

A background image of a microscope with a purple overlay. The text 'IHID' is written in a large, white, outlined font across the upper part of the image.

IHID

Memoria anual

2016

ciberehd

Centro de Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Hepáticas y Digestivas

Índice

PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR CIENTÍFICO	3
ORGANIZACIÓN	
Estructura organizacional	6
Directorio de grupos e instituciones	7
Presupuesto	9
Personal	9
Actividades destacables	10
Producción científica	13
PROGRAMAS CIENTÍFICOS	
P1. Mecanismos de daño hepático/evolución a cirrosis avanzada y trasplante.....	18
P2. Fisiopatología gastrointestinal: enfermedad inflamatoria y trastornos de la motilidad.	19
P3. Epidemiología, prevención y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis.	20
P4. Oncología Hepática y Digestiva.	21
PROGRAMAS TRANSVERSALES	
Programa de Formación.	24
Acciones estratégicas	25
PLATAFORMAS	
Biobanco: Biobanc Clínic y Colección de Hígados Esteatósicos	28
Bioinformática	30
CIBERHEP. Plataforma de hepatitis B crónica	31
CIC bioGUNE. Plataforma de Genómica, Proteómica, Metabolómica y Silenciamiento Génico	31
e-CATCH. Diagnóstico y tratamiento de cáncer hepático.....	33
Hepa-C. Base de Datos nacional para pacientes con Hepatitis C crónica	33
REHEVASC. Registro de Enfermedades Hepáticas Vasculares	35
GRUPOS DE INVESTIGACIÓN	37



Jordi Bruix, Director Científico

Presentación del Director Científico

Durante el año 2016 se ha mantenido una actividad científica de alto nivel con numerosas publicaciones en revistas de gran impacto. Ello demuestra la consolidación del CIBEREHD como una estructura potente de investigación que ha sabido sobrellevar las dificultades presupuestarias y las limitaciones para efectuar nuevas contrataciones.

La memoria anual expone los resultados más relevantes en los distintos programas alrededor de los cuales se articula el CIBEREHD y permite comprobar el progresivo incremento de estudios colaborativos de impacto internacional. Esta característica se comprueba en todos los programas en los cuales se detecta tanto una investigación en red a nivel nacional como una exitosa internacionalización en múltiples proyectos. Las colaboraciones internacionales son frecuentemente lideradas por investigadores del CIBEREHD lo que traduce el reconocimiento alcanzado.

La investigación ha sido relevante en aspectos básicos, pero especialmente en la traslación a los pacientes afectos de enfermedades hepáticas y digestivas. En este sentido, debe remarcarse que en diversos ámbitos se han generado guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica y en documentos de consenso donde se definen los criterios y métodos que deben seguirse tanto en investigación básica como clínica. El CIBEREHD se apoya en plataformas compartidas de servicios que han jugado un papel relevante en diversas investigaciones al mismo tiempo que afectaban una actividad docente para que los investigadores en formación alcanzaran los conocimientos necesarios para su labor.

La renovación de la Dirección Científica, así como el Comité de Dirección ha llevado a diseñar un plan de acción para los próximos 4 años y al mismo tiempo, a analizar la imperiosa necesidad de afrontar una renovación generacional. Se ha decidido incorporar nuevos grupos de investigación en aspectos complementarios y durante 2017 se debe proceder a la evaluación de los posibles candidatos. Un aspecto relevante que se ha evidenciado es la necesidad de avanzar hacia un equilibrio de género a todos los niveles y la identificación de los jóvenes investigadores con ambición de trayectoria científica con objeto de asegurar el mantenimiento de la cultura investigadora en Biomedicina.



2

Organización

Estructura Organizacional

El CIBEREHD es una de las áreas temáticas que componen el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), un consorcio de investigación español en el ámbito de la investigación biomédica con un gran potencial científico, dependiente del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) - Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. En 2016 estaba compuesto por 8 áreas temáticas – que fueron ampliadas a 11 en 2017-.

Está formado por 43 grupos, 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.

