitos:

H1: Recogida de datos (Año 2017).

H2: Recogida de datos (Año 2018).

H3: Finalización de la recogida de casos (Año 2019).

H4: Análisis de los datos y publicación de resultados (Año 2020).

3.11. Estudio de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo y progresión del cáncer pancreático.

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias más agresivas y de peor pronóstico con una supervivencia a cinco años menor del 6%, debido a su pronta diseminación,

su falta de síntomas específicos tempranos y su diagnóstico tardío. El tratamiento en los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastático raramente provoca un aumento de la supervivencia a los 10 años.

Descripción: Se caracterizarán funcionalmente los miRNAs seleccionados en el proyecto de biomarcadores de detección precoz del cáncer de páncreas y se estudiará su implicación en el desarrollo y la progresión de esta enfermedad. Se estudiarán los eventos moleculares que promuevan la aparición o progresión del cáncer de páncreas con el objetivo final de que puedan ser nuevas dianas terapéuticas que mejoren el tratamiento de esta neoplasia.

Objetivo: Profundizar en las bases moleculares implicadas en el desarrollo y la progresión del cáncer de páncreas y sus lesiones precursoras.

Investigador principal y grupos colaboradores: Meritxell Gironella (Grupo 3). CIBERER, IIBB-CSIC, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille.

Hitos:

H1: Caracterización funcional de los miRNAs (Año 2017).

H2: Publicación de los resultados (Año 2018).

3.12. Identificación de nuevas dianas y desarrollo de fármacos innovadores para el tratamiento del cáncer hepático.

Los tumores hepáticos primarios, HCC y CC, tienen un mal pronóstico, en gran medida determinado por la escasez de terapias sistémicas eficaces. Es urgente, por tanto, avanzar en el conocimiento de los mecanismos de quimiorresistencia de las células tumorales hepáticas y las bases genéticas y epigenéticas que los sustentan. No todo lo que determina el desarrollo del tumor y su posterior comportamiento, incluyendo la pobre respuesta a los fármacos antitumorales, está escrito en los genes, sino que existe una intrincada maquinaria celular que condiciona la expresión de los genes y la correcta funcionalidad de las proteínas derivadas de dicha expresión y ciertos elementos de ese engranaje de factores epigenéticos y modificaciones postraduccionales (EpPTM) pueden estar alterados en situaciones en las que la aparición del cáncer hepático está favorecida, como la cirrosis, y favorecer que los tumores hepáticos escapen al efecto de los fármacos antitumorales.

Descripción: Se pretende identificar y valorar el impacto de EpPTM en situaciones de patologías hepáticas pro-oncogénicas, HCC y CC, e intentar la reprogramación metabolómica, genómica y proteómica mediante EpPTM en estas situaciones.

También se pretende identificar el papel de las alteraciones en los mecanismos de EpPTM en el descenso de quimioprotección y la predisposición al desarrollo de carcinogénesis hepática en patologías hepáticas pro-oncogénicas y en el desarrollo del fenotipo MDR de resistencia a múltiples fármacos en HCC y CC, con el fin de desarrollar estrategias farmacológicas para manipular EpTPM y para superar la quimiorresistencia de HCC y CC.

Objetivo: Caracterizar los cambios EpPTM para utilizar esta información en la identificación tanto de nuevos marcadores del riesgo de desarrollar cáncer hepático, como de dianas moleculares contra las que desarrollar nuevas y más eficaces estrategias farmacológicas.

Investigador principal y grupos colaboradores: José Juan García Marín (Grupo 4). Grupos 2 y 6, otros grupos CIBEREHD (María Luz Martínez Chantar), Universidad de Salamanca, University Hospital Zurich, Suiza, University of Mainz y Universitätsklinikum Würzburg.

Hitos:

H1: Evaluación del impacto de EpPTM en PHPO. Identificación de EpPTM en HCC y CC. Reprogramación metabolómica, genómica y proteómica mediante EpPTM en PHPO (Año 2017)

H2: Reprogramación metabolómica, genómica y proteómica mediante EpPTM en HCC y CC. Identificación del papel de EpPTM en los cambios de nivel de quimioprotección y la vulnerabilidad a la carcinogénesis en PHPO. Caracterización del papel de EpPTM en el desarrollo del fenotipo MDR en HCC y CC (Año 2018).

H3: Desarrollo de estrategias para la manipulación farmacológicas de EpPTM. Desarrollo de estrategias para la superación de la quimiorresistencia en HCC y CC (Año 2019).

H4: Análisis de los datos y publicación de los resultados (Año 2020).

3.13. Compuestos bifuncionales contra receptores cannabinoides y de quimiocinas para inhibir la proliferación celular

El cáncer es el resultado de la combinación de alteraciones genéticas y la cooperación de un microambiente permisivo que favorece el crecimiento tumoral y la diseminación. Una de las características principales de las células tumorales es que tienen la habilidad de diseminar y generar metástasis en otros órganos. Hay dos grandes familias de proteínas que juegan un papel importante en estos procesos que son los receptores de cannabinoides y los receptores de quimiocinas. Ambos receptores son miembros de la súper-familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs).

Descripción: Se pretende identificar la presencia de heterómeros de GPCRs y generar datos que demuestren que los heterómeros son nuevas dianas terapéuticas contra el CCR; a continuación, sintetizar nuevos compuestos contra estos heterómeros para utilizarlos en un futuro como tratamiento en pacientes con CCR; e identificar nuevas combinaciones de heterómeros que se puedan utilizar como dianas terapéuticas contra diferentes tipos de cáncer.

Objetivo: Identificar la presencia de heterómeros entre los receptores cannabinoides y los receptores de las quimiocinas en CCR y desarrollar compuestos bifuncionales contra dichos heterómeros.

Investigador principal y grupos colaboradores: Jordi Camps (Grupo 3). IDIBAPS, University of East Anglia, Universitat de Barcelona.

Hitos:

H1: Estudios funcionales en modelos in vitro para comprobar el efecto de compuestos específicos. Papel del cross-talk entre receptores en la señalización celular, migración e invasión (Año 2018).

H2: Generación de modelos animales para testar el papel de estos heterómeros in vivo y el efecto de los fármacos como agentes inhibidores de la diseminación celular (Año 2019).

3.14. Mecanismos de biodisponibilidad de fármacos antitumorales y antivirales.

La respuesta a fármacos antitumorales y antivirales depende en cierta medida de la capacidad de los fármacos para ser internalizados en la célula diana. Estudios en neoplasias hematológicas lo corroboran.

Descripción: Utilizando modelos celulares para analizar vías de internalización de fármacos y evidenciar el impacto funcional de variantes genéticas polimórficas de alta frecuencia alélica en humanos, se pretende correlacionar la actividad y expresión de ciertos transportadores de membrana con la eficacia en la reducción de la carga viral en el contexto de la infección por el VIH.

Objetivo: Determinar hasta qué punto ciertos transportadores pueden ser utilizados como biomarcadores de respuesta al tratamiento y estudiar qué variantes alélicas de los genes que los codifican pueden facilitar la estratificación de pacientes en base a su respuesta terapéutica.

Investigador principal y grupos colaboradores: Marçal Pastor (Grupo 5). RETICS Cáncer (Dolors Colomer/Elías Campo), CIBERER (Mireia Camós/Albert Catalá), IRSI Caixa (Xavier Martínez Picado/Bonaventura Clotet).

Hitos:

H1: Expresión de los transportadores y sus variantes en las células diana (Año 2017)

H2: Extensión del estudio a nuevas moléculas en desarrollo preclínico (Año 2018).

H3: Extensión del estudio a nuevas moléculas en desarrollo preclínico (Año 2019).

H4: Análisis de los datos y publicación de resultados (Año 2020).

3.15. Estratificación de adenoma hepático en función de perfil metabólico celular.

El adenoma hepático es un tumor benigno que puede ocasionalmente sangrar o malignizarse. La identificación de las características que incrementan el riesgo de complicaciones y especialmente la hepatocarcinogénesis es una prioridad en esta área.

Descripción: Utilizando muestras humanas bien caracterizadas clínica e histológicamente se pretende identificar su perfil metabólico y buscar asociaciones con las alteraciones genéticas asociadas a mayor riesgo de malignización.

Objetivo: Estudiar el perfil metabólico del adenoma hepático con intención de poder estratificar las lesiones según su riesgo de malignización.

Investigador principal: Jordi Bruix (Grupo 1).

Hitos:

H1: Análisis de muestras y estudio de metabolismo celular en tumores heterotópicos en ratón (Año 2017).

H2: Publicación de los resultados (Año 2018).

3.16. Papel del interactoma de las proteínas hCNT en la oncogénesis.

Las proteínas hCNT pueden actuar como transceptores jugando un papel en la biología celular que va más allá de su función como meros transportadores de membrana plasmática. hCNT1 podría tener un papel como supresor tumoral, mientras hCNT2 es un probable modulador del metabolismo energético celular. La pérdida de expresión de estas proteínas durante la oncogénesis puede contribuir a la reprogramación del fenotipo tumoral. Sus funciones de transceptor podrían estar ubicadas en un amplio dominio estructural adquirido evolutivamente y no presente en formas más primitivas de estas proteínas CNT. Este dominio podría actuar como plataforma de interacción con otras proteínas en red, susceptibles de explicar el papel como transceptor de las proteínas CNT.

Descripción: Se abordará el estudio del interactoma de las proteínas hCNT con tecnología adaptada al análisis de proteínas integrales de membrana: MYTH, ya en desarrollo y MaMTH, a desarrollar próximamente. Las interacciones se validarán tanto bioquímica como funcionalmente, utilizando tanto líneas celulares de HCC como modelos en ratón atímico subcutáneos y ortotópicos. El proyecto también contempla aproximaciones de genómica funcional y de silenciamiento génico de proteínas concretas a nivel hepático.

Objetivo: Este proyecto no sólo se orienta hacia la identificación de nuevos mecanismos de regulación de la fisiología celular susceptibles de estar alterados

durante la oncogénesis si no también hacia la identificación de nuevas dianas farmacológicas y posibles biomarcadores.

Investigador principal y grupos colaboradores: Marçal Pastor (Grupo 5). Grupos 1, 3, 6 y 8.

Hitos:

H1: Validación de las proteínas de interacción a nivel bioquímico y fisiológico (Año 2017).

H2: Análisis de la expresión de los miembros del interactoma en tumores hepáticos y digestivos (Año 2018).

H3: Establecer el papel del interactoma en la oncogénesis (Año 2019).

H4: Análisis de los datos y publicación de resultados (Año 2020).

3.17. Disfunciones del transportoma en la enfermedad inflamatoria intestinal.

El análisis detallado de alteraciones del transportoma en trabajos en curso parece anticipar redes génicas concretas asociadas a fenómenos potencialmente relevantes en patología (por ejemplo, alteraciones en el sistema purinérgico –purinoma- o en todo el sistema sensor de biodisponibilidad de metales –transportadores de iones metálicos y expresión de metalotioneínas).

Descripción: El estudio pretende abordar los aspectos funcionales de las alteraciones ya identificadas a nivel transcriptómico, utilizando sistemas celulares lo más estructurados posibles (organoides). Igualmente se caracterizarán modelos animales de inflamación intestinal, con el objetivo de validar su idoneidad en lo que alteraciones del transportoma se refiere.

Objetivo: Identificar unidades funcionales dentro del transportoma celular que puedan ser relevantes para entender las bases moleculares de la enfermedad inflamatoria intestinal, contribuyendo también a validar modelos animales susceptibles de ser utilizados en estudios preclínicos.

Investigador principal y grupos colaboradores: Marçal Pastor (Grupo 5). Grupos 3, 5 y Universidad de Granada.

Hitos:

H1: Análisis de las alteraciones del transportoma en patología inflamatoria intestinal (Año 2017).

H2: Expresión de los transportadores alterados en modelos animales y en organoides para el estudio de las implicaciones funcionales (Año 2018).

3.18. Papel del purinoma en patología biliar.

El grupo ha analizado el papel del purinoma en la fisiología biliar, identificando por primera vez los mecanismos que regulan la señal purinérgica mediada por receptores de tipo P1 en colangiocito de rata.

Descripción: El estudio pretende extender estas observaciones al contexto del colangiocito humano, profundizando en el “crosstalk” con receptores purinérgicos de tipo P2. Este proyecto abordaría en una primera fase el estudio de sus alteraciones a nivel bioquímico y funcional en la enfermedad policística y en CC.

Objetivo: Entender qué papel puede jugar el purinoma y la señalización por adenosina en la fisiología biliar y en las patologías biliares.

Investigador principal y grupos colaboradores: Marçal Pastor (Grupo 5). Grupos 1, 2 y 5.

Hitos:

H1: Definición de un modelo completo de regulación purinérgica implicando a receptores de tipo P1 y P2 en colangiocito (Año 2017).

H2: Definición de un modelo completo de regulación purinérgica implicando a receptores de tipo P1 y P2 en colangiocito (Año 2018).

H3: Expresión de los miembros del purinoma en las patologías mencionadas (Año 2019).

H4: Expresión de los miembros del purinoma en las patologías mencionadas (Año 2020).

3.19. Desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento precoz de crisis agudas de porfiria y validación de VDBP urinaria como biomarcador predictivo de dichas crisis.

La porfiria aguda intermitente (PAI) es una enfermedad metabólica de transmisión autosómica dominante causada por una deficiencia en la actividad de la porfobilinógeno desaminasa hepática (PBGD), enzima que cataliza el tercer paso de la ruta de biosíntesis de hemo. La acumulación crónica de precursores del hemo está asociada al desarrollo de hepatocarcinoma en ausencia de factores bien conocidos como desencadenantes de procesos neoplásicos, como infecciones virales, alcohol o cirrosis hepática. Esta enfermedad, además, supone una plataforma adecuada para el desarrollo de procedimientos terapéuticos avanzados en enfermedades hepáticas crónicas y cáncer, como la terapia génica o la dianización hepática basada en receptores de membrana. Datos previos muestran que el conjugado de PBGD-Apolipoproteína A1 induce una acción rápida en los tres compartimentos implicados en el ataque agudo: suero, cerebro e hígado.

Descripción: El proyecto se dividirá en tres grandes bloques: el primero consiste en la optimización del conjugado de PBGD y la realización de estudios de farmacocinética y de eficacia terapéutica en el ratón PAI. El segundo bloque corresponde al diseño de un protocolo de producción a gran escala y en condiciones GMP del conjugado de PBGD. Incluye la evaluación de la eficacia terapéutica de la proteína producida y conservadas en congelación o liofilizada; y de la toxicidad en ratón y en rata. El tercer bloque incluye la recolección de muestras de orina de pacientes con porfiria aguda y la determinación de la concentración de VDBP.

Objetivo: Desarrollar un conjugado de apolipoproteína A-I con PBGD que constituya un tratamiento rápido, eficiente, duradero y seguro para los ataques agudos de porfiria. Comprobar si la excreción urinaria de la Vitamina D Binding Protein puede constituir un biomarcador capaz de anticipar la aparición de un ataque agudo de porfiria.

Investigador principal y grupos colaboradores: Antonio Fontanellas (Grupo 6). CIMA-Universidad de Navarra. Otros hospitales españoles, Zymenex (Dinamarca), Universidad Karolinska (Suecia).

Hitos:

H1: Obtención de muestras de orina de pacientes con porfiria. Farmacocinética y farmacodinámica de los conjugados y ensayos de eficacia durante ataques agudos repetidos en el ratón PAI (Año 2017).

H2: Obtención de muestras de orina de pacientes con porfiria. Protocolo de producción a gran escala y en condiciones GMP del conjugado de PBGD. Evaluación de la eficacia terapéutica del conjugado de PBGD obtenido en condiciones GMP conservado congelado o liofilizado. Toxicología en ratón y rata (Año 2018).

H3: Concentración de muestras de orina y determinación de VDBP por LC-MS (Año 2019).

H4: Análisis de los datos y publicación de resultados (Año 2020).

3.20. Progresión del esófago de Barrett a adenocarcinoma de esófago

El esófago de Barrett (EB) es una patología con un claro potencial premaligno cuya terapia resolutoria todavía es objeto de estudio debido a la necesidad de estudios de seguimiento a largo plazo, y de la que se sugiere la existencia de un componente hereditario.

Objetivos

Los objetivos del presente Proyecto se encaminan en tres vertientes: continuar el seguimiento inmunohistopatológico y molecular a largo plazo de una cohorte de un mínimo de 20 pacientes que han sido objeto de ablación del EB por sistema de radiofrecuencia HALO para estudiar qué tipo de tratamiento para el control del reflujo gastroesofágico (médico o quirúrgico) es más eficaz para la estabilidad del epitelio esofágico y evitar recidivas, identificación de dianas moleculares en un set de 23 miRNA previamente descritos relacionados con la evolución de EB a adenocarcinoma esofágico (ADCE) mediante análisis molecular a partir de muestras de biopsias de pacientes y estudios in vitro, e identificación y validación de mutaciones heredables que pudieran ser responsables de la malignización del EB a ADCE a partir de la secuencia del exoma completo de 18 miembros de 5 familias con EB familiar, mediante validación por pirosecuenciación y análisis bioinformático, y ensayos in vitro e in vivo (desarrollando modelos en pez cebra y ratón).

Investigador principal y grupos colaborativos: Pascual Parrilla (grupo 7)

Hitos:

H1: Identificación de posibles genes diana para los 23 miRNAs cuya expresión está alterada durante la progresión de EB a ADCE (Año 2017).

H2: Identificación de variantes y/o mutaciones responsables del alto riesgo a padecer ADCE en pacientes con EB familiar en base a los resultados obtenidos tras secuenciación del exoma completo de los 18 miembros de las 5 familias con EB familiar (Año 2018).

H3: Clasificación en diferentes rutas biológicas y funcionales reguladas por los miRNAs en la progresión de EB a ADCE (Año 2019).

H4: Análisis de los datos y publicación de resultados (Año 2020).

3.21 Poli-ADP-ribosa polimerasas, inflamación y cáncer

Las enzimas Poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP), utilizando β -NAD⁺ como sustrato, catalizan la síntesis y transferencia de polímeros de ADP-ribosa a proteínas aceptoras, modificando de esta forma su función biológica. PARP-1 y PARP-2 son los únicos miembros de la familia PARP cuya actividad enzimática es inducida en respuesta a daño en el DNA, modificando principalmente proteínas involucradas en la estructura de la cromatina y el metabolismo del DNA. La poli(ADP-ribosilación) mediada por PARP-1 y PARP-2 en respuesta al daño en el DNA da lugar a la descondensación de la cromatina en torno a los sitios de daño, el reclutamiento de diferentes proteínas y acelera la reparación del DNA. Todo ello indica un doble papel de PARP-1 y de PARP-2 en la respuesta al daño en el DNA, funcionando como sensores de daño y en la transducción de señales a diferentes proteínas efectoras, pudiendo llevar a cabo esta función a través de su interacción con otras proteínas y/o mediante la modificación por poli(ADP-ribosilación) de diferentes proteínas. De forma coordinada con la reparación del daño en el DNA, se activa también una cascada de señalización que conduce a la activación de puntos de control del ciclo celular y/o apoptosis. Las células que muestran un defecto en alguno de estos procesos acumulan daño en el DNA que puede conducir a traslocaciones cromosómicas y, eventualmente, a cáncer.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es determinar el papel de las enzimas PARP en el desarrollo tumoral, actuando a dos niveles: (i) Su papel en el mantenimiento de la estabilidad génica; y (ii) su papel en la modulación de la respuesta inmune anti-tumoral.

Investigador principal y grupos colaborativos: José Yélamos (Grupo 7). Red de Cáncer (Joan Albanell, Pilar Navarro)

Hitos:

H1: Modulación de la Respuesta inmune anti-tumoral por las proteínas PARP (Año 2017).

H2: Interacción entre la activación del inflamosoma y los linfocitos T en la respuesta anti-tumoral (Año 2018).

H3: Papel de stres replicativo en el desarrollo tumoral (Año 2019).

H4: Análisis de los datos y publicación de resultados (año 2020).

4. Desarrollo preclínico y clínico de nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas.

En este subprograma participan los grupos 1 y 6. Los objetivos fundamentales de este subprograma consisten en estudiar el efecto terapéutico de nuevos fármacos antitumorales y combinaciones de fármacos, perfeccionar los procedimientos de tratamiento locoregional y quirúrgico de los tumores hepáticos primarios y secundarios, mejorando con ello las expectativas de vida de los pacientes con neoplasias hepáticas y digestivas. Estos objetivos se abordan en los siguientes proyectos.

4.1. Estudio de la eficacia terapéutica del bloqueo simultáneo de los receptores EGFR y VEGFR en el tratamiento del HCC tras progresión a sorafenib.

En el tratamiento del HCC avanzado, el bloqueo simultáneo de los receptores EGFR y VEGFR mediante una molécula pequeña (regorafenib) ha mostrado resultados alentadores en ensayos de fase 2 en pacientes.

Descripción: Se trata de un ensayo clínico en fase 3, multicéntrico e internacional, en el que pacientes con HCC avanzado que estén en situación de progresión bajo sorafenib serán randomizados a recibir Regorafenib o placebo con el fin de estudiar diferencias en la supervivencia global y otras variables de interés.