El CIBEREHD integra un amplio equipo humano de más de 500 personas, constituido por una amplia plantilla de investigadores propia y miembros de los grupos como personal adscrito al CIBEREHD. Este amplio equipo está formado por investigadores biomédicos, básicos y clínicos, técnicos de investigación y personal de gestión.

El CIBEREHD, área temática del CIBER, pertenece a este consorcio público, por tanto está regido por un Consejo Rector y una Comisión Permanente (órganos de gobierno y dirección) en el que participan las instituciones consorciadas. La estructura de organización está compuesta por la Dirección Científica, a cargo del Dr. Jordi Bruix, que junto al Comité de Dirección coordina la actividad de los 4 Programas Científicos en los que se distribuyen los grupos CIBEREHD. La Unidad Técnica CIBER ofrece el soporte administrativo necesario para el funcionamiento de la Institución.

Integrantes del Comité de Dirección

El Comité de Dirección está presidido por el Director Científico y lo integran los coordinadores de los programas y el gerente de CIBER.

Nombre	Cargo
Jordi Bruix Tudó	Director Científico
Joan Caballería Rovira	Coordinador de Docencia
Rafael Bañares Cañizares	Coordinador de Mecanismos de daño hepático/evolución a cirrosis avanzada y trasplante.
Pere Clavé Civit	Coordinador de Fisiopatología gastrointestinal: enfermedad inflamatoria y trastornos de la motilidad.
Xavier Forns Bernhardt	Coordinador de Epidemiología, prevención y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis.
Bruno Sangro Gómez-Acebo	Coordinador de Oncología Hepática y Digestiva
Manuel Sánchez Delgado	Gerente
M ^a Luz Martínez-Chantar	Coordinador de Transferencia

Adjunta a la Dirección Científica: Clara Esteva

Comité Científico Asesor Externo

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

Nombre	Cargo
Guadalupe García-Tsao	Presidenta. Universidad de Yale
Michael Trauner	Vocal. Universidad de Viena
Alberto Sánchez-Fueyo	Vocal. King's College , UCL, London
Massimo Colombo	Vocal. Universidad de Milán
Jan Tack	Vocal. Universidad de Leuven

Unidad Técnica

Ver relación de personal: <http://www.ciberehd.org/quienes-somos/estructura/unidad-tecnica>

Directorio de grupos e instituciones

Jefes de grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Albillos Martínez, Agustín	Universidad de Alcalá	Facultad de Medicina	Madrid
Andrade, Raúl	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)	Hospital Virgen de la Victoria	Malaga
Armengol Niell, Carolina	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol	Hospital Germans Trias i Pujol	Barcelona
Azpiroz Vidaur, Fernando	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Bañares Cañizares, Rafael	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
Berenguer Haym, Marina	Fundación para la Investigación del Hospital la Fe	Hospital Universitario de la Fe	Valencia
Bosch Genover, Jaume	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
Bruix Tudó, Jordi	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
Bujanda Fernández de Pierola, Luis	Asociación Instituto Biodonostia	Hospital Donostia	Guipúzcoa
Cabré Gelada, Eduard	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol	Hospital Germans Trias i Pujol	Barcelona
Calvet Calvo, Xavier	Corporación Sanitaria Parc Taulí	Corporacion Sanitaria Parc Taulí	Barcelona
Castell Ripoll, José Vicente	Fundación para la Investigación del Hospital la Fe	Hospital Universitario de la Fe	Valencia
Castells Garangou, Antoni	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
Clavé Civit, Pere	Fundación Privada Salud del Consorcio Sanitario del Maresme	Fundacion Privada Salud del Consorcio Sanitario del Maresme	Barcelona
Esplugues Mota, Juan Vicente	Universidad de Valencia	Facultad de Medicina de Valencia	Valencia
Esteban Mur, Juan Ignacio	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Esteban Mur, Rafael	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Hospital Vall d'Hebron	Barcelona

Jefes de grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Fernández-Checa Torres, José Carlos	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona	Barcelona
Forns Bernhardt, Xavier	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
Francés Guarinos, Rubén	Fundación para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO)	Hospital General Universitario de Alicante	Alicante
García Buey, Luisa	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Universitario La Princesa	Madrid
García Marín, José Juan	Universidad de Salamanca	Universidad de Salamanca	Salamanca
García-Samaniego Rey, Javier	Servicio Madrileño de Salud	Hospital La Paz	Madrid
Genesca Ferrer, Joan	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Gines Gibert, Pere	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
Gómez Castilla, Jordi	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra	Granada
González Gallego, Javier	Universidad de León	Instituto Biomedicina de Leon	Leon
Guarner Aguilar, Carlos	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
Lanas Arbeloa, Ángel	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	Zaragoza
Martín Sanz, Paloma	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomedicas Alberto Sols	Madrid
Mata García, Manuel de la	Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (FIBICO)	Hospital Universitario Reina Sofia	Córdoba
Mato de la Paz, José María	CIC BIOGUNE	Cic BioGUNE	Vizcaya
Navasa Anadon, Miquel Àngel	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
Panes Díaz, Julián	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
Parés Darnaculleta, Albert	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	Barcelona
Parrilla Paricio, Pascual	Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	Murcia
Pastor Anglada, Marçal	Universidad de Barcelona	Facultad de Biología. Universidad de Barcelona	Barcelona
Pérez Gisbert, Javier	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Universitario La Princesa	Madrid
Romero Gómez, Manuel	Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla	Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
Salmerón Escobar, Francisco Javier	Fundación para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental (FIBAO)	Hospital Clínico San Cecilio	Granada
Sánchez de Medina López Huertas, Fermín	Universidad de Granada	Facultad de Farmacia	Granada
Sangro Gómez-Acebo, Bruno Carlos	Clínica Universitaria de Navarra	Clínica Universitaria de Navarra	Navarra

Presupuesto

INGRESOS					
Transferencia ISCIII	Subvenciones proyectos	Prestaciones servicios	Otros ingresos	Remanentes	TOTAL
3.653.580,00	369.506,45	33.387,33	226.768,97	85.788,96	4.369.031,71

GASTOS				
Proyecto	Inventariable	Aprovisionamientos y otros gastos actividad	Personal	TOTAL
Dirección, Secretaría Científica, Comunicación	0,00	82.383,09	37.967,78	120.350,87
Grupos	149.449,42	168.322,32	2.759.758,36	3.077.530,13
Formación	0,00	23.053,38	0,00	23.053,38
Plataforma	1.121,67	40.577,87	100.112,37	141.811,94
Trasferencia	0,00	14.215,57	0,00	14.215,57
Proyectos Intramurales	0,00	90.350,92	0,00	90.350,92
Proyectos Externos	4.915,74	426.327,56	470.475,45	901.718,90
TOTAL	155.486,83	845.230,71	3.368.313,96	4.369.031,71

Personal

Personal contratado durante el ejercicio a 31 de diciembre distinguiendo por categorías:

	HOMBRE	MUJER	Total general
Diplomado	1	8	9
Doctor	16	23	39
Licenciado	18	43	61
Técnico	4	13	17
TOTAL	39	87	126

Actividades destacables

Proyectos

NACIONALES

Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Understanding obesity (Ob), metabolic syndrome (MetS), type 2 diabetes (T2DM) and fatty liver disease (FL): a multidisciplinary approach (PIE14/00031).

Implementación de una herramienta basada en ultra-secuenciación para la determinación de sub-geotipos del virus de la hepatitis C: optimización del tratamiento (PI14/01349).

Factores virológicos e inmunológicos relacionados con el tratamiento antiviral y la recurrencia de la hepatitis C después del trasplante hepático (PI13/00155).

Caracterización de microRNAs en el cáncer de páncreas: de nuevos biomarcadores a dianas terapéuticas (PI13/02192).

Implicación de la actividad de matriz extracelular en la aparición de complicaciones evolutivas en la Enfermedad de Crohn y en el desarrollo de nuevas propuestas terapéuticas (PI12/0621).