Objetivo: Estudiar eficacia terapéutica del bloqueo simultáneo de los receptores EGFR y VEGFR mediante Regorafenib en pacientes con HCC avanzado tratados tras progresión a Sorafenib.

Investigador principal y grupos colaboradores: Jordi Bruix (Grupo 1). Grupo de investigadores del ensayo clínico RELIF.

Hitos:

H1: Subanálisis y publicación de los resultados (Año 2017).

4.2. Estudio de la eficacia terapéutica de la inhibición de c-met en el tratamiento del HCC tras progresión bajo sorafenib o intolerancia al mismo.

En el tratamiento del HCC avanzado, el bloqueo de c-met mediante una molécula pequeña (tivantinib) ha mostrado resultados alentadores en ensayos de fase 2 en pacientes con alta expresión tumoral de este receptor.

Descripción: Se trata de un ensayo clínico en fase 3, multicéntrico e internacional, en el que pacientes con HCC avanzado y alta expresión de c-met en tejido tumoral que estén en situación de progresión bajo sorafenib o intolerancia al mismo serán randomizados a recibir Tivantinib o placebo con el fin de estudiar diferencias en la supervivencia global y otras variables de interés.

Objetivo: Estudiar eficacia terapéutica del bloqueo de c-met mediante Tivantinib en pacientes con HCC avanzado y alta expresión de c-met tratados tras progresión o intolerancia a Sorafenib.

Investigador principal y grupos colaboradores: Jordi Bruix (Grupo 1). Grupo de investigadores del ensayo clínico METIV-HCC.

Hitos:

H1: Seguimiento de los pacientes tratados (Año 2017).

H2: Comunicación de resultados (Año 2018).

4.3. Desarrollo y primera aplicación en humanos de una vacuna terapéutica universal para pacientes con HCC.

Descripción: El proyecto pretende inicialmente el análisis del peptidoma de pacientes con HCC de distintas etiologías y estadios y la identificación de neoantígenos compartidos que permitan el desarrollo y elaboración en condiciones GMP de una vacuna universal, formulada en conjunto con un adyuvante basado en RNA. En una segunda fase se pretende estudiar la seguridad y capacidad de estimulación antigénica del producto terapéutico en un ensayo clínico multicéntrico internacional.

Objetivo: Desarrollar una vacuna universal que incluya múltiples péptidos asociados a tumores que se presenten en asociación a moléculas HLA de clase I y II con frecuencia y de forma natural en la superficie de células de HCC.

Investigador principal y grupos colaboradores: Bruno Sangro (Grupo 6).
Integrantes del proyecto europeo HEPAVAC.

Hitos:

H1: Tratamiento de los pacientes y recogida de muestras (Año 2017).

H2: Análisis y comunicación de los resultados (Año 2018).

4.4. Estudio de la eficacia terapéutica del bloqueo del checkpoint inmunológicos mediante anticuerpos monoclonales específicos en pacientes con HCC.

En el tratamiento del HCC avanzado, nuestro grupo ha probado que el bloqueo del receptor CTLA4 produce tasas de remisiones objetivas destacables con un perfil de seguridad bueno. En otros tumores, el bloqueo del eje PD1-PDL1 ha mostrado una mayor actividad antitumoral que el bloqueo de CTLA4 sin mayor toxicidad, y la combinación aumenta la actividad aumentando también la toxicidad.

Descripción: Se trata de una serie de ensayos clínico en fase 2 y 3, multicéntricos e internacionales, en los que pacientes con HCC avanzado han sido tratados con

Nivolumab (anticuerpo monoclonal bloqueante de PD1) y, a la vista de los datos de actividad en resultados iniciales se ha procedido a poner en marcha ensayos de a) confirmación de la eficacia en términos de remisiones tumorales objetivas (fase 2); b) estudio de la supervivencia en comparación con Sorafenib de forma randomizada en pacientes en primera (fase 3); c) análisis de la seguridad y eficacia de la combinación de Nivolumab con Ipilimumab (anticuerpo monoclonal bloqueante de CTLA4)(fase 2); d) análisis de la seguridad y eficacia de la combinación de Durvalumab (anticuerpo monoclonal bloqueante de PDL1) y Tremelimumab (anticuerpo monoclonal bloqueante de CTLA4)(fase 1/2); y e) análisis de la seguridad y eficacia de la combinación de Sorafenib y PDR001 (anticuerpo monoclonal bloqueante de PD1)(fase 1/2).

Objetivo: Estudiar la seguridad y la eficacia terapéutica del bloqueo aislado y simultáneo de los receptores PD1, PDL1 y CTLA4 mediante anticuerpos monoclonales específicos en pacientes con HCC.

Investigador principal y grupos colaboradores: Bruno Sangro (Grupo 6). Grupo 1 y grupo de investigadores de los ensayos clínicos CA209-040, CA209-459 y D4190C00022.

Hitos:

H1: Tratamiento de pacientes y comunicación de resultados (Año 2017).

H2: Tratamiento de pacientes y comunicación de resultados (Año 2018).

H3: Tratamiento de pacientes y comunicación de resultados (Año 2019).

H4: Tratamiento de pacientes y comunicación de resultados (Año 2020).

4.5. Estudio de la eficacia terapéutica de la combinación de quimioterapia basada en gemcitabina-cisplatino y radioembolización en pacientes con CC.

El estándar de tratamiento de los pacientes con CC intrahepático es la combinación de gemcitabina y cisplatino, aunque la evidencia en que se apoya es insuficiente. En series pequeñas de pacientes tratados con radioembolización se han comunicado resultados interesantes.

Descripción: Se trata de un ensayo en fase 2, randomizado, multicéntrico e internacional en el que los pacientes recibirán quimioterapia con gemcitabina y

cisplatino en monoterapia o combinada con radioembolización. El endpoint principal es la tasa de respuestas objetivas por criterios RECIST.

Objetivo: Estudiar el efecto terapéutico y la seguridad de la combinación de radioembolización hepática y quimioterapia con gemcitabina y cisplatino en pacientes con CC intrahepático no sometidos a tratamiento sistémico previo.

Investigador principal y grupos colaboradores: Jordi Bruix y Bruno Sangro (Grupos 1 y 6). Grupo de investigadores del SIRCCA clinical trial.

Hitos:

H1: Tratamiento de los pacientes (Año 2017).

H2: Tratamiento y seguimiento de los pacientes (Año 2018).

H3: Fin del seguimiento y publicación de resultados (Año 2019).

H4: Análisis de subgrupos y biomarcadores (año 2020).

4.6. Estudio de la eficacia terapéutica de la combinación de Sorafenib y radioembolización en pacientes con HCC.

Sorafenib es el tratamiento de elección en pacientes con HCC avanzado. La radioembolización es utilizada en algunos centros como tratamiento alternativo en base al efecto antitumoral observado en cohortes de pacientes. La combinación de ambos tratamientos es bien tolerada.

Descripción: Se trata de un ensayo en fase 2, randomizado, multicéntrico e internacional, esponsorizado por la Universidad de Magdeburgo, en el que los pacientes recibirán Sorafenib en monoterapia o combinado con radioembolización. El endpoint principal es la supervivencia global.

Objetivos: Estudiar el efecto terapéutico y la seguridad de la combinación de radioembolización hepática y Sorafenib en pacientes con HCC avanzado y buena función hepática no sometidos a tratamiento sistémico o radioembolización previas.

Investigador principal y grupos colaboradores: Bruno Sangro (Grupo 6). Grupo de investigadores del SORAMIC clinical trial

Hitos:

H1: Seguimiento de los pacientes (Año 2017).

H2: Análisis de supervivencia y de biomarcadores séricos y tisulares de pronóstico y predicción de la respuesta antitumoral. Comunicación de los resultados (Año 2018).

H3: Análisis de estudios anidados (Año 2019)

4.7. Estudio de la eficacia de la quimioembolización con partículas de pequeño tamaño eluyentes de doxorubicina en el tratamiento del HCC.

La quimioembolización transarterial con partículas eluyentes de fármacos (DEB-TACE) es tratamiento habitual del HCC en estadio intermedio en muchos centros. Sin embargo, el tamaño de las partículas habitualmente utilizadas las hace buenas para la inducción de isquemia pero no tanto para la elución de fármacos porque quedan embolizadas proximalmente al tumor.

Descripción: Estudio prospectivo, no controlado, abierto, del empleo de partículas eluyentes de 80-100 micras para el tratamiento del HCC. Los endpoint principales son la tasa de remisiones objetivas por criterios mRECIST y la tasa de efectos adversos.

Objetivo: Estudiar la seguridad y eficacia de las partículas DC-Beads M1

Investigador principal: Bruno Sangro (Grupo 6).

Hitos:

H1: Tratamiento de los pacientes y recogida de datos (Año 2017).

H2: Análisis y publicación de los resultados (Año 2018).

4.8. Impacto del tratamiento previo con radioembolización en la seguridad y resultados de la cirugía hepática de resección y trasplante.

La radioembolización puede usarse como una terapia puente al trasplante hepático en pacientes con HCC y permite ocasionalmente la infraestadificación y el acceso a

tratamiento radical en pacientes con tumores hepáticos de todo origen. Existen dudas sobre la seguridad de la cirugía en estos pacientes por el posible efecto sobre el futuro remanente hepático o sobre la técnica quirúrgica.

Descripción: En una cohorte internacional de más de 100 pacientes, se analizará la incidencia de complicaciones usando la clasificación de Clavien-Dindo y la mortalidad a 30 y 90 días tras la cirugía hepática de resección y trasplante en pacientes con tumores hepáticos primarios y secundarios tratados previamente con radioembolización.

Objetivo: Estudiar el efecto de la radioembolización hepática previa sobre la incidencia de morbimortalidad tras cirugía hepática.

Investigador principal y grupos colaboradores: Bruno Sangro (Grupo 6). Grupo internacional de investigadores del estudio P4S.

Hitos:

H1: Análisis y publicación de los resultados (Año 2017).

4.9. Estudio de la utilidad de la valoración previa con macroagregados de albúmina en el tratamiento de radioembolización y desarrollo de un modelo dosimétrico tridimensional.

La radioembolización hepática consiste en la inyección de partículas radiactivas que no pueden ser movilizadas una vez inyectadas. Para predecir la distribución de las partículas se realiza una valoración previa con macroagregados de albúmina (MAA) radiactivos, que poseen un tamaño similar. Los resultados de esta prueba pueden utilizarse para decidir sobre la indicación del tratamiento y para calcular la actividad de isótopo a inyectar.

Descripción: Se analizará retrospectivamente el impacto del resultado de la prueba de MAA en la contraindicación o cambio de diseño del tratamiento. Utilizando herramientas de dosimetría tridimensional, se intentará averiguar la relación entre la relación dosis-volumen prevista y la aparición de complicaciones, con intención de poder predecir la probabilidad de complicaciones para una dosis y volumen determinados.

Objetivo: Estudiar la capacidad de la prueba de MAA para modificar la indicación o el diseño del tratamiento de radioembolización. Desarrollar un nuevo modelo de dosimetría para el cálculo de la actividad terapéutica.

Investigador principal: Bruno Sangro (Grupo 6).

Hitos:

H1: Modelo dosimétrico. Validación y publicación de resultados (Año 2017).

4.10. Estudio del impacto de la exposición a agentes antiangiogénicos en los resultados de la radioembolización en pacientes con metástasis hepáticas de CCR.

La radioembolización hepática se utiliza como tratamiento de segunda o tercera línea en el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas de CCR quimiorresistente. Se desconoce si el tratamiento antiangiogénico previo, que puede teóricamente dificultar el acceso de las partículas al tumor, impide la adecuada respuesta al tratamiento.

Descripción: Se analizarán retrospectivamente todos los pacientes con metástasis hepáticas de CCR tratados mediante radioembolización, ya sea en regímenes de consolidación de respuesta o de tratamiento de enfermedad quimiorresistente.

Objetivo: Estudiar el impacto del tratamiento antiangiogénico previo en la supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes con metástasis hepáticas de CCR tratados mediante radioembolización.

Investigador principal: Bruno Sangro (Grupo 6).

Hitos:

H1: Finalización de la recogida de datos, análisis y publicación de los resultados (Año 2017).

4.11. Registro europeo de radioembolización en el tratamiento de tumores hepáticos primarios y secundarios.

La radioembolización es un tratamiento del HCC (evidencia de grado 2) y de las metástasis hepáticas de CCR (evidencia de grado 1) que ocasionalmente se emplea para el tratamiento de otros tumores bajo indicaciones ad casum. Existen dos tipos de partículas radiactivas que pueden emplearse a este fin.

Descripción: Se trata de un registro de práctica clínica, multicéntrico e internacional, que pretende recoger y analizar la incidencia de acontecimientos adversos ligados al tratamiento, la tasa de respuestas por criterios RECIST, y la supervivencia global en pacientes con tumores de cualquier histología tratados con radioembolización en centros de experiencia.

Objetivo: Estudiar la incidencia de acontecimientos adversos ligados al tratamiento, la tasa de respuestas por criterios RECIST, y la supervivencia global en pacientes con tumores de cualquier histología tratados con radioembolización con partículas de resina (SIR-Spheres).

Investigador principal y grupos colaboradores: Bruno Sangro (Grupo 6). Grupo de investigadores del registro CIRT de la Sociedad Europea de Radiología Intervencionista (CIRSE).

Hitos:

H1: Recogida de datos y análisis de fiabilidad (Año 2017).

H2: Recogida de datos (Año 2018).

H3: Recogida de datos y publicación de los primeros resultados (Año 2019).

4.12. Registro europeo de quimioembolización con partículas eluyentes de Irinotecan en el tratamiento de las metástasis hepáticas de CCR.

La quimioembolización transarterial con partículas eluyentes de fármacos (DEB-IRI) es un tratamiento de las metástasis hepáticas de CCR generalmente en situación de quimiorresistencia. Life Pearls son un nuevo tipo de partículas con características físicas diferenciadas, que han sido aprobadas para su uso en la Unión Europea, pero sobre las cuales no existen amplios datos de seguridad y eficacia.

Descripción: Se trata de un registro de práctica clínica, multicéntrico e internacional, que pretende recoger y analizar la incidencia de acontecimientos adversos ligados al

tratamiento, la tasa de respuestas por criterios RECIST, y la supervivencia global en pacientes con metástasis hepáticas de CCR.

Objetivos: Estudiar la incidencia de acontecimientos adversos ligados al tratamiento, la tasa de respuestas por criterios RECIST, y la supervivencia global en pacientes con metástasis hepáticas de CCR tratados con Life Pearls.

Investigador principal y grupos colaboradores: Bruno Sangro (Grupo 6). Grupo de investigadores del registro CIREL de la Sociedad Europea de Radiología Intervencionista (CIRSE).

Hitos:

H1: Recogida de datos y análisis de fiabilidad (Año 2017).

H2: Recogida de datos (Año 2018).

H3: Recogida de datos y publicación de los primeros resultados (Año 2019).

H4: Publicación de resultados (Año 2020).

4.13. Registro internacional de trasplante hepático en pacientes con CC intrahepático.

Descripción: Se trata de un registro de práctica clínica, multicéntrico e internacional, que pretende recoger y analizar la supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos en los que el análisis del hígado explantado ofreció o confirmó el diagnóstico de CC intrahepático (tumores incidentales y/o precoces).

Objetivo: Estudiar los resultados del trasplante hepático en pacientes con CC de pequeño tamaño, con la intención de averiguar si la histología debe suponer una contraindicación absoluta.

Investigador principal y grupos colaboradores: Jordi Bruix (Grupo 1). Grupo 6 y grupo internacional de investigadores del Registro de Trasplante Hepático en CC.

Hitos:

H1: Recogida de datos (Año 2017).

H2: Recogida de datos y publicación de los primeros resultados (Año 2018).

H3: Recogida de datos y publicación de resultados (Año 2019).

4.14. Estudio preclínico en un modelo animal de la eficacia de cardiotrofina-1 en la estimulación de la hipertrofia contralateral tras embolización lobar de la vena porta.

La embolización de la vena porta es el tratamiento habitual para intentar incrementar el volumen del futuro remanente hepático y posibilitar o facilitar la cirugía de resección hepática en pacientes con diversos tumores. Sin embargo, su eficacia es limitada y en pacientes con futuro remanente muy escaso rara vez logra obtener un volumen que permita una resección segura. La cardiotrofina 1 puede facilitar la regeneración hepática en modelos de daño agudo y hay indicios de que podría estimular la hipertrofia en modelos animales de resección hepática.

Descripción: Se pondrá a punto un modelo ya conocido de embolización de la vena porta en conejos y se estudiará en él el efecto de la cardiotrofina 1 administrada en distintas pautas antes y después de la embolización, sobre la hipertrofia contralateral.

Objetivo: Estudiar el efecto de la cardiotrofina 1 sobre la hipertrofia contralateral tras embolización de la vena porta.

Investigador principal: Mercedes Iñarrairaegui (Grupo 6).

Hitos:

H1: Análisis y comunicación de los resultados (Año 2017).

4.15. Desarrollo de un modelo animal de daño hepático e hipertrofia contralateral tras radioembolización lobar selectiva.

La radioembolización hepática produce toxicidad hepática en un 5% aproximadamente de los pacientes, que puede ser grave. Su empleo de forma lobar se asocia a atrofia ipsilateral e hipertrofia contralateral que mejoran las posibilidades de rescate quirúrgico.

Descripción: Se intentará realizar radioembolización subtotal del hígado en un modelo de conejos New Zealand no portadores de tumores, inyectando las partículas radiactivas por vía intraarterial o portal. Se estudiarán las alteraciones producidas en los lóbulos radioembolizados y los fenómenos de proliferación hepatocitaria y regeneración hepática en el lóbulo no irradiado. Eventualmente se estudiará el efecto de la cardiotrofina 1 en la magnitud de la hipertrofia contralateral.

Objetivo: Desarrollar un modelo de daño inducido por radioembolización hepática que permita, además, estudiar el efecto de hipertrofia hepática contralateral.

Investigador principal: Mercedes Iñarrairaegui (Grupo 6).

Hitos:

H1: Estudio de los mecanismos de daño e hipertrofia contralateral. Publicación de resultados (Año 2017).

4.16. Estudio de la regeneración hepática y progresión tumoral tras la oclusión portal en pacientes con resección hepática en 2 tiempos por metástasis hepáticas de carcinoma colorectal

Objetivos: El objetivo fundamental del proyecto es el estudio de los perfiles de expresión génica de regeneración hepática y progresión tumoral de metástasis hepáticas de carcinoma colorectal antes y después de la oclusión portal mediante histopatología, inmunohistopatología y Biología Molecular.

Investigador principal: Ricardo Robles (Grupo 7)

Hitos:

H1: Estudiar los mecanismos iniciales intraoperatorios tras la ligadura portal y tras la colocación del torniquete, y analizando la regeneración hepática producida a los 10 días cuando el paciente será sometido a la segunda intervención (Año 2017).

H2: Analizar la progresión tumoral que ocurre en nuestros pacientes que serán sometidos en 10 días a 2 intervenciones quirúrgicas, la segunda tras la realización de la oclusión portal (Año 2018).

H3: Continuar con el análisis de la progresión tumoral (Año 2019).

4.17. Estudio de los factores hemodinámicos y su modulación por diferentes factores en la distribución de partículas terapéuticas inyectadas de forma intraarterial utilizando modelos de dinámica computacional de fluidos.

Las terapias intraarteriales de los tumores hepáticos se basan en la liberación de partículas inertes, eluyentes de fármacos o radiactivas en el torrente sanguíneo arterial que las traslada hacia el territorio donde quedan embolizadas en función de su tamaño. Se desconocen con precisión los factores que influyen en la distribución de las partículas y las posibilidades de manipulación, que son esenciales para mejorar el efecto terapéutico.

Descripción: Utilizando técnicas de dinámica computacional de fluidos elaboradas por el grupo se generarán modelos con diferentes escenarios de carga y distribución tumoral, tipo y posición de catéteres, tipo y cantidad de partículas. Se estudiará además el efecto de los cambios inducidos farmacológicamente en la hemodinámica regional y global hepática y sus consecuencias en la distribución de las partículas terapéuticas. Se diseñará un catéter multiperforado que permita maximizar la distribución homogénea de las partículas en función de las condiciones hemodinámicas.

Objetivo: Estudiar el efecto de distintos tipos de catéteres, técnicas de infusión intraarterial y tratamientos farmacológicos con acción hemodinámica en la distribución de partículas en tumores hepáticos y tejido hepático no tumoral. Diseño de un modelo de catéter específico para radioembolización hepática.

Investigador principal y grupos colaboradores: Bruno Sangro (Grupo 6). Escuela de Ingenieros, Universidad de Navarra

Hitos:

H1: Desarrollo de modelos específicos de FCD para catéteres con cobertura (Surefire) y con punta flexible. Generación y análisis de resultados tras intervención farmacológica (Año 2017)

H2: Diseño de un catéter específico para radioembolización (Año 2018).

4.18. Impacto del tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa en la recurrencia tumoral post tratamiento curativo del HCC y en el desarrollo de HCC de novo en pacientes con cirrosis.

Los fármacos antivirales de acción directa han revolucionado el tratamiento de la hepatitis C, permitiendo la curación de la mayoría de los pacientes tratados. Por razones económicas, se ha primado inicialmente el tratamiento de pacientes con cirrosis, en los que el riesgo de desarrollo de HCC es elevado. Además, con frecuencia creciente se están tratando aquellos pacientes que son tratados exitosamente de un HCC.