Evaluación clínica prospectiva del perfil genético-inmuno/ inflamatorio en el tratamiento del carcinoma hepatocelular con sorafenib para predecir tolerancia y supervivencia. (PI15/00145).

Seguridad y eficacia clínica de la administración intralesional de células dendríticas tolerogénicas en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria.

Impacto en el tratamiento de nuevos antivirales en la historia natural de la cirrosis por el virus de la hepatitis c. Identificación de factores predictivos de no respuesta. Parte A: Impacto del tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa en la historia natural de la hepatopatía crónica avanzada (cirrosis) y mecanismos patógenos.

Impacto en el tratamiento de nuevos antivirales en la historia natural de la cirrosis por el virus de la hepatitis c. Identificación de factores predictivos de no respuesta. Parte B optimización del tratamiento antiviral directo de la Hepatitis crónica C en práctica clínica e identificación de factores asociados a la ausencia de respuesta.

Subprograma estatal de formación contratos Río Hortega otorgado por el ISCIII (CM15/00050).

Seguridad y eficacia clínica de la administración intralesional de células dendríticas tolerogénicas en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria (PI13/01585).

Agencia financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad

Desarrollo Kit diagnóstico precoz cáncer colorrectal - Detección en plasma (miRNAs) (RTC-2015-3850-1).

Otras agencias financiadoras:

Fundació la Marató de TV3: "Anàlisi per biologia de sistemes de la tolerància immunitària en trasplantament d'òrgans." (122130/31/32).

Proyecto AECC

Transferencia

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

- El contacto continuo con nuestros investigadores para monitorizar sus resultados y formarles en la gestión de la innovación.

En este sentido, los días 29 y 30 de noviembre de 2016 se organizó una Jornada de Transferencia Tecnológica en el marco del 30º aniversario del ISCIII. Durante la misma, expertos en distintas áreas compartieron sus conocimientos sobre propiedad industrial, creación de empresas, procesos de licencia, capital riesgo, ayudas a la internacionalización, etc.

- La protección de los resultados de investigación y gestión de la cooperación con otros agentes, evidenciada en la solicitud de patentes y la firma de contratos de licencia, entre otros acuerdos. Así a lo largo de 2016 en el CIBER se presentaron once nuevas solicitudes de patentes y un registro de software. Además, siete invenciones se encuentran en estudio de patentabilidad y una en redacción y se espera se presenten a principios de 2017.
- Por otra parte, se han firmado ocho contratos de licencia. Además, durante 2016 comenzaron varias negociaciones que se espera finalicen con éxito en el primer trimestre de 2017. En el área de EHD se han registrado cuatro solicitudes de patentes prioritarias en 2016 y se ha comenzado la redacción de una memoria de patente que se presentará a principio de 2017. Además, se ha firmado un contrato de licencia de patente y un acuerdo para la valorización de una tecnología de esta área.
- La presentación de los resultados de investigación y capacidades tecnológicas de nuestros grupos en jornadas de transferencia tecnológica. Entre otras muchas acciones, y sólo a modo de ejemplo, CIBER tuvo stand y presencia institucional en BIOSPAIN 2016 (28-30 septiembre, Bilbao).
- El apoyo a la creación de empresas de base tecnológica nacidas de grupos del CIBER.
- Otras actividades relacionadas con la innovación, la cooperación público-privada y la propiedad industrial e intelectual.

Difusión

Durante 2016 el Departamento de Comunicación del CIBER ha realizado, diferentes acciones de difusión y divulgación con el objetivo de reforzar la visibilidad del Centro, así como dar a conocer la labor investigadora que realizan los grupos de sus ocho áreas temáticas.

Los hitos 2016 de la Comunicación del CIBEREHD son los siguientes:

- **El CIBEREHD en los medios de Comunicación:**

En este periodo se enviaron 67 notas de prensa CIBER, 3 de ellas del CIBEREHD y 1 en colaboración entre varias áreas CIBER.

Fecha	Área Temática	Titular
10/03/2016	CIBEREHD	Presentan un consenso para mejorar el tratamiento de la bacteria 'Helicobacter pylori', que afecta a la mitad de la población española
30/06/2016	CIBEREHD	Se publica el consenso para optimizar el tratamiento de la bacteria 'Helicobacter pylori', que afecta a la mitad de la población española
16/11/2016	VARIOS CIBER	El CIBER acerca su investigación a la sociedad de la mano de la improvisación teatral en #ImproCiencia
07/12/2016	CIBEREHD	The Lancet publica los resultados positivos de un fármaco en cáncer de hígado cuando otras alternativas fallan

Asimismo, se han registrado 270 apariciones en los medios de comunicación:

2016	Noticias	Audiencia
CIBEREHD	270	22.060.300

- **Boletín CIBER**

En este año se han elaborado y difundido 5 boletines de noticias CIBER, que incluye contenidos relevantes tanto del CIBEREHD como del resto de áreas temáticas. Los boletines digitales se enviaron a cerca de 4.000 suscriptores. <http://www.ciberisciii.es/comunicacion/boletines>

- **Boletín CIBEREHD**

En 2016 se implementó el boletín del CIBEREHD como una nueva herramienta de comunicación del área. Mensualmente la newsletter reúne una entrevista a un investigador y las noticias del CIBEREHD de ese periodo <http://www.ciberehd.org/sala-de-prensa/boletines-ciberehd> Actualmente, los boletines se envían por e.mail a todos los miembros del área.

- **Web CIBEREHD**

Durante 2016 se han publicado en la web del CIBEREHD 55 noticias y 38 eventos en la agenda.

Estadísticas de visitas en la web 2016							
	Núm visitas a páginas	Sesiones*	Usuarios	Páginas/sesión	Duración media de la sesión	% rebote**	% nuevas sesiones
CIBEREHD	44.874	18.004	12.703	2,49	1:51	68,95	69,52

(*) Sesiones: una sesión es un conjunto de interacciones que tienen lugar en su sitio web en un periodo determinado. Por ejemplo, una única sesión puede contener varias páginas vistas.

(**) Rebote: el porcentaje de rebote es el porcentaje de sesiones de una sola página, es decir, sesiones en las que el usuario ha abandonado su sitio en la página de entrada sin interactuar con ella.

- **Redes Sociales**

Principales indicadores de la presencia del CIBEREHD en Twitter:

	Seguidores		Actualizaciones		Klout (Influencia)	
	Enero	Diciembre	Enero	Diciembre	Enero	Diciembre
CIBEREHD	394	603	337	511	42	43

- **Memoria Anual CIBEREHD**

El área de Comunicación del CIBER, en colaboración con el CIBEREHD, coordinó el contenido de la memoria CIBEREHD 2016 en español/ inglés, elaborando y difundiendo 2 memorias en formato interactivo (Flipbook) y pdf. Se han distribuido a través de la página web y de la cuenta de Twitter: <http://www.ciberisciii.es/comunicacion/memorias-anales>

- **Semana de la Ciencia CIBER #ImproCiencia**

El evento de divulgación #ImproCiencia, celebrado el 16 de noviembre en Madrid, unió ciencia e improvisación teatral para explicar, de una manera lúdica, la investigación biomédica que realiza el CIBER en sus ocho áreas temáticas. Por su parte, CIBEREHD presentó el Proyecto sobre detección en sangre del riesgo de padecer cáncer de páncreas coordinado por la investigadora Meritxell Gironella.