Descripción: Se trata inicialmente de analizar retrospectivamente la incidencia de recurrencia de la enfermedad tumoral en pacientes que han alcanzado una remisión completa de un HCC, con cualquier método de tratamiento, y posteriormente han recibido tratamiento con antivirales de acción directa. En un segundo plano se analizará la incidencia de diagnóstico de novo de HCC entre los pacientes cirróticos libres de HCC en el momento de iniciar tratamiento con antivirales de acción directa. De confirmarse la hipótesis, se estudiarán simultáneamente los mecanismos que pueden posibilitar este efecto.

Objetivo: Estudiar si el tratamiento de la hepatitis crónica C con antivirales de acción directa favorece la recurrencia de la enfermedad tumoral en pacientes en situación de remisión completa de un HCC o acelera la aparición de HCC de novo entre los pacientes cirróticos tratados y estudiar los mecanismos involucrados.

Investigador principal y grupos colaboradores: Jordi Bruix (Grupo 1). Grupo 6, otros grupos CIBEREHD (Xavier Forns, José Luis Calleja), otros hospitales españoles.

Hitos:

H1: Caracterización de los pacientes y análisis de resultados en la primera cohorte (Año 2017).

H2: Estudios mecanísticos: Publicación de resultados (Año 2018).

4.19. Estudio sobre factores inmunológicos relacionados con el desarrollo de neoplasias de novo en pacientes receptores de trasplante hepático.

La inmunosupresión que reciben los pacientes trasplantados aumenta su riesgo de desarrollar neoplasias. No se conocen bien los factores inmunológicos que hacen que unos pacientes tengan un mayor riesgo de neoplasia que otros.

Descripción: Se hará un estudio de subpoblaciones linfocitarias (especialmente, caracterización de NK) en 100 pacientes trasplantados. Se compararán los pacientes con / sin desarrollo de neoplasias tras el trasplante.

Objetivo: Evaluar la respuesta inmune (con interés especial en NK) en pacientes trasplantados y valorar su posible influencia en el desarrollo de neoplasias.

Investigador principal: Ignacio Herrero (Grupo 6).

Hitos:

H1: Estudios inmunológicos. Análisis y publicación de resultados (Año 2017).

4.20. Estudio prospectivo para comparar la eficacia clínica de la retirada de inmunosupresión con la minimización de inmunosupresión en el trasplante hepático.

La minimización y el intento de suspensión de la inmunosupresión son dos estrategias destinadas a reducir la toxicidad a largo plazo de los agentes inmunosupresores en los receptores de trasplante hepático.

Descripción: Se llevará a cabo un estudio multicéntrico, nacional, randomizado para estudiar la evolución clínica de los pacientes a los que se intente suspender por completo la inmunosupresión, se minimice su inmunosupresión o mantengan su tratamiento sin cambios. Se realizarán estudios destinados a conocer los mecanismos inmunológicos relacionados con la tolerancia.

Objetivo: Evaluar si la suspensión o la minimización de la inmunosupresión en receptores de trasplante hepático influye sobre su evolución clínica en un objetivo combinado (complicación cardiovascular, insuficiencia renal crónica estadio 4, neoplasia de novo o muerte).

Investigador principal y grupos colaboradores: Ignacio Herrero (Grupo 6). Otros grupos Ciberehd (José Antonio Pons, Manuel de la Mata, Rafael Bañares).

Hitos:

H1: Reclutamiento de pacientes y análisis de laboratorio (Año 2017).

H2: Reclutamiento de pacientes y análisis de laboratorio (Año 2018).

H3: Análisis de resultados (Año 2019).

5. Elaboración, mejora y validación de herramientas de predicción pronóstica y de respuesta terapéutica.

En este subprograma participan todos los grupos del programa. Los objetivos fundamentales se dirigen a desarrollar y perfeccionar las herramientas que permiten clasificar a los pacientes con tumores hepáticos y digestivos en función de su pronóstico, e identificar que subpoblaciones de pacientes se benefician de actitudes terapéuticas concretas, con el impacto que esto tiene en el diseño de ensayos clínicos y en el mejor empleo de los recursos sanitarios. Estos objetivos se abordan en los siguientes proyectos.

5.1 Análisis BIOSTORM con validación independiente de distintas firmas moleculares implicadas en pronóstico de HCC.

El ensayo clínico STORM ha reclutado más de mil pacientes con HCC en situación de ausencia de enfermedad tumoral viable tras resección quirúrgica o ablación percutánea, que han sido randomizados a recibir Sorafenib o placebo.

Descripción: Se emplearán las muestras histológicas recogidas durante el ensayo clínico para evaluar la capacidad de las firmas genéticas descritas en la literatura para predecir recidiva tras resección R0 o ablación percutánea eficaz.

Objetivo: Validar los resultados de las firmas genéticas publicadas para pronóstico de recidiva de HCC tras resección quirúrgica.

Investigador principal y grupos colaboradores: Jordi Bruix (Grupo 1) e investigadores del ensayo clínico STORM.

Hitos:

H1: Análisis final y publicación de resultados (Año 2017).

5.2. Identificación de factores pronósticos basados en biomarcadores y fenotipado inflamatorio de los pacientes con HCC en tratamiento con Sorafenib y otras terapias

No se dispone de marcadores consistentes de supervivencia en pacientes con HCC en estadios intermedio y avanzado, lo que dificulta la identificación de subgrupos de pacientes con diferente beneficio terapéutico y la estratificación de pacientes en ensayos clínicos prospectivos. Se desconoce el efecto que la disfunción hepática y la inflamación sistémica puedan tener en el beneficio terapéutico y el pronóstico de estos pacientes.

Descripción: Se pretende recoger retrospectiva y prospectivamente muestras de sangre y tejido, así como pruebas de imagen estándar y funcional, de pacientes con HCC tratados con Sorafenib para identificar la utilidad de determinados biomarcadores relacionados con propiedades celulares características de las células de HCC o con el fenotipo inflamatorio de los pacientes.

Objetivo: Estudiar la capacidad de determinados biomarcadores, índices de estimación de la función hepática y el fenotipo inflamatorio sistémico para ayudar a identificar pronóstico y beneficio terapéutico en pacientes con HCC.

Investigador principal y grupo colaborador: Jordi Bruix (Grupo 1) y Grupo 6. Otras colaboraciones internacionales

Hitos:

H1: Inclusión y seguimiento de pacientes (Año 2017).

H2: Análisis de datos (Año 2018).

H3: Publicación (Año 2019).

5.3. Respuesta completa a sorafenib en HCC y factores asociados.

Sorafenib prolonga la supervivencia de los pacientes con HCC avanzado por un efecto predominantemente citostático, ya que la tasa de respuestas objetivas es baja. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan respuestas intensas y duraderas.

Descripción: Se pretende reunir en un estudio multicéntrico nacional, la experiencia en la observación de respuesta completa a Sorafenib por criterios RECIST y valorar la posible asociación con parámetros clínicos, analíticos y de imagen previos y posteriores al tratamiento.

Objetivos: Identificar la tasa de respuesta completa a Sorafenib en pacientes con HCC y los factores asociados a la misma.

Investigador principal y grupos colaboradores: Jordi Bruix (Grupo 1). Grupo 6 y diversos hospitales españoles.

Hitos:

H1: Publicación de los resultados (Año 2017).

5.4. Evaluación de los parámetros de progresión según sistema convencional y correlación con supervivencia en HCC.

En el HCC, como en otros tumores, la progresión de la enfermedad dicta cambios de planteamiento terapéutico y define globalmente el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, la evaluación de la progresión se realiza con procedimientos simplistas que no reconocen la heterogeneidad de los patrones de progresión tumoral. Estudios del grupo han revelado que, en pacientes tratados con Sorafenib, el patrón de progresión define en parte el pronóstico.

Descripción: Se pretende recabar información sobre los diferentes patrones de progresión a las distintas modalidades terapéuticas y analizar su correlación con la supervivencia de los pacientes con HCC

Objetivo: Estudiar el efecto del patrón de progresión al tratamiento en el pronóstico de la enfermedad en diversos estadios y modalidades terapéuticas utilizando sistemas convencionales y desarrollar sistemas de valoración nuevos.

Investigador principal y grupo colaborador: Jordi Bruix (Grupo 1) y Grupo 6.

Hitos:

H1: Inclusión y seguimiento de pacientes (Año 2017).

H2: Análisis de datos y publicación (Año 2018).

5.5. Estudio del valor pronóstico y predictivo de respuesta de las técnicas de imagen funcional hepática en pacientes con HCC tratados con Sorafenib.

Más allá de la valoración morfológica, las técnicas de imagen como la tomografía computerizada, la resonancia magnética o la tomografía de emisión de positrones, permiten hoy en día obtener información sobre parámetros funcionales como perfusión, composición molecular, presencia de receptores de membrana o activación de determinadas funciones celulares.

Descripción: Se pretende estudiar sistemática y prospectivamente los resultados de métodos imagen funcional hepática mediante tomografía computerizada y resonancia magnética, e identificar aquellos parámetros que se asocien con una mayor supervivencia o respuesta al tratamiento.

Objetivo: Estudiar si las técnicas de imagen funcional hepática pueden contribuir a predecir el pronóstico de los pacientes con HCC tratados con Sorafenib e identificar subgrupos de pacientes con mayor beneficio terapéutico

Investigador principal: Jordi Bruix (Grupo 1).

Hitos:

H1: Análisis de resultados y publicación (Año 2017).

5.6 Marcadores genéticos, transcriptómicos y proteómicos, y la presencia de células tumorales circulantes relacionados con la evolución del hepatocarcinoma y colangiocarcinoma, co-morbilidades y respuesta a los tratamientos

La escasez de marcadores moleculares de la evolución del hepatocarcinoma y colangiocarcinoma, co-morbilidades y la respuesta terapéutica hace que la detección precoz sea la variable más relevante para conseguir beneficio terapéutico, reducción de la recurrencia tumoral e incremento de la supervivencia de los pacientes.

Descripción: El proyecto evaluará la heterogeneidad molecular y dinamismo de las células tumorales como consecuencia de su evolución molecular, co-morbilidades y presión terapéutica mediante la identificación de marcadores genéticos, transcriptómicos y proteómicos en el plasma, vesículas extracelulares, y la presencia de células tumorales circulantes.

Objetivos: Se caracterizará de forma prospectiva la heterogeneidad molecular en el plasma y exosomas, así como de la presencia de CTCs en los pacientes con hepatocarcinoma y colangiocarcinoma, y su relación con el perfil molecular en el tumor primario, con las co-morbilidades y tratamientos, así como con la morbimortalidad, recurrencia tumoral y respuesta terapéutica en los pacientes. El tipo y características moleculares de las vesículas extracelulares secretadas por células de hepatocarcinoma se valorarán según el grado de diferenciación celular, perfil genético de p53, presión farmacológica y estrés oxidativo/nitrosativo.

Investigador principal y grupos colaboradores: Jordi Muntané (Grupo 8). Grupos 2 y 4. Grupos CIBEREHD (Dr. Falcón-Pérez), Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Miguel Martín), NeuronBio, Granada (Juan M. Alfaro).

Hitos:

H1: Reclutamiento de pacientes, estudios in vitro (Año 2017).

H2: Identificación de los marcadores y células tumorales circulantes en sangre de los pacientes (Año 2018).

H3: Análisis del perfil molecular, presencia de células tumorales circulantes, y su relación con el tumor primario, la presencia de co-morbilidades y tratamientos, así como con las variables clínicas y de respuesta terapéutica (Año 2019).

H4: Publicación de resultados (Año 2020).

5.7 Utilidad de las CTCs, del PET-TAC y de la RNM dinámica con ácido gadoxético para predecir la eficacia de la quimioembolización transarterial en el HCC en espera de trasplante

En espera del trasplante hepático, el tratamiento de la lesión mediante una quimioembolización transarterial (TACE) con microesferas cargadas de adriamicina es actualmente el tratamiento más utilizado (2). Las experiencias comunicadas con el uso de TACE en espera del trasplante hepático derivan principalmente de la publicación de series de casos (3,4). Aunque los resultados no están consolidados, en general se acepta la existencia de un beneficio clínico sustancial, sin un impacto perjudicial sobre la supervivencia postrasplante por HCC. Uno de los estudios más favorables se centró en 48 pacientes con criterios de Milán (5). Después del tratamiento, ningún paciente se

retiró de la lista de trasplante debido a la progresión del tumor, con una tasa de supervivencia a los cinco años después del TOH del 93 por ciento, a pesar de un tiempo medio en lista de espera de 178 días. No existe en la actualidad ningún método fiable que permita evaluar el impacto terapéutico sobre el HCC que tiene la realización de una TACE sobre el tratamiento del HCC en espera del TOH. Aunque la realización de una TAC con contraste un mes después de la misma es el método de evaluación más utilizado, otras técnicas como la RNM dinámica con ácido gadoxético y el PET-TAC se postulan como herramientas útiles al respecto.

Objetivos: Evaluar la correlación existente entre la presencia de células tumorales circulantes y los cambios pre y post-TAC detectados en el PET-TAC y la RNM dinámica con ácido gadoxético y la eficacia terapéutica de la TACE sobre el tumor en pacientes con HCC en espera de un TOH.

Investigador principal y grupos colaborativos: Pablo Ramírez (Grupo 7)

Hitos:

H1: Establecer la relación entre las CTCs, el PET-TAC y la RNM dinámica con ácido gadoxético y el pronóstico, en términos de intervalo libre de enfermedad, en pacientes con hepatocarcinoma sometidos a TACE y posterior TOH (Año 2017).

H2: Establecer la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de probabilidad predictivos de las CTCs, el PET-TAC y la RNM dinámica con ácido gadoxético respecto a la respuesta tumoral tras TACE y la recurrencia del hepatocarcinoma tras TACE y TOH (Año 2018).

H3: Publicación de resultados (año 2019).

5.8. Implicaciones de la heterogeneidad intratumoral en la respuesta al tratamiento de quimio-radioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto

El cáncer de recto representa aproximadamente el 40% de los cánceres colorrectales. A diferencia del cáncer de colon, los pacientes con cáncer de recto en estadio II y III son tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante, ya que se ha demostrado que las tasas de recidivas locales son significativamente menores. Sin embargo, la respuesta

al tratamiento puede abarcar desde la regresión tumoral completa hasta la resistencia total.

Descripción: Se pretende obtener muestras de tumor y suero de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado sometidos a quimio-radioterapia neoadyuvante para intentar identificar biomarcadores predictivos de la respuesta al tratamiento, así como determinar la composición genética de subpoblaciones intratumorales con capacidad de resistencia al tratamiento y crear modelos in vitro para el estudiar tanto la heterogeneidad intratumoral como su influencia en la respuesta al tratamiento.

Objetivo: Evaluar la contribución de la heterogeneidad intratumoral en la predicción de la respuesta al tratamiento neoadyuvante de quimio-radioterapia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado e identificar biomarcadores que ayuden a la estratificación de pacientes en base a su respuesta al tratamiento.

Investigador principal y grupos colaboradores: Jordi Camps (Grupo 3). Grupo 1 y otros grupos CIBEREHD (Juanjo Lozano).

Hitos:

H1: Reclutamiento de pacientes y recogida de muestras (Año 2017).

H2: Uso de técnicas de secuenciación masiva de nueva generación y el análisis de alteraciones genómicas de células individuales a partir de biopsias secuenciales (Año 2018).

H3: Validación de los resultados en una cohorte independiente (Año 2019).

H4: Publicación de resultados (Año 2020).

5.9. Identificación de variantes genómicas para determinar la progresión y respuesta al tratamiento del CCR

A pesar de los progresos alcanzados durante la última década, hay la necesidad de mejorar el conocimiento de las bases genéticas de la progresión del CCR y de la identificación de biomarcadores predictivos para promover la selección de aquellos pacientes probables a responder a la terapia.

Descripción: Se pretende descubrir nuevas alteraciones genéticas asociadas a la recurrencia de la enfermedad en los pacientes con cáncer de colon en estadio II de, identificar perfiles mutacionales y variantes en el número de copias en pólipos malignos, revelar alteraciones genéticas y sus vías de señalización específicamente relacionadas con resistencia al tratamiento, y valorar el papel de la inestabilidad genómica como marcador de la progresión tumoral.

Objetivo: Identificar nuevas alteraciones genómicas que dirigen la progresión y la respuesta al tratamiento del CCR.

Investigador principal y grupos colaboradores: Jordi Camps (Grupo 3). Grupo 1 y Universitat de Barcelona.

Hitos:

H1: Creación de modelos in vitro para estudiar la inestabilidad genómica e implicaciones en cáncer. Técnicas de SNP-arrays y secuenciación de nueva generación en tumores de colon en estadio II (Año 2017).

H2: Utilización de técnicas de secuenciación de nueva generación y FISH en pólipos malignos como modelo para estudiar la evolución clonal y trazar la historia natural del tumor (Año 2018).

H3: Integración de desequilibrios genómicos, secuenciación de nueva generación y análisis de expresión génica de tumores primarios distribuidos temporalmente así como sus correspondientes metástasis antes y después de ser tratadas con agentes quimioterapéuticos (Año 2019).

H4: Publicación de resultados (Año 2020).

5.10. Desarrollo de un modelo predictivo de la falta de respuesta a la quimioterapia en pacientes con hepatoblastoma

En enfermos pediátricos el cáncer hepático más frecuente es el hepatoblastoma, cuyo tratamiento habitual consiste en la administración de quimioterapia neoadyuvante para facilitar su posterior extirpación. Sin embargo, el 20% de los casos no responde a la quimioterapia, son hepatoblastomas de un fenotipo más agresivo, y que tienen un pronóstico funesto.

Descripción: Se pretende caracterizar las bases moleculares de falta de respuesta a la quimioterapia en subtipos de hepatoblastomas; desarrollar un modelo predictivo de quimiorresistencia tumoral y valorarlo in vivo utilizando modelos animales subcutánea y ortotópicos; obtener nuevas líneas celulares de hepatoblastoma con distintas características de quimiorresistencia a doxorubicina y/o cisplatino y utilizarlas para investigar la eficacia de otros fármacos; identificar una huella genética de quimiorresistencia y estudiar su utilidad en pacientes; y valorar in vitro e in vivo la utilidad de terapias vectorizadas individualizadas para la superación de la falta de respuesta del tumor dependiendo de su firma genética de quimiorresistencia.

Objetivo: Desarrollar y validar un modelo predictivo de la falta de respuesta del hepatoblastoma al tratamiento farmacológico estándar administrado con el fin de reducir el tamaño tumoral antes de llevar a cabo la resección quirúrgica.

Investigador principal y grupos colaboradores: José Juan García Marín (Grupo 4). Grupos 1, 2, 5 y 8, otros grupos CIBEREHD (Carolina Armengol), otros hospitales españoles, Imperial College London, University Medical Center Groningen.

Hitos:

H1: Definir la huella genética de quimiorresistencia tumoral en hepatoblastoma y desarrollar un modelo predictivo de fracaso de la quimioterapia (Año 2017).

H2: Obtener nuevas líneas celulares de hepatoblastoma con distintas características de quimiorresistencia a doxorubicina y/o cisplatino y valorar in vitro e in vivo el modelo predictivo. Realizar un estudio retrospectivo de correlación entre la firma genética de quimiorresistencia y la respuesta clínica (Año 2018).

5.11. Participación del factor de transcripción ZEB1 en el desarrollo y pronóstico del cáncer de páncreas

ZEB1 es un factor de transcripción que promueve el desarrollo y la diseminación tumoral. En tumores ratones genéticamente modificados que generan cáncer de páncreas el grupo ha demostrado que el déficit de Zeb1 impide el desarrollo tumoral. Además, en resultados preliminares se ha descrito que la represión de Zeb1 condiciona el desarrollo de un estroma no colaborador con el epitelio pancreático destinado a la transformación oncogénica inducida por KRas.

Descripción: Se evaluará el efecto de Zeb1 en la fibrogénesis y oncogénesis pancreática en ratones con delección heterocigota de Zeb1. En sistema organotípicos se estudiará la participación de Zeb1 en la interacción que los fibroblastos y macrófagos del estroma tumoral establecen con las células neoplásicas del páncreas. En muestras de cáncer de páncreas humano, se analizará la expresión de Zeb1 estromal/pAKT epitelial como factor pronóstico de la enfermedad.

Objetivo: Definir el mecanismo por el cual Zeb1 modifica el microentorno generado en la fase pre-neoplásicas de la oncogénesis pancreática, y estudiar la interacción entre microentorno y células epiteliales pancreáticas en el contexto de mutación oncogénica de KRas.

Investigador principal y grupos colaboradores: Eva C. Vaquero (Grupo 3). Otros hospitales españoles

Hitos:

H1: Análisis en sistemas organotípicos (Año 2017).

H2: Análisis en muestras de cáncer de páncreas humano (Año 2018).

H3: Publicación de resultados (año 2020).

2.5 Acciones Estratégicas

2.5.1. Papel del miRNoma tumoral en la expresión de transportadores de membrana implicados en el desarrollo de tumores digestivos. Evaluación de nuevas estrategias terapéuticas.