- **Jornadas Científicas del CIBEREHD**

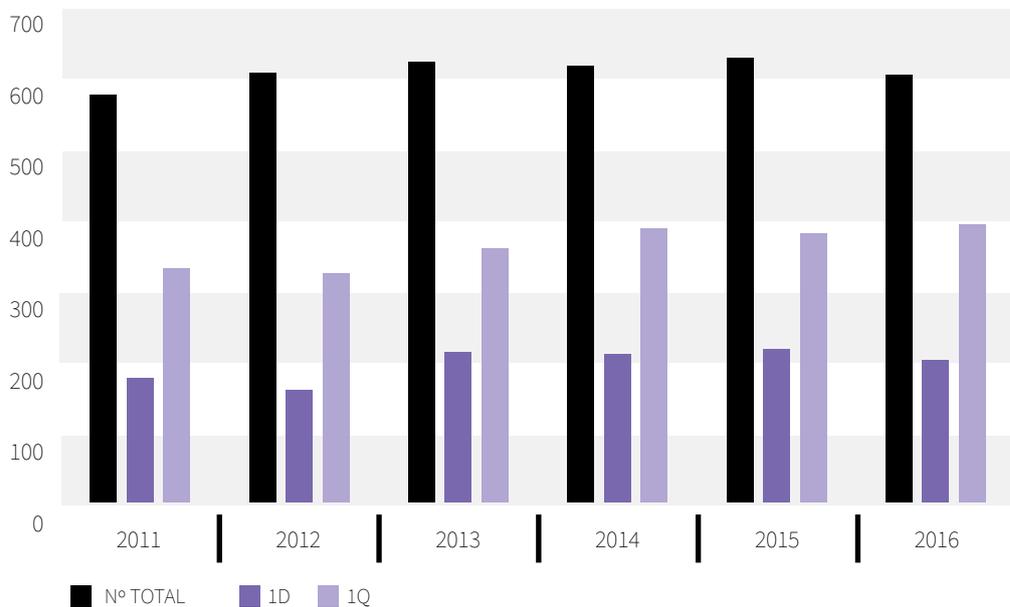
El Hotel Barceló Sants de Barcelona acogió las X Jornadas Científicas del CIBEREHD los días 24 y 25 de octubre. Este año, como novedad, se incorporó la posibilidad de que los grupos de investigación presentaran los resultados de sus trabajos en forma de póster. Además, se entregaron premios a los cuatro mejores.

Producción Científica

La evolución de las publicaciones del CIBEREHD pueden apreciarse en los siguientes gráficos, en los que se analizan los datos entre el año 2010 y 2016. También se detallan las publicaciones por grupo para el presente año, así como las colaboraciones interCIBER e intraCIBER.

Publicaciones por año						
CIBEREHD	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nº Totales	579	611	626	621	632	607
1D	176	160	213	210	218	202
1Q	332	325	361	389	382	395

EVOLUCIÓN DE PUBLICACIONES CIBEREHD 2011-2016



Publicaciones más relevantes del CIBEREHD durante 2016 según factor de impacto

Publicación	Factor Impacto
Bonaccorsi-Riani E., Pennycuick A., Londono M.-C., Lozano J.-J., Benitez C., Sawitzki B. et al. Molecular Characterization of Acute Cellular Rejection Occurring during Intentional Immunosuppression Withdrawal in Liver Transplantation. <i>American Journal of Transplantation</i> . 2016;16(2):484-496.	5,669
Fernandez-Calotti P., Casulleras O., Antolin M., Guarner F., Pastor-Anglada M. Galectin-4 interacts with the drug transporter human concentrative nucleoside transporter 3 to regulate its function. <i>FASEB Journal</i> . 2016;30(2):544-554.	5,299
Morales-Ibanez O., Affo S., Rodrigo-Torres D., Blaya D., Millan C., Coll M. et al. Kinase analysis in alcoholic hepatitis identifies p90RSK as a potential mediator of liver fibrogenesis. <i>Gut</i> . 2016.	14,921
Manns M., Samuel D., Gane E.J., Mutimer D., McCaughan G., Buti M. et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. <i>The Lancet Infectious Diseases</i> . 2016;16(6):685-697.	21,372
Blaya D., Coll M., Rodrigo-Torres D., Vila-Casadesus M., Altamirano J., Llopis M. et al. Integrative microRNA profiling in alcoholic hepatitis reveals a role for microRNA-182 in liver injury and inflammation. <i>Gut</i> . 2016.	14,921
Urtasun R., Elizalde M., Azkona M., Latasa M.U., Garcia-Irigoyen O., Uriarte I. et al. Splicing regulator SLU7 preserves survival of hepatocellular carcinoma cells and other solid tumors via oncogenic miR-17-92 cluster expression. <i>Oncogene</i> . 2016;35(36):4719-4729.	7,932
Carballal S., Rodriguez-Alcalde D., Moreira L., Hernandez L., Rodriguez L., Rodriguez-Moranta F. et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: A large multicentre study. <i>Gut</i> . 2016.	14,921
Reig M., Marino Z., Perello C., Inarrairaegui M., Ribeiro A., Lens S. et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. <i>Journal of Hepatology</i> . 2016;65(4):719-726.	10,59
Gisbert J.P., Marin A.C., Chaparro M. The risk of relapse after Anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. <i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2016;111(5):632-647.	10,383
Panes J., Garcia-Olmo D., Van Assche G., Colombel J.F., Reinisch W., Baumgart D.C. et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: A phase 3 randomised, double-blind controlled trial. <i>The Lancet</i> . 2016.	44,002