Objetivo principal

Obtener un perfil de miRNAs asociados a la pérdida de expresión de los transportadores hCNTs y determinar su impacto en el proceso carcinogénico, todo ello con el objetivo final de establecer nuevas dianas terapéuticas.

Objetivos específicos

1. Determinar los miRNAs candidatos a regular la expresión de las proteínas hCNTs en muestras de cáncer colorectal, adenocarcinoma pancreático y hepatocarcinoma humanos.
2. Evaluar la expresión de los miRNAs y los hCNTs en líneas celulares humanas y en muestras apareadas de los tumores mencionados.
3. Validar la implicación de los miRNAs alterados en la pérdida de expresión de los transportadores.
4. Analizar el efecto de la restitución de los transportadores, mediante modulación de los miRNAs encontrados, en modelos preclínicos de las neoplasias estudiadas.
5. Determinar la presencia de los miRNAs validados en muestras de sangre de pacientes afectos de cáncer colorectal, cáncer de páncreas o hepatocarcinoma.

1. Determinar los miRNAs candidatos a regular la expresión de las proteínas hCNTs en muestras de cáncer colorectal (CRC), adenocarcinoma pancreático (PDAC) y hepatocarcinoma humanos.

La elección de los miRNAs candidatos se realizó mediante el análisis bioinformático (TargetScan, Pictar, Microcosm, miRWalk, TarBase, Diana miR-Path, Ingenuity) del extremo 3'-UTR de los mRNAs de los transportadores hCNT1 y hCNT2. De entre todos los candidatos obtenidos en más de tres bases de datos, se hizo una primera selección teniendo en cuenta que estos miRNAs estuvieran sobre-expresados en CRC y PDAC según datos propios y bibliográficos. Además también se consideró que su unión fuera común a los dos transportadores. Así, los candidatos escogidos para CRC y PDAC fueron miR-10b, miR-15b, miR-17-5p, miR-18a, miR-20a, miR-106a, miR-106b, miR-122, miR-150 y miR-424. En el caso de hepatocarcinoma también se realizó una criba mediante datos bibliográficos para determinar los candidatos sobre-

expresados y de entre ellos se escogieron 6 miRNAs cuya secuencia de unión se hubiese encontrado en el extremo 3'-UTR de los mRNAs de los dos transportadores (miR-106b, miR-106a, miR-10a, miR-17, miR-18a, miR-20a) y uno específico para cada transportador, miR-9 para hCNT1 y miR-93 para hCNT2.

2. Evaluar la expresión de los miRNAs y los hCNTs en líneas celulares humanas y en muestras apareadas de los tumores mencionados.

El análisis de los transportadores hCNT1 y hCNT2 en CRC y PDAC mostró una tendencia a disminuir la expresión del mRNA en los dos tipos de tumores, siendo ésta significativa para hCNT1 en PDAC y hCNT2 en CRC (Fig. 1). Disminución que se corroboró a nivel de expresión proteica en CRC y PDAC para hCNT1 (Fig.2). Actualmente se están probando distintos anticuerpos contra hCNT2 para poder realizar el mismo análisis para este transportador.

3. Validar la implicación de los miRNAs alterados en la pérdida de expresión de los transportadores.

Actualmente se han empezado a clonar los extremos 3'-UTR de los transportadores hCNT1 y hCNT2 para validar la implicación de los miRNAs escogidos en la regulación de su expresión.

4. Analizar el efecto de la restitución de los transportadores, mediante modulación de los miRNAs encontrados, en modelos preclínicos de las neoplasias estudiadas.

En base a los resultados obtenidos se ha empezado a validar la implicación de los miRNAs miR-17, miR-18 y miR-106a en la modulación del transportador hCNT1. Para ello se han silenciado estos miRNAs en las líneas celulares derivadas de PDAC y se ha analizado la expresión de los transportadores (Fig 7). Los resultados preliminares muestran una posible regulación del transportador hCNT1 al silenciar los miRNAs, efecto que parece depender de la línea y el miRNA.

Actualmente se está aumentando el número de experimentos y se está analizando el silenciamiento de miR-106a en líneas de CRC.

Hitos: Determinación y validación los miRNAs candidatos a regular la expresión de los hCNTs. Restitución de los transportadores mediante la modulación de los miRNAs (Año 2017).

2.5.2. Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, para valorar el efecto de rivaroxaban en la recanalización de la trombosis venosa portal y en la supervivencia en pacientes con cirrosis y trombosis venosa portal.

Fase	Año/mes de ejecución	Hitos	Entregables
I	2015-septiembre	Elaboración y presentación de la propuesta	Propuesta
II	2015-noviembre	Evaluación propuesta	Concesión, 1ª anualidad
II	2016-marzo	Protocolo: elaboración protocolo, consenso entre grupos	Protocolo final
II	2016-abril	Solicitud de financiación adicional a AES	Envío a AES como proyecto de investigación
III	2016-abril	Envío a los comités éticos	Obtención de la aprobación
III	2016-junio	Enviar a la Agencia Española del Medicamento	Obtención de la aprobación
II	2016-diciembre	Resolución AES	Comunicación al CIBERehd del resultado (favorable/no)
IV	2016-diciembre	Preparación del material/medicación	Documento de recepción de material/medicación en los centros
V	2017-abril	Inicio de la inclusión	Documento de inicio de la inclusión
V	2018	Análisis intermedio de resultados	Documento de análisis intermedio
V	2019	Conclusión de la inclusión	Documento de fin de la inclusión
V	2020	Fin de seguimiento	Documento de fin del seguimiento y cierre del estudio
VI	2020	Elaboración de la base de datos	Base datos
VI	2021	Análisis final del estudio	Documento de análisis final del estudio
VII	2021	Elaboración de resúmenes	Presentación de abstracts en congresos
VII	2022	Elaboración del manuscrito	Manuscrito enviado a publicar
VIII	2022	Reuniones para modificar las recomendaciones clínicas	Modificación de guías clínicas

2.5.3. *Búsqueda de nuevos marcadores en Colangiocarcinoma.*

Introducción

La ausencia de marcadores específicos y sensibles y la baja eficacia de la quimioterapia contribuyen al mal pronóstico del colangiocarcinoma (CCA), cuya incidencia y mortalidad están aumentando en todo el mundo. La detección temprana del CCA y en particular de las lesiones pre-invasivas, concretamente las neoplasias biliares intra-epiteliales y papilares intra-ductales del conducto biliar, se ha convertido en un objetivo diagnóstico para la mejora del manejo de estos pacientes.

En trabajos recientes, realizados de forma independiente por los grupos solicitantes, se han obtenido datos interesantes que han servido de base para iniciar una nueva línea de actuación sinérgica catalizada por esta convocatoria del CIBERehd en busca de nuevos marcadores de CCA. Se ha propuesto la utilidad del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT) como diana para vectorizar derivados citostáticos de ácidos biliares hacia el CCA, ya que esta proteína, localizada en el polo apical de los colangiocitos, mantiene su expresión en la membrana plasmática no polarizada de las células de CCA [5]. Su uso como marcador tumoral ha sido objeto de una solicitud de patente (P201530726), y se pretende validar su utilidad clínica en el marco de la acción estratégica. Por otro lado, se propone investigar el valor diagnóstico y pronóstico de la identificación y caracterización de microvesículas extracelulares (MVE) y células tumorales circulantes (CTCs) características de las biopsias líquidas, cuyo interés está creciendo en los últimos años, especialmente en diagnóstico del cáncer, ya que son técnicas mínimamente invasivas.

Objetivo Principal: El objetivo de este trabajo es identificar nuevos marcadores propios de CCA y discriminatorios tanto de carcinoma hepatocelular (HCC) como de otras enfermedades biliares asociadas con progresión al desarrollo de CCA, tales como la colangitis esclerosante primaria (CEP).

Objetivos específicos:

Objetivo 1: Obtención de anticuerpos monoclonales frente a ASBT más específicos que los actualmente disponibles para su uso en inmunohistoquímica, western blot y citometría. Adaptación de las técnicas de utilización de MVE extraídas de suero y orina (objetivo 2), así como el uso de CTCs (objetivo 4) para la detección de ASBT. Valoración clínica de los métodos y herramientas obtenidas y su comparación con otros marcadores tumorales.

Objetivo 2: Aislamiento, caracterización (morfología, composición y cantidad) de MVE provenientes de: i) cultivos primarios de colangiocitos humanos normales y de

células de CCA humano, ii) suero y orina de un modelo de CCA ortotópico en ratones inmunodeficientes, y iii) suero y orina de pacientes con CCA, CEP, HCC, cirrosis e individuos sanos.

Objetivo 3: Coordinación de la recogida y distribución de las muestras clínicas, tanto controles como pacientes. Seguimiento de los aspectos de correlación entre los marcadores identificados en el estudio y las características, evolución clínica y respuesta al tratamiento quirúrgico y/o farmacológico de los pacientes incluidos en el estudio.

Objetivo 4: Validar la utilidad de los procedimientos basados en características físicas (diámetro celular, ScreenCell®) y biológicas por expresión de ABST (CCA) y ASGPR (hepatocarcinoma), así como marcadores (EpCam, ICAM-1 y citoqueratina) para la detección de las líneas de CCA y HCC con distintos grados de diferenciación tumoral. Identificar la utilidad del procedimiento seleccionado para la detección de CTCs en la sangre de los pacientes con CCA y HCC.

Responsables:

1. Rocío I. Rodríguez Macías (Universidad de Salamanca). **Coordinadora.**
2. Jesús M. Bañales Asurmendi (Hospital Universitario Donostia, San Sebastián)
3. Bruno Sangro Gómez-Acebo (Clínica Universitaria de Navarra-CIMA, Pamplona)
4. Jordi Muntané Relat (Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla)

Hitos

HITOS	Tiempo (Años)	Grupos Responsables	Colaboradores
Determinación de la expresión de ASBT en muestras hepáticas por RT-QPCR e inmunohistoquímica en CCA, HCC, CBP, CEP y controles.	2º	HEVEFARM	Bruno Sangro Matías Ávila Jesús Bañales Luis Bujanda Jordi Muntané
Adaptación de las técnicas de obtención de microvesículas extracelulares para la detección de ASBT en suero y orina.	2º	HEVEFARM	Jesús Bañales Luis Bujanda

Adaptación de la detección de ASBT en células tumorales circulantes.	2º	HEVEFARM	Jordi Muntané
Valoración clínica de los métodos y herramientas obtenidas y su comparación con otros marcadores tumorales.	2º	HEVEFARM	Bruno Sangro Matías Ávila
Aislamiento y caracterización de microvesículas de cultivos primarios de suero y orina de un modelo de CCA ortotópico en ratones inmunodeficientes.	2º	BIODONOSTIA	Rocío IR Macías José JG Marín
Aislamiento y caracterización de microvesículas de suero y orina de pacientes con CCA, CEP, HCC, cirrosis e individuos sanos.	2º	BIODONOSTIA	Bruno Sangro Matías Ávila Jordi Muntané Rocío IR Macías José JG Marín
Coordinación de la recogida y distribución de las muestras clínicas, tanto controles como de pacientes.	2º	CIMA	Jesús Bañales Luis Bujanda Jordi Muntané Rocío IR Macías José JG Marín
Seguimiento de los aspectos de correlación entre los marcadores identificados en el estudio y las características, evolución clínica y respuesta al tratamiento quirúrgico y/o farmacológico de los pacientes incluidos en el estudio.	2º	CIMA	Jesús Bañales Luis Bujanda Jordi Muntané
Validar la utilidad de los procedimientos basados en características físicas y biológicas para la identificación de líneas de CCA y HCC con distintos grados de diferenciación tumoral.	2º	Virgen del Rocío	Rocío IR Macías José JG Marín

<p>Identificar la utilidad del procedimiento seleccionado para la detección de celulares tumorales circulantes en la sangre de pacientes con CCA y HCC.</p>	<p>2º</p>	<p>Virgen del Rocío</p>	<p>Rocío IR Macías José JG Marín Bruno Sangro Matías Ávila Jesús Bañales Luis Bujanda</p>
---	-----------	-------------------------	---

Periodo de ejecución: 2016-2017 (2º año)

2.5.4. Modelo de ratón FRG con hígado humanizado para el estudio de enfermedades hepáticas humanas y hepatotoxicidad por fármacos-FRG mice with humanized liver to study human liver diseases and drug-induced liver injury.

La escasa disponibilidad de muestras humanas de pacientes con enfermedades hepáticas supone una limitación para la identificación de tratamientos terapéuticos más novedosos y eficientes. La generación del ratón FRG constituye un gran avance en la investigación traslacional de las enfermedades hepáticas y su aplicación en humanos. Dicho modelo experimental (el ratón FRG), debido a sus propiedades genéticas e inmunosupresión, permite la sustitución de los hepatocitos murinos por hepatocitos humanos, con una tasa de eficiencia entre 70-80%. Dicho proceso se inicia tras la necrosis masiva de los hepatocitos murinos deficientes en Fah, una enzima involucrada en el catabolismo de la tirosina, seguido del xenotransplante de hepatocitos humanos tras su administración vía bazo. El establecimiento de dicha colonia de ratones FRG en el campus del Hospital Clínic, supondrá un avance significativo en la investigación traslacional de hepatología, y una herramienta útil de interés transversal entre investigadores del CIBERehd.

Hitos: Los hitos alcanzables durante este plan de acción 2017-2020 con respecto al modelo FRG incluyen:

- 1) Establecimiento de la colonia de ratones FRG en el estabulario de la Facultad de Medicina. Para desarrollar este paso, se necesita contar con personal familiarizado con el uso de los ratones FRG y sus características genéticas y de inmunosupresión para un adecuado xenotransplante de hepatocitos humanos.

- 2) Caracterización de la enfermedad del hígado graso (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en ratones FRG mediante tratamiento con dieta HFD (60% grasa), así como dieta enriquecida en ácidos grasos saturados palmítico y mirístico asociada con lipodistrofia.
- 3) Caracterización de la esteatohepatitis alcohólica (ASH) en ratones FRG tras tratamiento con dieta enriquecida en alcohol y colesterol. Estudios adicionales se realizarán en ratones FRG a los que se les ha reemplazado las células inflamatorias hepáticas murinas por humanas tras trasplante de medula ósea.
- 4) Determinación de la susceptibilidad de ratones FRG a la toxicidad por paracetamol y/o ácido valproico y la influencia de fármacos que inducen la acumulación de colesterol lisosomal mediante inhibición de NPC1 y esfingomielinasa ácida.
- 5) Susceptibilidad de los ratones FRG al daño hepatocelular por isquemia-reperfusión caliente y fría.
- 6) Infección de ratones FRG por virus de la hepatitis C.

Dichos hitos serán abordados en colaboración con diferentes investigadores de distintos programas del CIBERehd.

2.5.5. Use of human tissue in translational gastroenterology research.

Antecedentes

El CIBEREHD ha facilitado la colaboración entre grupos de investigación de enfermedades gastrointestinales y hepáticas procedentes de toda España durante los últimos 9 años. En el Programa 2, centrado en motilidad gastrointestinal, neuroinmunología y enfermedades inflamatorias, queremos utilizar esta experiencia para fomentar el trabajo en equipo entre los distintos grupos mediante la búsqueda de proyectos de cooperación y la creación de sinergias.

Se obtiene tejido gastrointestinal de forma rutinaria de pacientes sometidos a biopsias gastrointestinales o cirugía abdominal para diversas patologías y es una importante fuente de tejido humano para investigación. Los donantes de órganos son también una buena fuente de tejido gastrointestinal. Sin embargo, Esta disponibilidad no se aprovecha del todo bien y los datos obtenidos de estudios con intestino humano son relativamente escasos con pocos grupos de investigación que gestionen el uso de muestras humanas para producir nuevos conocimientos científicos. A pesar de haber

material potencialmente disponible, es necesario abordar varias cuestiones metodológicas, de regulación y de organización para mejorar el acceso y optimizar la calidad y fiabilidad de los resultados obtenidos cuando se estudian estas muestras. Creemos que fomentar el intercambio de tejido humano de grupos bien definidos y caracterizados de pacientes mejoraría la traslación de nuestra investigación básica.

Se hacen grandes esfuerzos para aplicar nuevas técnicas en los laboratorios de investigación básica. Se lleva a cabo con éxito una amplia gama de técnicas en los grupos de nuestro programa, sin embargo, la aplicación de nuevas técnicas es, en algunos casos, difícil por requerir un alto nivel de conocimientos y habilidades técnicas. Creemos que la mejora de la colaboración en el CIBEREHD también podría ayudar a los investigadores jóvenes con educación científica básica a introducir nuevas técnicas en sus grupos.

Hay dos iniciativas europeas que deben tenerse en cuenta para esta acción estratégica: a) dentro del programa Horizonte 2020, COST promueve la creación de redes entre grupos de investigación, animándoles a compartir, crear y aplicar el conocimiento, para contribuir al objetivo de fortalecer las bases científicas y tecnológicas del Espacio Europeo de Investigación y mejorar la competitividad europea; b) El Comité de Educación de la *United European Gastroenterology* (UEG) desarrolló un curso práctico de ciencia básica en el año 2013, dedicado a la utilización de tejidos humanos en la investigación traslacional en gastroenterología.

Objetivo Principal: Establecer un nuevo mecanismo de asociación para los científicos básicos que utilizan tejido humano dentro del Programa 2 del CIBEREHD y extender esta cooperación a nivel europeo.

Objetivos específicos:

a) Mapa con las actividades de investigación básica, incluidos los investigadores, las enfermedades objeto de estudio, proyectos de investigación, técnicas y muestras humanas dentro del Programa 2 del CIBEREHD.

b) Promover la interacción y trabajo en red mediante la organización de talleres y reuniones específicas para los investigadores jóvenes, intercambios y una plataforma de Internet (Intranet CIBEREHD) para la comunicación entre grupos.

c) Intercambiar conocimientos, proyectos de investigación comunes y recursos:

- Mediante el desarrollo de técnicas de protocolos comunes
- El intercambio de muestras humanas
- Convertir proyectos de investigación individuales en proyectos cooperativos mediante la atracción de investigadores de otros grupos a los proyectos en marcha de un grupo y participando en proyectos de otros grupos.

d) Ampliar esta cooperación a nivel europeo a través de COST y futuras acciones de la UEG.

Entregables

Esperamos obtener durante los 2 próximos años:

1- Un mapa interactivo con todos los grupos del programa 2 para facilitar la búsqueda de áreas intereses comunes entre grupos que identifique a los investigadores, las enfermedades estudiadas, proyectos de investigación, técnicas y muestras humanas utilizadas.

2- Un programa de talleres/reuniones durante 2 años para la formación de investigadores y promover la colaboración entre los grupos y ofrecer vías eficaces de comunicación (CIBEREHD intranet).

3- Un conjunto de procedimientos normalizados de trabajo (PNT) para las muestras humanas en la investigación básica GI, desarrollado en colaboración con los grupos que usan esas técnicas de investigación.

4- Al menos 10 proyectos de cooperación y publicaciones donde un grupo comparte su proyecto y sus técnicas y otros dos colaboran ya sea con muestras o personal. El objetivo es que cada grupo pueda ofrecer un proyecto y solicitar la colaboración de al menos otros dos grupos y participar en al menos dos proyectos de otros grupos. El resultado final de esta acción será de al menos un proyecto para cada grupo del Programa 2 donde:

- El grupo que proporciona el proyecto de investigación va a conseguir más muestras o personal para acelerar el proyecto.
- El grupo colaborador obtendrá experiencia en una nueva técnica y la participación en cualquier publicación resultante del proyecto.

5- Una propuesta de Acción COST basada en este tema y una propuesta curso práctico de ciencia básica con la colaboración entre CIBEREHD y UEG dedicado a la utilización de tejidos humanos en la investigación traslacional en gastroenterología.

Presupuesto

1- Un mapa interactivo con todos los grupos del Programa 2 y vías eficaces de comunicación (CIBERehd intranet)→6.000 €

2- Reuniones / talleres y etapas (incluyendo gastos de viaje y alojamiento).

Reuniones→ 10.000 €

Estancias → 30.000 €

3- Un conjunto de procedimientos operativos estándar (SOP) centrados en el uso de muestras humanas en la investigación básica GI.

Costes editoriales→ 6.000 €

4- Investigación colaborativa.

Preservación de la muestra y Transporte → 20.000 €

Consumibles y Reactivos → 20.000 €

5- Una Propuesta Acción COST (H2020) basada en este tema y coordinación con la enseñanza de la UEG.

Gestión→ 8.000 €

TOTAL→ 100.000 €

Métodos e información básica para esta acción estratégica:

a. Plan de trabajo

b. Lista de los grupos participantes

c. Red de cooperación

d. Enfermedades objeto del estudio

e. Proyectos de investigación

f. Experiencia técnica de cada grupo

g. Muestras

a) Plan de trabajo

Para lograr los objetivos, haremos lo siguiente:

- Proporcionar la información sobre el personal, proyectos de investigación, tipo de muestras humanas y técnicas de laboratorio utilizadas para cada grupo del programa 2
- Desarrollar (junto con los técnicos de informática del CIBEREHD) un mapa interactivo con todos los grupos para facilitar la búsqueda de áreas de interés comunes entre grupos, la identificación de los investigadores, las enfermedades estudiadas, proyectos de investigación, técnicas y muestras humanas utilizadas.
- Definir los procedimientos normalizados de trabajo (SOP) para la recogida, conservación y uso de muestras humanas en la investigación básica GI. Esto se desarrollará a través del acuerdo de los grupos que utilizan esas técnicas de investigación, que se publicará como un manual de Investigación en Enfermedades gastrointestinales.
- Organizar 4 talleres / reuniones en las que: (1) los investigadores presentarán sus proyectos y conocimientos técnicos; (2) se diseñará un manual de procedimientos normalizados de trabajo; (3) se presentará y actualizará la investigación cooperativa; y (4) se diseñará una propuesta de acción COST.
- Desarrollar un plan de investigación estructurado para aquellos investigadores que se alojen durante 1-2 meses en otro laboratorio del Programa 2.
- Describir las condiciones óptimas para el intercambio de muestras entre los grupos humanos (normas éticas, recogida de muestras y transporte).
- Coordinar al menos 10 proyectos de cooperación y publicaciones donde un grupo comparte su proyecto y sus técnicas y al menos otros dos colaboran ya sea con muestras o personal. Como regla general, todos los grupos ofrecerán 1 proyecto individual para solicitar la colaboración de al menos otros 2 grupos y participarán en al menos dos proyectos de los otros grupos. El resultado final de esta acción es que:
 - El grupo que proporciona el proyecto de investigación va a conseguir más muestras o personal para acelerar el proyecto.
 - El grupo colaborador obtendrá experiencia en una nueva técnica y la participación en cualquier publicación resultante del proyecto.

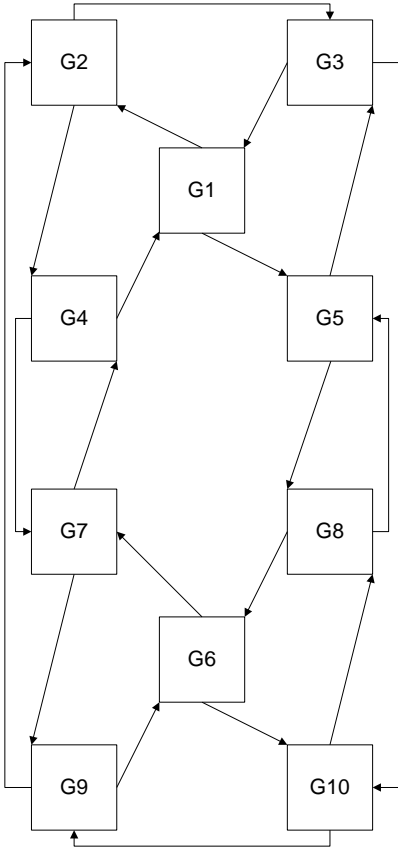
- Desarrollar una propuesta de acción COST para promover la investigación básica con muestras humanas en Europa. COST promueve la creación de redes entre grupos de investigación, animándoles a compartir, crear y aplicar el conocimiento, para contribuir al objetivo de fortalecer las bases científicas y tecnológicas del Espacio Europeo de Investigación y mejorar la competitividad europea. Desarrollar una propuesta de Curso práctico de ciencia básica con la colaboración entre CIBEREHD y UEG, dedicado a la utilización de tejidos humanos en la investigación traslacional en gastroenterología.

b) Relación de los grupos participantes.

La acción se dirige principalmente a los investigadores básicos del Programa 2 (todos los grupos están en la lista). Cada investigador básico representa al grupo.

IP/Institución	Investigador Básico	e-mail
E Cabré (IGTP, Barcelona)	J Manyé	josepmanye@gmail.com
J Pérez Gisbert (H. La Princesa, Madrid)	D Bernardo, P Muñoz A Marín	javier.p.gisbert@gmail.com d.bernardo.ordiz@gmail.com
J Panés (H. Clínic, Barcelona)	A Salas	ASALAS1@clinic.ub.es
X Calvet (H Taulí, Sabadell)	S Lario MJ Ramírez-Lázaro	slario@tauli.cat mramirezl@tauli.cat
A Lanás (H. Clínic, Zaragoza)	E Piazuelo P Baptista	epiazor@unizar.es pbaptista.iacs@aragon.es
F Sánchez de Medina (U. Granada, Granada)	F Sánchez de Medina O Martínez J Gálvez	fsanchez@ugr.es omartine@ugr.es jgalvez@ugr.es
P Clavé (H Mataró/UAB, Barcelona)	R Farré D Alvarez	ricard.farre@med.kuleuven.be dalvarezbe@cscdm.cat
F Azpiroz (H. Vall d'Hebron, Barcelona)	M Vicario	mariavicario2002@yahoo.es
V Esplugues (U. Valencia, Valencia)	D Barrachina	dolores.barrachina@uv.es
M Esteve (H. Mútua Terrassa, Terrassa)	A Carrasco	mariaesteve@mutuaterrassa.cat acarrasco@mutuaterrassa.cat

c) Proyecto de red de cooperación



d) Enfermedades objeto del estudio

d.1 Neurogastroenterología y enfermedades de la motilidad

- Enfermedad de reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett
- Dispepsia funcional
- Síndrome del intestino irritable
- Enfermedad diverticular y diverticulosis
- Íleo postoperatorio
- Pseudo-obstrucción intestinal crónica
- Neurotransmisión entérica

d.2 Enfermedades inflamatorias e inmunológicas

- Esofagitis eosinofílica
- Enteritis linfocítica (todas las etiologías)
- Colitis microscópica (colágena y linfocítica)
- Enfermedad celíaca
- Enfermedades inflamatorias intestinales
- Enterocolitis necrotizante
- Infección por *Helicobacter pylori*

e) Proyectos individuales existentes

1. Neurogastroenterology and motility

- Papel de la integridad del epitelio esofágico en la enfermedad de reflujo gastroesofágico GERD (R Farré)

- Papel de la integridad del epitelio duodenal y la inflamación de bajo grado en la dispepsia funcional (R Farré).
- Las alteraciones patológicas de la motilidad del colon en el íleo postoperatorio, síndrome del intestino irritable y enfermedad diverticular (P Clavé)
- Inhibición del transporte de protones para la quimioprevención y tratamiento del adenocarcinoma de esófago: para este proyecto estamos recogiendo muestras de tejido del esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico. El objetivo es analizar la expresión de diferentes transportadores de protones unidos a la membrana en la transformación neoplásica del esófago de Barrett a adenocarcinoma esofágico. (E Piazuolo)
- Mecanismos moleculares y biológicos implicados en la progresión neoplásica de esófago de Barrett: la identificación de biomarcadores de riesgo neoplásico y nuevas dianas terapéuticas: el objetivo es encontrar biomarcadores morfológicos y moleculares para identificar pacientes con esófago de Barrett en alto riesgo de desarrollar adenocarcinoma. (E Piazuolo)
- Identificación de las vías de activación moleculares y celulares locales asociadas a anomalías motoras intestinales (M Vicario)
- Marcadores de mucosa inmunológicos de disfunción gastrointestinal en el síndrome del intestino irritable (M Vicario)

2. Inflammatory and immune diseases

Enfermedades inmunes

- Papel de los linfocitos CD8 en la etiopatogenia de la esofagitis eosinofílica (M Vicario)
- Análisis proteómico y metabolómico en la enteritis linfocítica debido a la enteropatía sensible al gluten (A Carrasco).
- Respuesta inmune de las mucosas en la colitis microscópica (A Carrasco).
- Inmunopatogenia de la enteritis linfocítica debido a la enteropatía sensible al gluten (A Carrasco).

Microbiota infección / H. pylori

- Evaluación de la microbiota intestinal, genoma y transcriptoma interacción en busca de un biomarcador de la recurrencia postoperatoria en la enfermedad de Crohn (J Manyé)
- Estudio prospectivo de incidencia y factores de riesgo para el riesgo de infección en la EII (proyecto INFEII) (A Carrasco)
- Identificación de nuevos inmunomoduladores péptidos derivados de la microbiota con la utilidad de biomarcadores (D Bernardo)
- Bajo nivel de infección por H. pylori. Evaluación de la infección por H. pylori en pacientes con hemorragia por úlcera péptica, linfoma MALT y dispepsia H. pylori-negativos. (MJ Ramírez-Lázaro, S Lario)
- Micro RNA y mRNA de perfiles en el corpus-antro humano de los pacientes infectados con y sin lesiones precursoras del cáncer gástrico (MJ Ramírez-Lázaro).
- Análisis de los microRNAs en circulación (S Lario)
- Metabolómica de lesiones precursoras del cáncer gástrico (X Calvet).
- Metagenómica gástrica (X Calvet).

Enfermedades inflamatorias (EII)

- La modulación de la autofagia epitelial por los macrófagos: relevancia para la cicatrización de heridas en la enfermedad de Crohn (D Barrachina)
- Caracterización de doble positivo no convencional (DP) CD3 + CD4 + CD8 + y células doblemente negativo (DN) CD3 + CD4-CD8 T y células linfoides innatas (CIT) en el intestino sano, la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal (A Carrasco)
- La compartimentación de células dendríticas del intestino humano en enfermedades inflamatorias del intestino (D Bernardo)
- Participación de la actividad de la matriz extracelular en la aparición de complicaciones en curso de la enfermedad de Crohn y en el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos (J Manyé).
- Perfil genético funcional en la enfermedad de Crohn. Efecto sobre el desarrollo de la recurrencia posquirúrgica (J Manyé).

- Las respuestas de células T específicas de antígeno microbiano en la enfermedad de Crohn (A Salas)
- Papel de la fosfatasa alcalina en la inflamación intestinal. (F Sánchez de Medina)
- El papel del epitelio intestinal en la patogénesis de la enfermedad, y la respuesta a diferentes factores ambientales y del estroma (A Salas).

Terapia

- El papel de la interleucina 10 en la refractariedad de esteroides en la enfermedad de Crohn (EC) (A Carrasco)
- Las investigaciones dirigidas a la validación etnofarmacológica de las plantas medicinales en la comunidad autónoma de Andalucía con actividad antitumoral y antiinflamatorio. (F Sánchez de Medina)
- Evaluación del efecto de los extractos vegetales y sus componentes principales en la producción de mediadores en explantes de colon. (F Sánchez de Medina)
- Mecanismos tenidos en cuenta en las perturbaciones de transporte de iones en el intestino inflamado. (F Sánchez de Medina)
- Efectos perjudiciales de los corticoides sobre la función de la barrera mucosa. (F Sánchez de Medina)
- Perfil de genes en respuesta a los corticosteroides en la colitis ulcerosa (J Manyé)
- La eficacia del tratamiento con células dendríticas autólogastolerogénicas en la enfermedad de Crohn (A Salas)

f) La experiencia técnica en cada grupo

Fisiología in vitro

- Técnica de baño de órganos. Estudios de contractilidad in vitro. Los cambios en la tensión de las tiras se medirán utilizando transductores de fuerza isométrica (modelo 03 transductor de fuerza y modelo de la serie 7 del polígrafo, respectivamente, Grass Instruments Co., Quincy, MA), y se registra en un ordenador con el software de adquisición de datos AcqKnowledge® (MP100, BiopacSystems, Inc, Goleta, CA, EE.UU.) (P Clavé)

- Mediciones de la permeabilidad intestinal in vivo en ratas y seres humanos (prueba de la lactulosa / manitol) e in vitro (cámaras Ussing) en biopsias humanas y líneas de células epiteliales humanas (R Farré)

Biología celular

- Citometría de flujo: (M Vicario // J Manyé // D Barrachina// A Carrasco // D Bernardo // A Salas // P Baptista).

- Aislamiento y cultivo celular: (A Salas // A Carrasco // D Bernardo // J Manyé // M Vicario // D Barrachina // P Baptista // MJ Ramírez-Lázaro)

- La hibridación in situ (A Salas)

- Ensayos de *transwell migration* (D Bernardo // D Barrachina)

- Biobanco: -20°C, -80°C y N2 líquido (A Carrasco)

Técnicas de bioingeniería de órganos

- Bioingeniería de organoides intestinales: (P Baptista)

- Aislamiento y expansión de células madre intestinales: (P Baptista)

- Aislamiento y expansión de células progenitoras/madre esofágicas, gástricas, hepáticas, biliares y pancreáticas: (P Baptista)

Inmunohistoquímica / Microscopía

- Inmunohistoquímica (J Manyé // D Barrachina// A Salas // D Alvarez// R Farré //M Piazuelo//M Vicario // F Sánchez de Medina // D Bernardo// P Baptista // MJ Ramírez-Lázaro)

- Inmunofluorescencia (D Barrachina // M Vicario// D Bernardo // P Baptista// A Salas)

- Microscopía electrónica (J Manyé // R Farre// M Vicario)

- Microdissección por captura láser (E Piazuelo // P Baptista)

Técnicas de Biología Molecular

- Real Time PCR: (J Manyé // A Salas // M Vicario// R Farré // D Barrachina// D Alvarez // A Carrasco// F Sánchez de Medina // P Baptista//S Lario)

- Western blot (D Barrachina // M Vicario// R Farré // J Manyé // A Carrasco// F Sánchez de Medina // P Baptista)

- ELISA / Multiplex (D Bernardo // A Salas // M Vicario// R Farré // J Manyé // A Carrasco // MJ Ramírez-Lázaro)
- Estudios ómicos: NGS (genoma y de microARN) microarrays (transcriptoma y proteínas), bioinformática, sistemas de la biología. (J Manyé // A Salas)
- Aislamiento de ADN en muestras de heces, 16s rRNA y análisis metagenómica (A Salas)
- EIA (J Manyé)
- Análisis de metilación por pirosecuenciación (E Piazuelo)
- Inmunotransferencias y LFIA para la detección de H. pylori (MJ Ramírez-Lázaro // S Lario).
- Metabolómica (X Calvet)
- Metagenómica (X Calvet)

g) muestras de tejido gastrointestinal humano

1. Neurogastroenterología y motilidad

- Resecciones quirúrgicas intestinales de íleo postoperatorio (POI), síndrome del intestino irritable (SII) y enfermedad diverticular (DD) (P Clavé)
- Segmentos transmurales esofágicos e intestinales procedentes de donantes de órganos (R Farré / M Vicario)
- Biopsias endoscópicas de la mucosa esofágica e intestinal (R Farré / M Vicario)

2. Enfermedades inflamatorias e inmunológicas

Enfermedades inmunológicas

- Muestras intestinales: biopsias (esófago, duodeno, íleon terminal, colon) y piezas quirúrgicas (íleon y colon) (A Carrasco // M Vicario)
- Criptas intestinales aisladas de biopsias de colon o íleon (A Salas)
- Sangre: suero y PBMC (A Carrasco // M Vicario)

Microbiota

- Orina y heces (J Manyé // A Salas)

- Oral, cutánea y muestras ambientales (J Manyé)

Inflamatoria (EII)

- Biopsias intestinales de pacientes con EII (D Barrachina //A Carrasco //D Bernardo //A Salas)

- Resecciones quirúrgicas intestinales de pacientes con EII (D Barrachina // A Carrasco // D Bernardo // F Sánchez de Medina // J Manyé)

- Muestras de sangre de pacientes con EII (D Barrachina //A Carrasco // D Bernardo// F Sánchez de Medina // J Manyé // A Salas)

Infección por H. pylori

- Biopsias-Corpus -Antrum de dispépticos (H. pylori) de pacientes infectados. (S Lario)

- Muestras fecales de pacientes dispépticos. (S Lario)

- Suero / Plasma de pacientes dispépticos. (MJ Ramírez-Lázaro)

3. PROGRAMAS TRANSVERSALES

3.1. Política de Recursos Humanos

La política de recursos humanos del CIBEREHD está dirigida a apoyar la labor de los grupos de investigación que lo componen a través de incorporar personal investigador y de apoyo, así como fomentar la cooperación entre investigación básica y clínica para favorecer la transferencia a aplicaciones prácticas, y promover la cohesión entre los grupos con el fin de cumplir los objetivos generales del CIBEREHD y los específicos de los programas en que está integrado cada grupo. La forma de conseguirlo pasa por la captación de talento, la formación continuada de sus componentes a través del plan de formación, y el apoyo con personal específico a estructuras transversales comunes (plataformas tecnológicas, bioinformática, biobanco, web).

La captación de talento es especialmente importante cuando se trata de incorporar nuevo personal investigador a los grupos del CIBEREHD. A este efecto, favorecemos en primer lugar -incentivándola económicamente- la contratación de personal altamente cualificado (jóvenes doctores), seguido de la de investigadores pre-doctorales y técnicos cualificados, adecuando su perfil a las necesidades del grupo para cumplir los objetivos del CIBEREHD. Asimismo, desde la creación del CIBEREHD instituímos la figura de investigador contratado senior, que está previsto poder dotar económicamente a lo largo del presente cuatrienio una vez se haya implementado la carrera profesional del personal investigador contratado por el CIBEREHD. Esta vía de incorporación de investigadores es limitada y está condicionada por el presupuesto del CIBEREHD. La posibilidad de contratación según la Ley de la Ciencia permitirá ofrecer contratos más prolongados y estables tanto post-doctorales como pre-doctorales.

La carrera profesional del personal investigador recientemente aprobada es un instrumento de vital importancia para captar talento para los CIBER. Esta incorpora 4 grados; el primero es el investigador postdoctoral contratado (doctores recientes); el segundo es el doctor acreditado (investigadores con una trayectoria postdoctoral relevante que superen una evaluación externa equivalente a la de un investigador del Programa Miguel Servet o Santiago Ramón y Cajal); el tercero es el investigador consolidado (status que se adquiere tras superar una nueva evaluación externa a los 5 años de ser doctor acreditado), y finalmente el grado más alto corresponde a

investigadores de alto nivel, equivalentes a un Profesor Titular/Catedrático de Universidad o a un Profesor de Investigación del CSIC. El disponer de esta carrera investigadora permite de una parte estimular al personal más joven para seguir progresando y manteniendo una labor de primer nivel y de otra, poder ser competitivos con otras instituciones a la hora de captar y/o mantener investigadores de talento reconocido. Otra forma de incorporación de talento es la adscripción a los grupos de investigadores clínicos y básicos de las instituciones que forman parte del consorcio. A este efecto hemos arbitrado políticas de incentivo, como son las ayudas a investigadores menores de 45 años que tengan proyectos competitivos a nivel nacional o internacional en activo.

Dentro de la política de recursos humanos, el plan de formación de los investigadores está estructurado en varios niveles. En el propio grupo, la dirección del CIBEREHD supervisa y fomenta la realización periódica de sesiones científicas y seminarios, así como la realización de tesis doctorales por parte de los investigadores predoctorales. Asimismo, tiene establecido el programa de profesor visitante de manera que un investigador principal de un grupo efectúe una estancia de unos días en otros grupos para intercambiar conocimientos y facilitar los trabajos colaborativos. A nivel individual, el CIBEREHD tiene establecidos programas de estancias cortas de un investigador, tanto en otros grupos del CIBEREHD como en otros centros, así como de asistencia a cursos para el aprendizaje de nuevas técnicas y el aumento de sus conocimientos. La formación y colaboración entre los grupos de un programa, se facilita mediante las reuniones específicas de programa y de las reuniones de los grupos que participan en las acciones estratégicas del CIBEREHD. A nivel general del CIBEREHD existen otras acciones formativas: las Jornadas Científicas Anuales, las Jornadas de presentación de plataformas, y la organización por el CIBEREHD, en colaboración con las Sociedades Científicas de nuestra área temática, de Cursos de Postgrado, Jornadas Formativas y Simposios específicos. Todas estas actividades están detalladas en el Plan de Formación.

3.2 Plan de Formación

Una de las misiones fundamentales del CIBEREHD es aumentar los conocimientos de sus componentes a todos los niveles (técnicos, diplomados de enfermería, licenciados predoctorales e investigadores doctores) con la finalidad de favorecer tanto la investigación de excelencia, como el intercambio de conocimientos entre los miembros de los diferentes grupos del CIBEREHD. Para ello dentro del Plan de Acción plurianual se ha diseñado un Plan de Formación, siendo el responsable del mismo el Coordinador de Docencia. Este Plan de Formación, una vez aprobado por el Consejo Rector, se va desarrollando según las disponibilidades presupuestarias, acordando el Comité de Dirección en sus reuniones la priorización de las distintas acciones y programas, de acuerdo con las propuestas del Director Científico, del Coordinador de Docencia y de las disponibilidades presupuestarias. Como se detalla a continuación algunas de las acciones van dirigidas a aumentar los conocimientos individuales de un investigador y favorecer de esta manera la productividad de su grupo, mientras que otras acciones están dirigidas, además, a favorecer la cohesión del CIBEREHD mediante el intercambio de investigadores entre los grupos o el desarrollo de acciones conjuntas. En líneas generales el Plan de Acción contempla las mismas acciones y programas que el Plan anterior.

Las acciones y programas del Plan de Formación son los siguientes:

1. Programa de movilidad

1.1. Objetivos

Los objetivos de las acciones de movilidad son favorecer el conocimiento de los investigadores mediante el aprendizaje de nuevas técnicas, el intercambio de conocimiento entre los grupos del CIBEREHD y el fomento de proyectos colaborativos. Para ello existen varias acciones, dirigidas tanto a investigadores jóvenes como seniors.