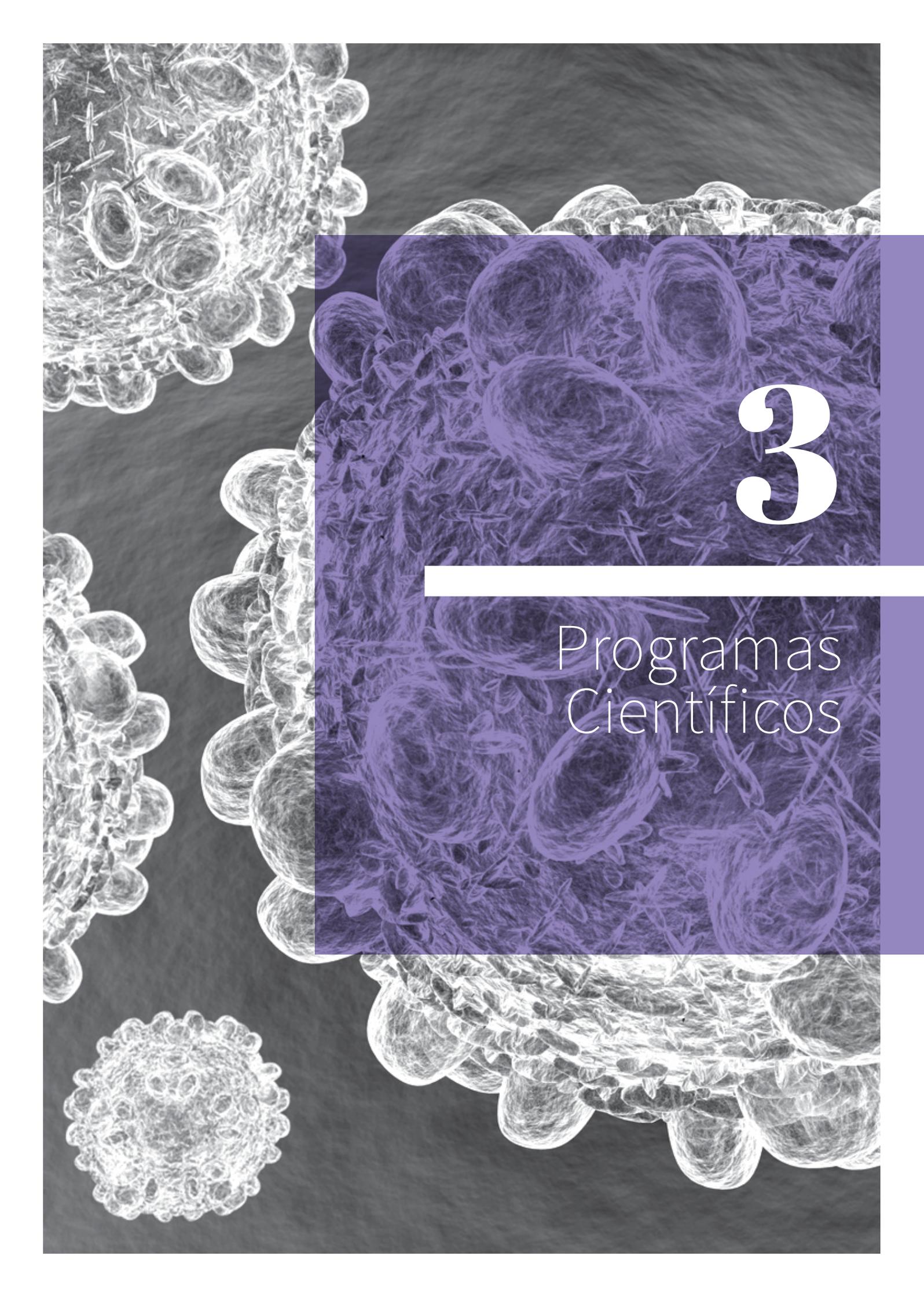
CIBEREHD Publicaciones por grupo

Jefes de grupo	Total Publicaciones	Q1	D1
Albillos Martínez, Agustín	11	11	8
Andrade, Raúl	19	9	4
Armengol Niell, Carolina	12	7	5
Azpiroz Vidaur, Fernando	26	12	4
Bañares Cañizares, Rafael	13	11	6
Berenguer Haym, Marina	18	12	10
Bosch Genover, Jaume	31	27	21
Bruix Tudó, Jordi	27	21	18
Bujanda Fernández de Pierola, Luis	34	23	15
Cabré Gelada, Eduard	24	13	4
Calvet Calvo, Xavier	25	10	3
Castell Ripoll, José Vicente	11	10	4
Castells Garangou, Antoni	42	31	20
Clavé Cívit, Pere	26	8	3
Esplugues Mota, Juan Vicente	11	11	2
Esteban Mur, Juan Ignacio	21	13	6
Esteban Mur, Rafael	21	12	7
Fernández-Checa Torres, José Carlos	11	8	4
Forns Bernhardt, Xavier	27	21	15
Francés Guarinos, Rubén	14	9	5
García Buey, Luisa	4	1	0
García Marín, José Juan	11	8	3
García-Samaniego Rey, Javier	3	1	0
Genesca Ferrer, Joan	24	18	12
Gines Gibert, Pere	33	25	15
Gómez Castilla, Jordi	10	7	0
González Gallego, Javier	8	6	3
Guarner Aguilar, Carlos	14	11	7
Guarner Aguilar, Francisco	8	6	3
Lanas Arbeloa, Ángel	39	25	16