1.2. Acciones

1.2.1. Estancias formativas en centros del CIBEREHD. Son estancias de corta duración, de una a seis semanas, dirigidas tanto a postgraduados predoctorales como a doctores, cuya finalidad es el aprendizaje de una técnica concreta, la realización de experimentos complementarios a los que está realizando en su centro y el inicio o continuación de un proyecto conjunto.

1.2.2. Programa de profesor visitante intra/extramural, por el que un investigador senior actúa como profesor visitante en un grupo del CIBEREHD, con objeto de fomentar la interacción personal y la colaboración científica de investigadores de distintos centros. Duración aconsejada: una semana.

1.2.3. Estancias formativas de corta duración. Duración: de 6-8 semanas Es un tipo de estancias para las que existe pocas vías de financiación y que puede ser muy útil para aprender una nueva técnica o completar un trabajo experimental. A desarrollar preferentemente por investigadores jóvenes y en el extranjero. Excepcionalmente, según disponibilidad presupuestaria, pueden ser de hasta 3 meses.

1.3. Procedimiento para la solicitud

1.3.1. El investigador interesado debe remitir al coordinador de docencia el formulario correspondiente de solicitud, que está disponible en la Intranet en el que conste sus datos de filiación, los datos del centro donde va a efectuar su estancia, los objetivos concretos de la misma, la fecha prevista y el presupuesto de gastos. Esta solicitud debe ir acompañada, de una carta de aceptación del jefe de grupo donde va a efectuar la estancia.

1.3.2. La solicitud será examinada primero por el coordinador de docencia y posteriormente por una comisión formada por el director científico, el gerente y el propio coordinador de docencia, que en el plazo máximo de diez días emitirá una resolución en función al interés científico de la solicitud y a las disponibilidades presupuestarias que será comunicada al interesado y a su jefe de grupo.

1.3.3. Antes de efectuar la resolución el coordinador de docencia puede recabar información adicional al interesado, al jefe de grupo o al coordinador del programa correspondiente.

1.3.4. Los gastos debidamente justificados le serán reembolsados al investigador una vez finalizada la estancia, ajustándose a la cuantía de la ayuda concedida.

1.3.5. El investigador deberá remitir al coordinador de docencia en el plazo de un mes una breve memoria explicativa de la actividad desarrollada durante su estancia.

2. Programa de perfeccionamiento.

2.1. Objetivo

El programa de perfeccionamiento comprende una serie de acciones encaminadas a facilitar el desarrollo de la carrera investigadora y a mejorar la formación de los investigadores mediante la adquisición de nuevos conocimientos.

2.2. Acciones

2.2.1. Ayuda a los investigadores jóvenes.

Se trata de una acción estratégica destinada a favorecer el desarrollo de una línea de investigación propia a investigadores jóvenes, mediante la concesión de una financiación adicional de 25.000€ anuales, durante dos años, para la contratación de un técnico o la adquisición de material de laboratorio. Esta acción, iniciada en 2007, ha tenido muy buenos resultados, beneficiándose de la misma 44 investigadores.

Los requisitos para la solicitud de esta ayuda son ser doctor contratado o adscrito al CIBEREHD, tener menos de 45 años y ser investigador principal de un proyecto competitivo nacional en activo. Las solicitudes deben dirigirse al director científico. El

número de ayudas (máximo 10 por año) se decide de acuerdo al presupuesto y la selección de los beneficiarios de la ayuda se efectúa por parte del comité de dirección, a propuesta del coordinador de docencia y del director científico. Debido a restricciones presupuestarias esta ayuda se interrumpió en el año 2013 y las nuevas convocatorias dependerán de las posibilidades económicas.

2.2.2. Ayuda para la asistencia a Cursos, tanto básicos como clínicos, así como a Jornadas y Conferencias Monotemáticas, sobre una enfermedad determinada o un aspecto concreto de la especialidad y relacionado con una de las líneas de investigación prioritaria del CIBEREHD.

La financiación de esta acción cubre los gastos de inscripción, desplazamiento y estancia del investigador. El procedimiento para solicitar la ayuda es el mismo que el detallado para las acciones de movilidad.

Están excluidos de esta acción, la inscripción y los gastos de asistencia a congresos, tanto nacionales como internacionales, incluso en los casos en los que el investigador tenga alguna comunicación aceptada.

3. Programa de promoción de actividades formativas.

3.1. Ayuda para llevar a cabo actividades formativas organizadas por miembros del CIBEREHD.

La ayuda consiste en patrocinar, co-organizar o co-financiar cursos de postgrado, jornadas científicas, simposios o reuniones para la presentación de nuevas técnicas o métodos diagnósticos cuyos organizadores pertenezcan a grupos del CIBEREHD.

El investigador responsable de la organización enviará una carta de solicitud al director científico y al coordinador de docencia con los detalles de la actividad y el tipo de ayuda solicitada, adjuntando también un programa preliminar. Para la concesión de la ayuda se tendrá en cuenta la temática de la actividad, la participación en el profesorado de miembros de diferentes grupos del CIBEREHD, la audiencia a la que va dirigida y las disponibilidades presupuestarias. Se priorizan actividades organizadas por varios grupos y de ámbito internacional. En ningún caso el CIBEREHD cubrirá

todos los gastos del evento, sino que puede cofinanciar parte de las actividades estrictamente científicas. El patrocinio del CIBEREHD debe quedar reflejado convenientemente en el programa y demás medios de difusión de la actividad. Desde el año 2014 el patrocinio del CIBEREHD también se extiende a los Másteres dirigidos por investigadores del CIBEREHD.

3.2. Jornadas de presentación de plataformas biotecnológicas del CIBEREHD. El objetivo de esta acción es poner en contacto a los investigadores del CIBEREHD con los responsables de las plataformas, para que conozcan las posibilidades de las mismas y fomentar su utilización. La presentación de estas plataformas y su utilización por parte de los grupos, se efectúa en el curso de las reuniones generales de investigadores, existiendo la posibilidad de organizar una jornada específica sobre las mismas.

3.3. Apoyo a las actividades formativas organizadas por los grupos. Desde la coordinación de docencia se fomentarán y supervisarán las actividades docentes de los grupos (seminarios, conferencias, cursos de doctorado...), efectuándose también un registro de las mismas. Existe la posibilidad de financiar, a petición del jefe de grupo, un seminario o conferencia a cargo de un profesor invitado.

4. Programas formativos en colaboración con Sociedades Científicas.

Este programa consiste en establecer convenios de colaboración entre el CIBEREHD y las Sociedades Científicas de la especialidad, de manera que el CIBEREHD participe como co-organizador, de cursos de postgrado, cursos de formación de residentes y otras actividades formativas auspiciadas por estas sociedades.

Se han establecido convenios con la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), pudiendo ampliarse en un futuro a otras sociedades afines. En el próximo cuatrienio se prevé continuar con el convenio de colaboración establecido por las mencionadas sociedades científicas.

5. Acciones formativas virtuales.

El objetivo de estas acciones es fomentar la comunicación y la colaboración entre los grupos a través de la página web. Comprenden tres tipos de acciones:

5.1. Elaboración de un catálogo de las técnicas que los diferentes grupos pueden ofrecer a los demás y ponerlas a disposición de todos los miembros del CIBEREHD.

5.2. Incorporación a la página web de las presentaciones más relevantes efectuadas en las diferentes actividades formativas presenciales. Dado que ya está completamente operativa la web del CIBER se prevé dinamizar estas actividades formativas virtuales.

5.3. Fomentar las videoconferencias entre grupos que comparten proyectos colaborativos o entre todos los componentes de un programa, con el fin de no limitar la comunicación entre ellos a las reuniones presenciales durante las Jornadas.

Tabla 1. PLAN DE FORMACION DEL CIBEREHD

1. *Programa de movilidad*
 - Estancias formativas en centros del CIBEREHD*
 - Programa de profesor visitante intra/extramural
 - Estancias formativas de corta duración*

2. *Programa de perfeccionamiento*
 - Ayuda a investigadores jóvenes
 - Ayuda para asistencia a cursos, jornadas y conferencias monotemáticas*

3. *Programa de promoción de actividades formativas*
 - Ayuda para actividades formativas organizadas por miembros del CIBEREHD
 - Jornadas de presentación de plataformas biotecnológicas
 - Apoyo a las actividades formativas organizadas por los grupos

4. *Programas en colaboración con Sociedades Científicas*
 - Convenios de colaboración con la AEEH y AEG para co-organizar actividades formativas.

5. *Acciones formativas virtuales*
 - Elaboración de un catálogo de técnicas
 - Incorporación de presentaciones relevantes a la página web

*Los formularios de solicitud se hallan en el *Anexo 1*.

3.3 Comunicación

La difusión del trabajo que efectúan los grupos de investigación y de los objetivos alcanzados es un aspecto muy importante del CIBEREHD, ya que es la forma de visualizar la actividad, forma parte de la evaluación y es la manera de demostrar a la sociedad el retorno de los fondos asignados.

Objetivos generales:

- Conseguir que el CIBEREHD sea capaz de transmitir las capacidades que definen su identidad e intencionalidad.
- Posicionar una imagen pública, interna y externa, que genere los atributos de potencia, innovación, eficacia, eficiencia, competencia y calidad con los que desarrolla su actividad de investigación.
- Reforzar e incrementar su visibilidad y notoriedad pública a través de la comunicación, difusión y divulgación de los proyectos de investigación que desarrolla.
- Convertirlo en referente en hepatología y gastroenterología.

Procedimiento:

1. Un miembro del Comité de Dirección será el encargado de centralizar toda la información remitida por los grupos.
2. Los grupos deben responsabilizarse de remitir toda la información relevante que generen, publicaciones destacadas, patentes obtenidas, cursos, jornadas y conferencias organizadas etc. Es conveniente que dentro de cada grupo exista un responsable de canalizar la información y transmitirla al Comité de Dirección.
3. Conseguir una buena colaboración entre los departamentos de comunicación de las instituciones consorciadas y el CIBEREHD, de manera que la información (notas de prensa, comunicados etc) se genere de forma coordinada y no existan duplicidades innecesarias.
4. El Departamento de comunicación del CIBER será el encargado de la difusión de las noticias por diferentes canales, dependiendo del impacto de las mismas. Asimismo se pondrá en contacto con los investigadores para ampliar las noticias y también, en caso necesario, pondrá en contacto a los investigadores con los medios de difusión.

Departamento de Comunicación del CIBER

Con la unificación de los distintos programas CIBER se creó un Departamento de Comunicación con el objetivo de difundir el trabajo de los grupos de investigación del CIBER a través de los medios de comunicación y otros canales propios.

Los objetivos y método de trabajo del Departamento de Comunicación se exponen en el *Anexo 2*.

4. PLATAFORMAS

El CIBEREHD cuenta con las siguientes Plataformas:

4.1 CICBIOGUNE (Responsable M^a Luz Martínez-Chantar). Plataformas

Propias:

4.1.1 Metabólica

4.1.2 Proteómica

4.1.3 Análisis Genómico

4.2 BIOINFORMATICA (Responsable Juanjo Lozano). Plataforma Propia.

4.3 BIOBANCOS

4.3.1 Biobanco Clínic. (Responsable Julià Panés y Anna Bosch).
Plataforma Ajena.

4.3.2 Banco de Hígados Esteatósicos. (Responsable Maria Jose
Gomez-Lechon).

4.4 E-CATCH (Responsable Álvaro Díaz González). Plataforma Propia.

4.5 CIBERHEP (Responsable David Tabernero y Dra. María Buti). Plataforma
Propia.

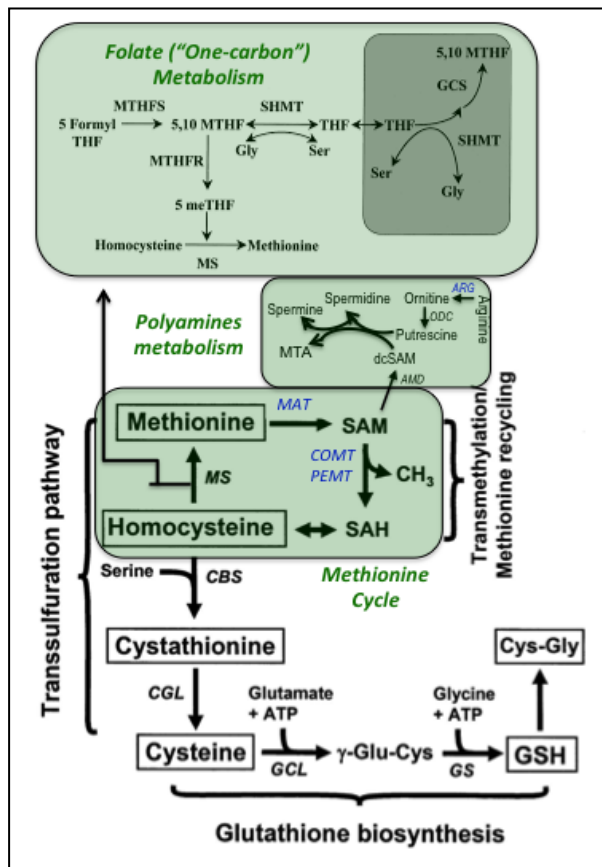
4.6 REHEVASC (Responsable JC García-Pagán). Plataforma Mixta (Ciberehd
y AEEH).

4.7 HEPA-C (Responsable Carlos Fernández Carrillo). Plataforma Mixta
(Ciberehd y AEEH).

4.1 CIC bioGUNE

4.1.1. Plataforma Metabólica CIC bioGUNE

La plataforma de metabolómica de CIC bioGUNE está especializada en el análisis dirigido de diferentes rutas metabólicas que incluyen el ciclo de la metionina y el metabolismo de las poliaminas y del glutatión. En los próximos cuatro años la



plataforma implementará el análisis cuantitativo de nuevas rutas incluyendo metabolismo del ácido fólico, y desarrollará nuevos métodos que ayuden a la integración de las distintas rutas metabólicas. En esta dirección, la plataforma pondrá especial hincapié en la puesta a punto de la metodología para el análisis de aductos de glutatión con el objetivo de dar cobertura a estudios enfocados a elucidar los mecanismos de toxicidad inducida por fármacos. Otro de los objetivos importantes para este cuatrienio será el desarrollo de una metodología que permita realizar estudios de fluxómica en cultivos celulares utilizando distintos

aminoácidos y fuentes de carbono marcadas. El propósito es poder proporcionar no solo la cantidad existente de los metabolitos en un momento determinado, sino también proporcionar información sobre la velocidad de formación de los distintos metabolitos. Dentro de este aspecto, una de las acciones ya iniciadas en la plataforma es la puesta a punto de distintos ensayos enzimáticos que permitan de manera sensible y específica definir mejor determinados flujos metabólicos. En este sentido, se espera que dentro de este cuatrienio estén disponibles los métodos para la determinación en muestras de hígado de las siguientes actividades enzimáticas: citocromo P450, esterasa (CES), metionina adenosil-transferasa (MAT) y PE-N-metil-transferasa (PEMT), catecolamina metil-transferasa (COMT). Además, la plataforma de metabolómica en los últimos años se ha centrado en el análisis de muestras y tejidos especializados como larvas de *Drosophila*, muestras fecales, hipocampo o

nervio ciático. Continuando con la especialización en el próximo cuatrienio la plataforma de metabolómica se centrará en la implementación de la metodología necesaria para analizar compartimentos sub-celulares que incluyen la mitocondria y los exosomas.

Plataforma Resonancia Magnética Nuclear Metabolómica CIC bioGUNE.

Desde hace varios años, la espectroscopía de alta resolución mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha demostrado su eficiencia en el estudio y análisis metabolómico de todo tipo de biofluidos proporcionando una amplia información del metaboloma en relación a condiciones patológicas o estados fisiológicos de un organismo (1). La alta reproducibilidad en las técnicas de RMN da a este método un gran número de ventajas sobre otras técnicas analíticas. RMN ha sido utilizado para el estudio de un amplio rango de enfermedades, a través del estudio de biofluidos, células y tejidos intactos obtenidos de biopsias. Muchos de esos biofluidos se obtienen fácilmente, de manera no invasiva, y además se pueden obtener frecuentemente. Es una técnica cuantitativa y no destructiva aunque el uso de RMN en el descubrimiento de biomarcadores se complica con el hecho de que existen numerosas variables que pueden afectar a la composición metabólica, incluyendo el estrés, ayuno, drogas, género, edad, actividad física, etc. Al final de los años 60, el desarrollo de la Transformada de Fourier en RMN y posteriormente en los 70, la aparición de los imanes superconductores, permitió el comienzo de la aplicación de RMN en metabolismo de biofluidos. La primera aplicación real en este campo data de los años 80 (2). Posteriormente, el desarrollo tecnológico en RMN con la aparición de campos magnéticos más fuertes y las crio-sondas, llevó a un enorme incremento en la sensibilidad de esta técnica. Aún así, su sensibilidad es baja comparada con la espectrometría de masas y no está diseñada para detectar biomarcadores genéticos, proteómicos o peptídicos. Sin embargo, la preparación directa de las muestras sin necesidad de derivatización, así como la rapidez con la que se pueden hacer medidas tanto en 1D como en 2D, la convierten en una técnica muy efectiva, comparada a los numerosos métodos convencionales que serían necesarios para conseguir los mismos resultados. Asimismo la capacidad de cuantificación de los metabolitos de manera fácil y reproducible permiten que sea una herramienta ideal para el estudio del metaboloma.

En la plataforma las muestras de diferente origen se están procesando mediante los procedimientos operativos estándar obtenidos por Bruker (SOPs), para posteriormente someterlos a análisis por RMN. En este momento utilizamos un espectrómetro

AVANCE 600 MHz (Bruker) acoplado al módulo SampleXpress lo que permite medir multitud de muestras automáticamente y su identificación mediante código de barras. A mediados del 2016 se instalará en CIC bioGUNE otro espectrómetro AVANCE 600 MHz con una sonda y una configuración óptima para el análisis de metabólico de todo tipo de muestras. Este espectrómetro se conectará al robot SampleJet que permite una mayor automatización del proceso, así como un control de la temperatura de las muestras. Se realizarán las calibraciones necesarias en el espectrómetro, y posteriormente se lanzarán los experimentos de resonancia que en este caso serán monodimensionales de protón con y sin filtro de biomoléculas (para obtener espectros en los que se puedan distinguir las moléculas pequeñas), y espectros bidimensionales tanto TOCSY como editados en J con objeto de identificar mejor los diferentes metabolitos. Cada espectro contiene cientos de líneas espectroscópicas por lo que con sólo una medida es posible obtener información de muchos metabolitos. El software que se utiliza para el control del espectrómetro es el TOPSPIN, con el que se procesarán los espectros para la posterior integración y cuantificación de sus picos.

En este punto se utilizan todas las herramientas estadísticas disponibles con el objetivo primordial de diferenciar entre la variabilidad natural de las muestras y la generada por otras causas como por ejemplo, la existencia de alguna enfermedad. Por ello se utilizamos varias herramientas de análisis estadístico multi- y univariante. Entre ellas, MestrNova (Mestrelab), SIMCA-P (Umetrics) y AMIX (Bruker).

Mediante TOPSPIN se caracterizan algunos metabolitos y para los demás se utilizan bases de datos específicas como la de Bruker así como las existentes en la literatura. Asimismo se utilizará el programa AMIX (Bruker) que contiene herramientas de análisis de espectros como reconocimiento de patrones, análisis de picos y multipletes, etc.

1- Bell et al NMR studies of body fluids NMR Biomed. 1989 Dec;2(5-6):246-56.

2- Nicholson et al. Proton-nuclear-magnetic-resonance studies of serum, plasma and urine from fasting normal and diabetic subjects. Biochem J. 1984 Jan 15;217(2):365-75.

PLAN DE ACTIVIDADES 2017-2020

Actualmente en la plataforma de metabolómica mediante RMN de CICbioGUNE se están desarrollando diferentes aplicaciones de la metabolómica. A continuación se adjunta una breve descripción de los proyectos así como las tareas a realizar.

1-Detección de biomarcadores en enfermedades hepáticas. Concretamente se ha analizado suero de pacientes portadores del virus de la Hepatitis C que ha progresado a cirrosis frente a los que no la han desarrollado y se han detectado varios metabolitos que pueden encontrarse involucrados en el desarrollo de la cirrosis hepática.

Tareas a realizar: análisis de espectros de suero con el fin de encontrar marcadores de progresión fibrótica. Posibilidad de análisis de muestras adicionales de suero y orina.

2- Análisis de orina de neonatos con el fin de detectar evidencias metabólicas derivadas de una serie de enfermedades congénitas. El objetivo a largo plazo es el de crear una herramienta de apoyo al diagnóstico de desórdenes de carácter metabólico. En concreto, se pretende investigar si existen evidencias experimentales para detectar patologías no frecuentes derivadas de deficiencias congénitas en el metabolismo de carbohidratos, ácidos grasos, lípidos, purinas, pirimidinas etc. Al mismo tiempo se pretende determinar cual es la variabilidad intrínseca en las muestras de orina teniendo en cuenta los factores geográficos, dietarios y los hábitos de la población de este entorno geográfico.

Tareas a realizar: obtención de muestras adicionales de orina. Evaluación del perfil estándar en la CAPV. Análisis estadístico cuantitativo univariante de los metabolitos asociados con enfermedades raras.

3- Determinación de la "salud metabólica" en adultos. Se está considerando la extensión de la metodología desarrollada para neonatos para la monitorización de perfiles normales y patológicos de una porción significativa de la población de la CAPV (como región de estudio). A partir de la colección de muestras de orina, fundamentalmente se analizará (cuantitativamente) un conjunto de entre 100 y 150 metabolitos, pertenecientes mayormente al metabolismo primario.

Tareas a realizar: diseño experimental y obtención de un conjunto de muestras de orina. Evaluación del perfil estándar en la CAPV. Análisis estadístico cuantitativo univariante de los metabolitos asociados con patologías prevalentes.

4.1.2 Plataforma de Proteómica CIC bioGUNE

Peptidómica mediante nLC MS/MS

La proteómica se puede considerar como una de las -ómicas establecidas donde se engloba la identificación, cuantificación y caracterización de proteínas. En esta área está tomando protagonismo una nueva disciplina que se centra en el análisis de los péptidos endógenos generados por el organismo. El procesamiento específico de proteínas mediante proteasas pueden dar péptidos de diferentes funciones: hormonas, factores de crecimiento, citocinas etc. Últimamente se está extendiendo la idea de que los péptidos generados endógenamente nos pueden mostrar un camino alternativo en la búsqueda de biomarcadores y en un reciente artículo se ha mencionado que la peptidómica pudiera albergar mayor cantidad informativa desde el punto de vista.

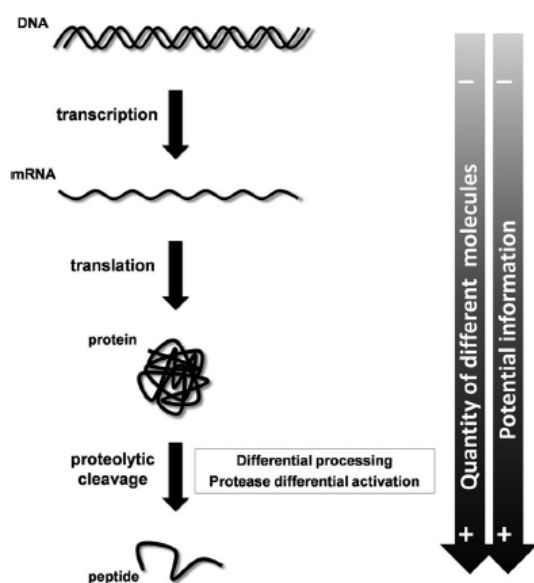


Figura 1. Aplicación de las tecnologías -ómicas al descubrimiento de nuevos biomarcadores (Adaptado de Bauca *et al. Clinical Chemistry*, 2014)

En la plataforma de proteómica hemos puesto ya a punto la metodología de extracción de péptidos SPE y el análisis de su perfil mediante MALDI TOF. Recientemente hemos optimizado y trasladado la metodología al análisis de péptidos naturales mediante nLC MS/MS, y aplicado la misma al estudio de péptidos en lagrime (Azkargorta *et al. J Proteome Res*, 2015). Nuestra intención es desarrollar esta aproximación a la detección y cuantificación de péptidos naturales a biofluidos como la orina. Esto nos permitirá ahondar en la detección de biomarcadores de manera no invasiva en un nicho analítico hasta ahora no estudiado.

Análisis de modificaciones post-traduccionales: fosforilación y glicosilación.

Las modificaciones post-traduccionales en proteínas tienen una importancia vital ya que pueden regular la actividad, definir la localización, comprometer la interrelación

con otras proteínas, definir su estabilidad etc. Nuestro compromiso es seguir ahondando en la puesta a punto de la preparación de muestra y perfeccionamiento de las metodologías de adquisición en los espectrómetros de msas en tándem para la correcta caracterización de modificaciones post-traduccionales como p.e. la fosforilación y la glicosilación. Para el primero pondremos a punto métodos como el de la purificación de péptidos fosforilados mediante afinidad a metales, siendo uno de los que mejores resultados ofrece el dióxido de titanio (TiO₂). Al respecto, estamos directamente involucrados en una puesta a punto del primer experimento multi-céntrico a nivel europeo para la evaluación de la calidad del análisis de péptidos fosforilados dentro del marco de ProteoRed-ISCI. En cuanto la glicosilación, se pretende empezar por la caracterización de péptidos con modificaciones glucídicas simples, para proseguir con la determinación de sitios de N-glicosilación para más adelante abordar la caracterización de los glicanos.

4.1.3 Plataforma de Genómica CIC bioGUNE

Uno de los objetivos principales de la Plataforma de Análisis de Genomas del CIC bioGUNE es la identificación y validación de variantes genéticas (por ejemplo, los polimorfismos de un solo nucleótido, diferencias en patrones de expresión génica o diferencias en la regulación epigenética por metilación del DNA) implicados en enfermedades complejas, es decir, causadas por alteraciones en múltiples genes. Para ello, se examinan los genomas completos de pacientes y controles mediante técnicas de alto rendimiento, en concreto microarrays y/o secuenciación masiva.

También en esta plataforma se desarrollan herramientas bioinformáticas para el análisis de los datos obtenidos por las distintas técnicas que se han puesto a punto. Estas herramientas bioinformáticas permiten la interpretación biológica de los resultados mediante el examen *in-silico* de la funcionalidad de los genes identificados, y a través de la investigación de su implicación en la etiología de las enfermedades y su posible mecanismo de acción.

Plan de Acción de la plataforma de análisis de genomas de CIC bioGUNE para el cuatrienio 2017-2020

La plataforma de análisis de genomas tiene como **hitos**:

1. La mejora de las tecnologías de caracterización de metilomas (metilación de DNA a nivel de genoma completo) mediante secuenciación masiva

Para ello se están probando distintas opciones de preparación de muestras y evaluando las variaciones que cada una de ellas aporta al resultado. Como prueba de concepto se está trabajando con el DNA de un modelo de ratón transgénico que presenta una hipometilación del DNA global rotunda en colaboración con el Profesor Mato

2. El perfeccionamiento de la tecnología utilizada actualmente para la secuenciación masiva de RNAs pequeños (smallRNAs)

En este caso se está teniendo en cuenta la controversia que existe al respecto de la variación de captura de microRNAs según la secuencia de adaptadores que se utilice en la preparación de librería. Por ello, en la plataforma se están evaluando las secuencias obtenidas a partir de las mismas muestras con distintos kits de preparación de librerías dentro de un proyecto relacionado con el tratamiento de células de hepatocarcinoma en colaboración con el grupo del la Doctora Martinez-Chantar y el Profesor Mato.

3. La comprensión de la tecnología de secuenciación masiva ofertada por Oxford Nanopore Technologies

La plataforma de análisis de genomas ha conseguido ser parte de la Comunidad de Oxford Nanopore, y por lo tanto está teniendo la posibilidad de evaluar la tecnología MinION en la fase de I+D de esta compañía. Parte de los experimentos que se quieren evaluar en esta puesta a punto es la secuenciación de varias cepas de virus Hepatitis B en colaboración con el grupo del Dr. Josep Quer, con el fin de valorar la eficiencia de esta técnica de secuenciación masiva a tiempo real para el diagnóstico temprano de la Hepatitis B en pacientes.

4. La actualización continuada de todas las tecnologías ofrecidas actualmente por la plataforma

5. El asesoramiento óptimo a los usuarios de la plataforma en cuanto a los diseños experimentales planteados para cada proyecto que considere tecnologías genéticas y genómicas de alto rendimiento

4.2 Plataforma de Bioinformática

Como ha sido hasta ahora, la plataforma de bioinformática cumplirá la misión de prestar soporte a la investigación mediante la bioinformática, participando como personal investigador en proyectos financiados públicos y privados, apoyando el progreso en el área de las enfermedades del aparato digestivo.

Desde su creación, la plataforma ha colaborado en la investigación biomédica que se ha traducido en multitud de publicaciones, patentes, y proyectos financiados. Actualmente el IP posee un RG score de 43.37, un h-index de 33, 3328 citaciones y se colaboró en 5 publicaciones CIBER con más de 100 citaciones. Esperamos poder contribuir aun más en los próximos años.

Los proyectos financiados más importantes que se llevarán a cabo son producto del éxito obtenido en otros pasados. Este es el caso de las ayudas coordinadas AECC del IP Dr Antoni Castells en las que la plataforma de bioinformática está ya involucrada en la aportación bioinformática en 5 de los 8 subproyectos hasta el final del proyecto (2018).

La plataforma estará involucrada como personal investigador en un proyecto coordinado por la empresa Amadix (Kit easy-CCR: Desarrollo de un kit de diagnóstico para la detección precoz de cáncer colorrectal mediante método no invasivo en plasma basado en la expresión de miRNAs. Entidad: Ministerio de Economía y Competitividad. Convocatoria Retos-Colaboración 2015 (Expediente: RTC-2015-3850-1). Duración: 2015-2018).

Existen colaboraciones establecidas con el centro King's College of London para el desarrollo futuro de un kit de diagnóstico para la detección de la tolerancia en el trasplante de hígado.

Para llevar a cabo estos objetivos se hace necesario disponer de infraestructura informática adecuadas y preparadas a las necesidades del investigador de este área para los años venideros. Respecto la infraestructura informática en la actualidad se dispone de dos servers:

- server 1: Dell PowerEdge R320: 64 GB RAM de memoria, 12 microprocesadores y 12 TB de capacidad de disco
- server 2: Dell PowerEdge T710: 96 GB RAM de memoria, 12 microprocesadores y 2 TB de capacidad de disco

Estos dos servers están ya situados en el campus del UPC y estarán destinados al alojamiento de datos y análisis computacional en los diferentes proyectos del CIBEREHD para el personal de la plataforma así como cualquier investigador CIBER que los necesite. Debido a que proyectos financiados de investigación incluyen la secuenciación (exomas, metilación) de diferentes muestras que requieren una capacidad de disco mayor, se hace necesario ampliar la capacidad de disco del server 2 para llegar a 24 TB de disco. Además se obtendrán ayudas BSC-RES con el fin de poder disponer de horas de cálculo y capacidad de disco de un supercomputador (Mare Nostrum).

El personal que disponemos en la plataforma de bioinformática está influenciado por el presupuesto que otorga el CIBER. En la actualidad, la plataforma incluye dos investigadores con grado, Pau Erola y yo mismo. Gracias a las colaboraciones con otros grupos y la financiación que obtuvimos del pasado hemos podido derivar una persona contratada como investigador licenciado CIBER (Maria Vila) a becario predoctoral IDIBAPS. Se prevé que personal propio pueda solicitar financiación propia como se ha logrado en el pasado (Marato TV3 2011: SYSTEMS BIOLOGY ANALYSIS OF IMMUNE TOLERANCE IN ORGAN TRANSPLANTATION). Asimismo, ya estamos ofreciendo servicios de análisis bioinformático y facturando a diferentes centros públicos y privados.

4.3 Biobancos

4.3.1 Biobanco Clínic

- Consolidación plataforma de muestras biológicas de donantes de Oncología Gastrointestinal y Pancreática. Incorporación de nuevas muestras de ADN y plasma al Biobanco. Pacientes y donantes con alto riesgo de Cáncer de Colon.

El Biobanco de Oncología Gastrointestinal y Pancreática promueve la colección de muestras biológicas (sangre, suero, ADN) de individuos afectados o con riesgo de neoplasias gastrointestinales y pancreáticas.

Donantes incluidos en el Biobanco:

- Pacientes CCR
- Individuos procedentes de cribado con riesgo intermedio de CCR

- Paciente o familiar de alto riesgo de CCR (síndrome polipósica o no polipósica)
- Paciente o familiar de riesgo moderado de CCR
- Paciente con cáncer de páncreas
- Paciente con tumor papilar mucinoso intraductal o tumor quístico mucinoso
- Familiar de paciente con cáncer de páncreas
- Paciente con pancreatitis crónica
- Paciente con cáncer gástrico
- Familiar de paciente con cáncer gástrico

Las muestras proceden en todos los casos de donantes del Hospital Clínico de Barcelona.

- Consolidación plataforma de muestras biológicas de donantes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Incorporación de nuevas muestras de ADN al Biobanco. Pacientes procedentes de los centros colaboradores del estudio ENEIDA.

El Biobanco de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal promueve la creación de un banco de muestras (sangre, suero, ADN) de calidad contrastada por este grupo de patologías. La recogida de muestras se lleva a cabo en los nodos integrados en el proyecto ENEIDA (Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes Genéticos y Ambientales), bajo un protocolo de actuación común. Los fenotipos representados en este Biobanco son los de Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn.

Las muestras provienen de donantes de los siguientes hospitales:

- Hospital Clínic, Barcelona
- Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona
- Hospital Mútua de Terrassa
- Hospital Clínico Carlos III, Madrid
- Hospital Sant Pau, Barcelona
- Hospital Cabueñes, Gijón
- Hospital de la Princesa, Madrid

- Hospital Reina Sofía, Córdoba
- Hospital General de Alicante
- Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
- Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza
- Hospital Puerta de Hierro, Madrid
- Fundació Sardà Farriol, Barcelona
- Hospital Josep Trueta, Girona
- Hospital de Cruces, Bilbao
- Hospital Clínico, Madrid
- Hospital Carlos Haya, Málaga
- Hospital Clínico, Valencia

4.3.2 Banco de Hígados Esteatóticos

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

Durante 2015, la colección "Hígados Esteatóticos" recibió la donación de 2 hígados para su uso en investigación biomédica no válidos para trasplante. A día de hoy, la colección cuenta con 173 hígados caracterizados y gestionados siguiendo criterios normativos y de calidad.

Las muestras depositadas en la colección "Hígados Esteatóticos" han sido requeridas, a lo largo de sus años de funcionamiento, por grupos de investigación sólidos y competitivos, concretamente, en 2015, fueron cedidas 41 muestras de hígados esteatóticos (41 pacientes).

El Biobanco La Fe forma parte de la "Plataforma de Biobancos (PT13/0010/0026. AES-2013)" colaborando en cuatro programas/líneas de trabajo actualmente activas:

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

Plan de Acción de la plataforma “colección de hígados esteatósicos” para el cuatrienio 2017-2020:

- 1.- Seguir cediendo muestras a los grupos solicitantes conforme a los criterios normativos y de calidad del Biobanco La Fe.
- 2.- Continuar recibiendo y gestionando hígados donados para su uso en investigación biomédica no válidos para trasplante. Caracterizar su perfil lipídico y registrar sus datos antropométricos y analíticos.
- 3.- La actualización continuada de los servicios ofertados actualmente por la plataforma
- 4.- El asesoramiento óptimo a los usuarios de la plataforma en cuanto a la donación, cesión y procedimientos óptimos para lograr los objetivos propuestos dentro de cada proyecto específico.

4.4 E-Catch

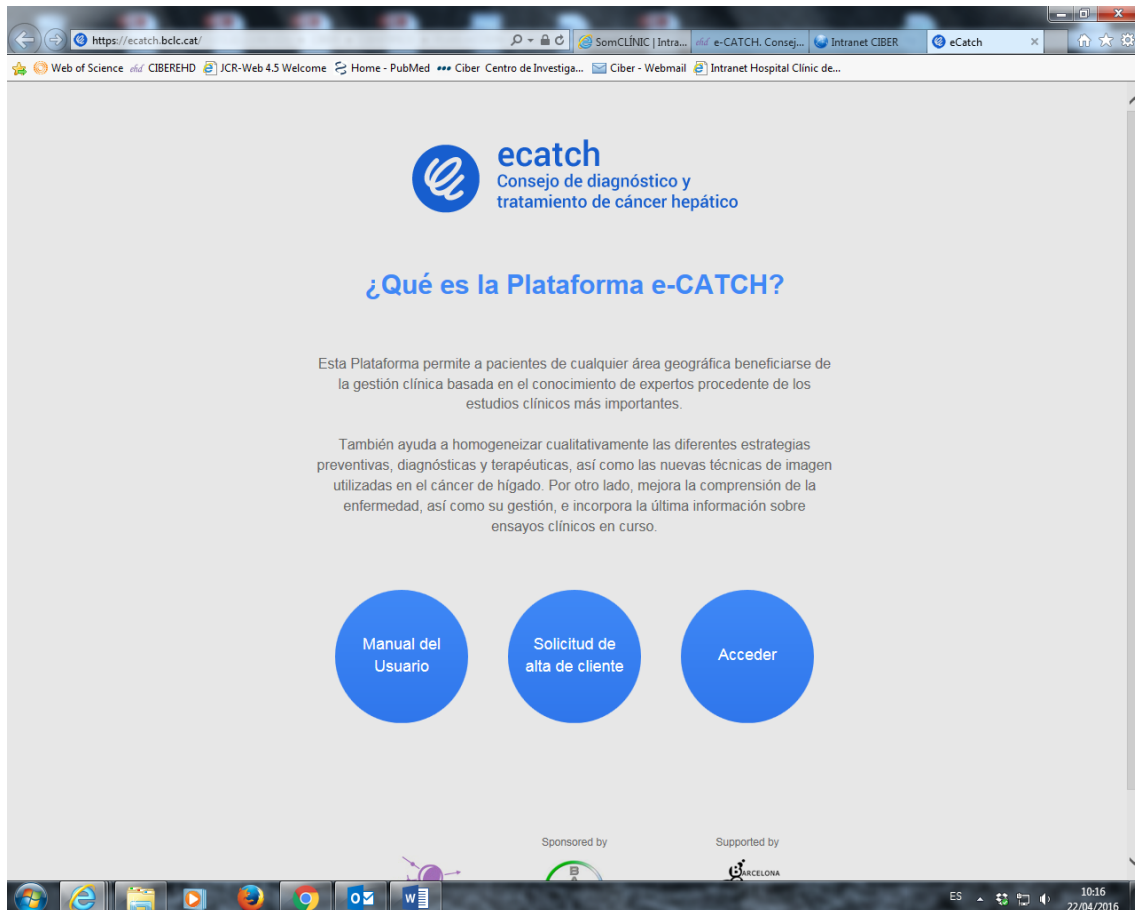
La Plataforma e-catch de segunda opinión en cáncer se desarrolló hace años con objeto de facilitar el acceso a recomendaciones clínicas basadas en la evidencia científica en la atención de pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer hepático. Se trata de un servicio limitado a opinión de médico a médico, de manera que se evita ofertar opiniones a enfermos o familiares lo que representaría un entorno y necesidades absolutamente diferentes.

Inicialmente se financió con un presupuesto en relación a una Acción Transversal en Oncología y posteriormente se ha mantenido con fondos específicos dedicados a su actividad.

En 2015, se reformuló su estructura con objeto de facilitar su uso y asegurar su funcionalidad y al mismo tiempo se consiguió un contrato con la industria farmacéutica para soportar los costes.

Mientras que las consultas generadas por médicos del Sistema Nacional de Salud son gratuitas se ha introducido la posibilidad de consultas por parte de médicos de otros ámbitos tanto nacionales, como internacionales. Con ello se pretende ampliar los posibles contratos a nivel internacional y de este modo llegar a una plena autosuficiencia.

Link: <http://www.ciberehd.org/plataformas/e-catch>



4.5 Ciberhep

La plataforma de hepatitis B crónica CIBERHEP es la principal base de datos de pacientes en tratamiento contra la hepatitis B crónica de España, en la que actualmente colaboran el CIBER y la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Los hitos que se pretenden alcanzar durante el cuatrienio 2017-2020 en esta plataforma pueden agruparse en dos grandes bloques:

El primer gran hito es una revisión exhaustiva de los parámetros clínicos y analíticos recogidos en su base de datos, para centrar la recogida de datos en la información más relevante para estudiar el tratamiento con entecavir y tenofovir:

- De cada paciente se recogerán nuevos antecedentes clínicos de interés como ascitis, insuficiencia renal, diabetes...
- Se clasificarán las visitas en diferentes categorías según el momento del seguimiento del tratamiento antiviral en el que se recojan (pre-tratamiento, basal, seguimiento, cambio de dosis y post-tratamiento). Algunos de los parámetros que se recogen variaran según estos tipos de visita.
- Dentro de cada visita se ha eliminado algunos parámetros que se han considerado superfluos, mientras que se recogen otros que pueden tener un mayor interés clínico como descompensaciones, información detallada sobre hepatocarcinomas, etc.

También se remodelará la página web de esta plataforma, para simplificar la introducción de datos, y la exportación de los mismos. Gracias a esta actualización de la base de datos se podrá disponer de más variables para realizar estudios de eficacia de entecavir y tenofovir en la práctica clínica, profundizando más que en los realizados hasta ahora.

Esta revisión y remodelación de la plataforma se está llevando a cabo en este momento y se prevé finalizarla a lo largo de 2016. A partir de entonces se llevará a cabo una monitorización y revisión de los cerca de 1300 pacientes registrados en la base de datos hasta este momento para actualizar los datos de su seguimiento con los nuevos parámetros recogidos. En paralelo se seguirán introduciendo nuevos pacientes en la base.

Otro gran hito durante el cuatrienio 2017-2020 es utilizar los datos recogidos en la base de datos no solo para estudiar la eficacia de los tratamientos antivirales sino también para abordar otros problemas relacionados con el tratamiento antiviral, en concreto nos centraremos en profundizar en el estudio de la seguridad de estos tratamientos (sobre todo a nivel renal, aunque también de sus efectos adversos), y también en el hepatocarcinoma asociado a la hepatitis B crónica. En este sentido está en curso un estudio sobre la efectividad y seguridad del tratamiento antiviral con entecavir y tenofovir y su impacto en la incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes caucásicos, mediante el sistema de puntuación PAGE-B. Los resultados preliminares de este estudio se han presentado recientemente como comunicación

oral en el 41 congreso anual de la AEEH (Madrid, 17-19 de febrero de 2016) y como póster en el congreso anual de la Asociación Europea para el estudio de las enfermedades hepáticas [EASL (Barcelona, 13-17 de abril de 2016)]. Se prevé presentar los resultados definitivos de este estudio para su publicación en una revista clínica indexada en bases de datos internacionales, a lo largo de 2016, y seguir realizando nuevos estudios en esta línea de investigación durante el próximo cuatrienio.

Durante el cuatrienio 2017-2020 esta plataforma seguirá abierta para que cualquier investigador del CIBERehd o médico del sistema nacional de salud entre a participar en esta plataforma, ya sea introduciendo los pacientes con hepatitis B crónica en tratamiento con entecavir y tenofovir de su centro, o proponiendo estudios para la explotación de los datos recogidos.

4.6 Rehevasc

La **Plataforma REHEVASC** pretende identificar el número mayor posible de 4 enfermedades vasculares hepáticas que cumplen los criterios de la OMS de raras (El síndrome de Budd-Chiari (ORPHA131), la trombosis portal no cirrótica no tumoral (ORPHA854), la hipertensión portal idiopática/esclerosis hepatoportal (ORPHA64743) y la fibrosis hepática congénita (ORPHA2031). A febrero de 2016 existen registrados 480 pacientes (58% con trombosis portal no cirrótica no tumoral; 23% con hipertensión portal idiopática; 4% con síndrome de Budd-Chiari y un 2% con fibrosis hepática congénita. Gran parte de estos pacientes tienen muestras sanguíneas anonimizadas para poder ser utilizadas en estudios prospectivos fisiopatológicos y de diagnóstico. Además, la propia existencia del registro ha consolidado, o en algunos centros incluso iniciado, un interés especial por las enfermedades vasculares hepática más allá de las 4 incluidas en el registro. Ello es de especial relevancia dado que estas enfermedades durante mucho tiempo han recibido escasa atención entre los hepatólogos. Este hecho está permitiendo desarrollar interesantes estudios epidemiológicos y de historia natural de algunas otras enfermedades vasculares hepáticas no incluidas inicialmente en la plataforma REHEVASC como el síndrome de Abernethy (o derivación porto sistémica congénita) o el riesgo de recurrencia de la trombosis en pacientes con cavernomatosis portal crónica.

4.7 Hepa-C

- Incorporar toda nueva terapia libre de interferón que se implante tanto por uso compasivo como en práctica real en España. Recoger la experiencia en nuestro país y difundirla.
 - A corto-medio plazo, se incorporarán las nuevas terapias Grazoprevir/Elbasvir y Sofosbuvir/Velpatasvir.
- Apuntar a poblaciones especiales y temas de alto impacto no resueltos en la historia del tratamiento y sus consecuencias.
 - Fomentar los proyectos en este sentido entre los investigadores participantes.
 - Ayudar a resolver definitivamente las dudas clínicas en estos problemas.
- Situar comunicaciones basadas en Hepa-C en los principales congresos anuales nacionales e internacionales.
- Generar publicaciones de alto impacto basadas en Hepa-C.
- Continuar la labor de farmacovigilancia.
- Mantener los estándares de monitorización.
- Optimizar la aplicación continuamente para ofrecer una mejor experiencia de usuario.

Link: <http://aeeh.es/2015/08/hepa-c/>

5. PROYECTOS INTEGRADOS DE EXCELENCIA

En la convocatoria del ISCIII del 2014 se adjudicaron 2 Proyectos Integrados de Excelencia al CIBEREHD. Se trata de dos proyectos que involucran otros CIBERs y que han de permitir una producción científica de calidad pero que, fundamentalmente, deben resultar en fomentar la colaboración en investigación más allá de las fronteras propias del CIBER concreto en que se generan.

5.1 Proyecto “Identification of novel modulators of chronic inflammation in prevalent diseases: unveiling divergent mechanisms of disease” (INFLAMES, PIE14/00045)

Liderado por el Dr. Antonio Zorzano, investigador del CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) en el IRB de Barcelona y catedrático de la Universidad de Barcelona. El proyecto tiene por objetivo identificar las divergentes maneras en las que se produce la inflamación crónica en diversas enfermedades prevalentes como la diabetes tipo 2, la obesidad o la enfermedad de Crohn. Con este proyecto, en el que colaboran grupos de investigación del CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) y Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), se quieren identificar los mecanismos de los procesos inflamatorios que se detectan por un lado en personas obesas o diabéticas tipo 2, y por otro en pacientes con la enfermedad de Crohn. El objetivo último es llegar a obtener nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de estas enfermedades.

Resumen

- Puesta en marcha de un estudio transversal en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas (obesidad, diabetes de tipo 2 y enfermedad de Crohn)

Hitos

- Identificación de diferencias genéticas, ambientales y biológicas entre pacientes sanos, obesos, diabéticos de tipo 2, y pacientes con enfermedad de Crohn.
- Validación de las variables de estilo de vida y el otras variables ambientales mediante el uso de bases de datos disponibles a partir de estudios de epidemiológicos a largo plazo (EPIC, y PREDIMED).
- Identificación y validación de nuevas dianas anti-inflamatorias de interés en enfermedades inflamatorias crónicas.

5.2 Proyecto “Understanding metabolic syndrome and fatty liver diseases” (PIE14/00031)

Liderado por el Dr. José Mato, del CIBEREHD en el CIC bioGUNE, va dirigido a estudiar el síndrome metabólico. Se trata de una entidad clínica compleja y heterogénea que tiene consecuencias tales como el desarrollo de diabetes tipo 2 y la enfermedad del hígado graso, entre otras. Este proyecto, en el que también participa el CIBEROBN, el CIBERDEM y el CIBER de Salud Mental (CIBERSAM), tiene por objetivo encontrar los mecanismos moleculares comunes y diferenciales de la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes y la enfermedad del hígado graso, identificar biomarcadores para el diagnóstico temprano y encontrar nuevos enfoques terapéuticos

Resumen

El síndrome metabólico (SM) es un factor de riesgo múltiple que surge de la resistencia a la insulina que acompaña a la deposición anormal de tejido adiposo y su función. Es un factor de riesgo para la cardiopatía coronaria, así como para la diabetes, hígado graso, y varios tipos de cáncer. Los componentes clínicos de este síndrome pueden incluir la hipertensión, la hiperglucemia, hipertrigliceridemia, lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y la obesidad abdominal. Las interacciones complejas de medio ambiente (factores de estilo de vida), efectos secundarios de los medicamentos (antipsicóticos), sistemas neuroendocrinos y efectos genéticos contribuyen directamente a SM. Los datos anteriores sugieren que los pacientes que cumplen con estos criterios diagnósticos están en mayor riesgo de consecuencias clínicas significativas, el peor de los cuales es el desarrollo de la diabetes mellitus y las enfermedades del corazón. SM también aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad de hígado graso, y el cáncer. El SM es un problema en todo el mundo. Aproximadamente una cuarta parte de la población europea adulta se estima que tiene síndrome metabólico, con una prevalencia similar en América Latina, y se considera una epidemia emergente en los países en desarrollo de Asia oriental. Por primera vez, nuestra generación tendrá ahora una esperanza de vida más corta que la anterior, debido en parte a la alta prevalencia de enfermedades metabólicas que conducen a una mayor tasa de mortalidad. Por lo tanto es un imperativo médico y económico identificar a los individuos con síndrome metabólico temprano, por lo que las intervenciones en el estilo de vida y el tratamiento pueden prevenir el desarrollo de diabetes y / o enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA).

Los estudios iniciales de laboratorio en pacientes con sospecha de síndrome metabólico deben incluir la química estándar para evaluar la hiperglucemia y la disfunción renal, y los estudios de lípidos para la hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL-C. En vista de las diversas asociaciones entre el síndrome metabólico y otras condiciones, las pruebas adicionales pueden incluir niveles de tiroides en la sangre, la hemoglobina A1C, los niveles de ácido úrico como un parámetro crítico y pruebas de función hepática.

La exploración de los determinantes clínicos y los mecanismos moleculares comunes involucrados en estas enfermedades altamente prevalentes, incluidas las poblaciones más vulnerables, debe considerarse como una prioridad para la investigación biomédica moderna. Nuestros objetivos en la presente propuesta pueden servir como columna vertebral para recomendar un enfoque multidisciplinario e integrador en esta enfermedad. Se justifica un enfoque multidimensional la investigación tanto de las causas como de las consecuencias de la obesidad y el síndrome metabólico. Este proyecto es una oportunidad única para estudiar simultáneamente todos los componentes relacionados con la patogénesis de un problema clínico con importantes consecuencias socioeconómicas. La identificación de biomarcadores de diagnóstico y pronóstico sería incluido en las recomendaciones de las guías clínicas futuras.

Hipótesis

El síndrome metabólico representa un problema muy real debido a la alta prevalencia y la fuerte influencia de sus componentes en el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad hepática (hígado graso no alcohólico / EHGNA). Por otra parte, la prevalencia del síndrome metabólico entre los pacientes con esquizofrenia se estima que es del 40-50% y las personas con esquizofrenia viven hasta 25 años menos que la población general, principalmente por las enfermedades cardiovasculares.

Los determinantes clínicos y los mecanismos moleculares comunes que participan en estas enfermedades prevalentes deben considerarse una prioridad para la investigación biomédica moderna. Nuestra propuesta tiene como objetivo servir como columna vertebral al proponer un enfoque multidisciplinario e integrador de las causas y consecuencias de la obesidad y el síndrome metabólico. El proyecto comprenderá los siguientes objetivos:

1. Investigar los mecanismos y biomarcadores metabólicos (presencia, y progresión) de la DM2, Ob, síndrome metabólico y EHGNA y la influencia de las intervenciones de estilo de vida en las siguientes cohortes de pacientes.

1.1. Los pacientes cirróticos obesos tratados con la dieta y ejercicio físico supervisado.

1.2. Los pacientes con hepatitis VHC y esteatosis.

1.3. Los pacientes obesos con una intervención intensiva en el estilo de vida.

1.4. Estudio de biomarcadores modulados por el cambio de dieta y la cirugía bariátrica.

1.5. Los pacientes con resistencia a la insulina (IR) y la diabetes tipo 2 (T2D) que desarrollan el síndrome metabólico.

1.6 Los sujetos de la población general que desarrollan diabetes tipo 2 / Ob/ SM / e hígado graso después de 6 años de seguimiento.

1.7. Influencia de la ganancia de peso en los pacientes tratados con antipsicóticos en el desarrollo de hígado graso no alcohólico

Resultados

El análisis metabólico ampliamente descrito y un objetivo clave en el presente proyecto se ha retrasado considerablemente durante el 2015. La oferta requerida para la adjudicación del servicio de metabolómica ha tenido lugar en septiembre del 2015 y ha sido adjudicada a la compañía OWL Metabolomics. Previamente se ha realizado un trabajo previo e intenso por los grupos de investigación que participan en esta propuesta y que ha consistido en la recolección de muestras y su caracterización clínica y una reevaluación de los criterios para la selección de estas muestras y las poblaciones a analizar. Es importante destacar que el coordinador ha mantenido una comunicación permanente con los líderes de todos los grupos de investigación dentro del proyecto. Para garantizar el flujo de información, además del contacto más informal día a día permanente, se llevó a cabo una reunión de lanzamiento del proyecto entre el coordinador y los IP de todos los grupos de investigación en el Instituto de Salud Carlos III el 3 de marzo de 2015.

A continuación se detallan las muestras enviadas para analizar por los diferentes grupos de investigación. Un total de 547 muestras han sido enviadas en estos primeros meses enero-marzo del 2016.

Ciberehd

Tarea 1.1 Marcadores séricos de EHGNA

Setenta y cinco muestras de suero han sido enviadas a OWL Metabolomics para identificar marcadores de esteatosis y esteatohepatitis que nos permita distinguir entre los dos estadios de la enfermedad. Además el perfil metabolómico de estas muestras nos permitirá contribuir a la identificación de los mecanismos subyacentes en los pacientes de EHGNA con diferentes grados de índice de masa corporal y diversas características clínicas.

Tarea 1.2. Respuesta de los pacientes cirróticos obesos tratados con la dieta y el ejercicio físico supervisado.

Durante los primeros meses del proyecto se incluyeron pacientes cirróticos. En ellas los procedimientos basales se realizaron según lo programado: medidas antropométricas, electrocardiograma, tonografía periférica, la elastografía transitoria, cuestionarios de calidad de vida y estudio hemodinámico hepático con la medición del gradiente de presión venosa hepática. Además de las pruebas bioquímicas estándar, se recogieron muestras de sangre para determinar el suero y / o plasma marcadores de fibrosis, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la angiogénesis, citoquinas y adipocinas. Los resultados y la importancia clínica de estos marcadores se analizarán después de la inclusión de todos los pacientes. Un total de ochenta y ocho muestras de suero fueron enviadas a a OWL Metabolomics para su análisis al inicio del año 2016. Todos los pacientes cumplieron los criterios de inclusión y no muestran ningún criterio de exclusión, como se ha dicho.

Tarea 1.3 Impacto del ejercicio físico en pacientes con Hepatitis C crónica y esteatosis en un panel de biomarcadores. La duración del estudio fue de 30 semanas:

-Período de reclutamiento: 6 semanas

-Intervención: 16 semanas, en las que los pacientes considerados se sometieron a 3 sesiones / semana de ejercicio aeróbico, con una duración de 45-60 minutos / sesión.

-Seguimiento: 12 semanas después de la intervención.

88% (n = 30) de los pacientes terminaron las 12 semanas de programa deportivo. No se detectaron cambios significativos en el IMC.

Se detectó una mejora de la capacidad funcional aeróbica, determinado por el volumen máximo de oxígeno consumido en un minuto, la mejora de umbral aeróbico y

la intensidad máxima ($p < 0,05$). Por otra parte, el estado de bienestar mejoró al final del estudio ($p < 0,05$). En referencia a los valores analíticos, AST y la relación ALT / AST se redujo significativamente ($p < 0,05$). Además, los parámetros de insulina en pacientes con hepatitis C crónica sin síndrome metabólico fueron mejorados después de la intervención, especialmente HOMA-IR ($p < 0,05$). Por último, un subconjunto de marcadores como la actividad de la catalasa ($p < 0,05$), así como los niveles de interleucina-6 ($p < 0,05$) se encontraron aumentados significativamente durante la intervención. La leptina sérica y los niveles irisina se redujeron ($p < 0,05$) en la semana 16 ($p < 0,05$).

Los sueros de los noventa y ocho pacientes perfectamente categorizados y analizados han sido enviados a OWL Metabolomics para su análisis.

Ciberdem

Ciberdem han diseñado las formas y procedimientos para el trabajo de campo de la cohorte di@bet.es estudio. De hecho, el trabajo de campo ha comenzado en octubre y noviembre de 2015. Las bases de datos computarizados para el registro de datos se están construyendo en la actualidad. Es importante destacar que ya se están preparando las muestras obtenidas en el estudio transversal (extracción y estandarización de ADN) para este año 2016 asociado a estudios de metabolómica. Por último, los movimientos de logística de muestras se han diseñado y se han establecido acuerdos con los bancos de datos genéticos para el registro y almacenamiento de las muestras humanas correspondientes.

Ciberobn

CIBERobn ha enviado muestras para evaluar los cambios de biomarcadores metabolómicos en el suero de los pacientes del estudio "PREDIMED" que desarrollaron EHGNA durante el estudio o en los que la EHGNA se ha revertido con la dieta mediterránea isocalóricas (Rovira y Virgili; PI: JS).

Se han seleccionado al azar 90 individuos de un total de 2543 participantes del estudio PREDIMED que fueron asignados al azar a la DietMed suplementada con aceite de oliva virgen. Estos 90 individuos fueron divididos en 3 grupos diferentes: 1) Treinta pacientes no cumplieron con los criterios de Nash en el inicio y desarrollaron EHGNA durante el seguimiento; 2) Treinta pacientes no cumplían con los criterios de NASH al inicio del estudio y no desarrollan EHGNA durante el seguimiento; y, 3) Treinta pacientes cumplen los criterios de NASH en el inicio, pero las condiciones NASH fueron revertidas durante el seguimiento. Los tres grupos fueron emparejados por el

tiempo de seguimiento (<3 años, de 3 a 6 años y de 6 a 9 años), la edad (≤ 65 vs > 65 y), sexo e índice de masa corporal (IMC) (≤ 26 vs > 26 kg / m²). La prevalencia de la diabetes al inicio del estudio para estos participantes (n = 45; media de edad, 64 ± 6 y; 30 hombres y 15 mujeres) fue de 53%. Se ha creado una base de datos que contiene toda la información recogida de los participantes para el presente análisis, incluyendo la información básica de cada voluntario, los resultados de la historia clínica, el uso de medicamentos, consumo de alimentos, la actividad física y los análisis bioquímicos al inicio del estudio y durante el seguimiento.

Por lo tanto se han enviado noventa muestras de este estudio a OWL metabolomics para el análisis metabolómico diferencial de los distintos grupos de pacientes.

Por otra parte, como se describe en WP1, con el fin de estudiar los cambios de biomarcadores con la dieta (tarea 1.4) en humanos se lleva a cabo el estudio CORDIOPREV. En este estudio se identificarán los cambios de metabolitos en el suero de los pacientes que durante el estudio se revirtió NASH y/o el síndrome metabólico (Tarea 1.4.3). Con esta finalidad hemos incluido en el estudio una cohorte seleccionada de 80 pacientes con síndrome metabólico (SM). En pocas palabras, se seleccionaron 40 pacientes en los que el índice de esteatosis hepática disminuyó después de 2 años de intervención dietética en paralelo con la reversión del Síndrome Metabólico (20 siguen una dieta baja en grasa con hidratos de carbono elevados y 20 que siguen con dieta mediterránea), y 40 pacientes en los que el índice de esteatosis aumentó después de 2 años de la intervención dietética (distribución entre la dieta como el otro grupo) y el síndrome metabólico se mantuvo. Actualmente se han enviado 160 muestras de suero a OWL Metabolomics, las ochenta muestras descritas y los mismos pacientes en situación postprandial. Esta comparativa nos permitirá tener una visión más completa del metaboloma de los pacientes aumentando el nivel de información y la representatividad del estudio.

Cibersam

Tarea 1.7.1 Identificar los biomarcadores asociados con la aparición de la obesidad, el síndrome metabólico y enfermedades hepáticas crónicas (NAFLD, NASH, cirrosis y cáncer hepático) asociados a los tratamientos antipsicóticos. Más de 100 pacientes con un primer episodio han sido ya incluidos y se ha realizado el seguimiento de hasta 1 año. 35-40 pacientes han desarrollado obesidad y 25-30 síndrome metabólico. Ningún paciente ha sufrido en un principio inflamación crónica o infección y ninguno ha ingerido medicamentos que pueden influir en los resultados de los análisis de sangre. El nivel de tabaquismo y consumo de alcohol son registradas al

inicio del estudio y los efectos secundarios metabólicos se han evaluado durante el estudio. Los pacientes serán estratificados de acuerdo con diversos criterios en los efectos secundarios metabólicos (resistencia a la insulina, la obesidad, la diabetes. Se han enviado a analizar 45 muestras de estos pacientes a OWL Metabolomics.

Tarea 1.7.2 Estudiar el efecto que la actividad física puede ejercer sobre los biomarcadores séricos en pacientes con esquizofrenia crónica y síndrome metabólico. En el año 2015 se ha desarrollado el programa con el fin de evaluar el impacto del ejercicio aeróbico sobre el síndrome metabólico en las personas con trastornos mentales graves como la depresión, trastornos bipolares y esquizofrenia. Un total de sesenta y seis muestras de suero han sido enviadas a OWL Metabolomics para su análisis.

Resumen Final

El proyecto se centra en el estudio y análisis del síndrome metabólico y el hígado graso no alcohólico por medio de un enfoque multidisciplinario que incluye la obesidad, la diabetes tipo 2 y algunos medicamentos comunes, como los antipsicóticos. En el proyecto participan 12 grupos de investigación de cuatro CIBERs diferentes con una enorme experiencia en estas situaciones clínicas. Con este enfoque estamos seguros de englobar grupos bien diferenciados de pacientes con distintos componentes del síndrome metabólico y realizar el estudio comparativo de los biomarcadores metabólicos en la detección temprana de hígado graso y la EHGNA en estas poblaciones. Otro de los objetivos de este proyecto es analizar como una intervención terapéutica cómo el cambio en el estilo de vida puede influir en el desarrollo y progresión del hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico, identificando biomarcadores relacionados con la respuesta.

El análisis metabolómico será apoyado por una plataforma tecnológica potente situado en CICbioGUNE en colaboración con OWL Metabolomics. El proyecto sería una oportunidad única para estudiar simultáneamente todos los componentes relacionados con la patogénesis de un problema clínico muy relevante con importantes consecuencias socioeconómicas. La identificación de biomarcadores de diagnóstico y pronóstico sería incluido en las recomendaciones de las guías clínicas futuras.