Martín Sanz, Paloma	3	3	1

Jefes de grupo	Total Publicaciones	Q1	D1
Mata García, Manuel de la	17	12	6
Mato de la Paz, José María	18	16	7
Navasa Anadon, Miquel Àngel	28	15	11
Panes Díaz, Julián	29	26	14
Pares Darnaculleta, Albert	7	5	2
Parrilla Paricio, Pascual	14	9	6
Pastor Anglada, Marçal	10	10	2
Pérez Gisbert, Javier	55	29	17
Romero Gómez, Manuel	19	14	8
Salmerón Escobar, Francisco Javier	6	3	0
Sánchez de Medina López Huertas, Fermín	18	16	7
Sangro Gómez-Acebo, Bruno Carlos	33	25	14

COLABORACIONES

Colaboraciones	2015	2016
Publicaciones intraCIBER	150	174
Publicaciones interCIBER	61	45

The background of the page is a grayscale scanning electron micrograph (SEM) of biological cells, likely pollen grains, showing intricate surface structures. A large, semi-transparent purple rectangular area is overlaid on the right side of the image. The number '3' is printed in a large, white, serif font within this purple area.

3

Programas
Científicos

Mecanismos de Daño Hepático/Evolución a Cirrosis Avanzada y Trasplante

Coordinador: **Rafael Bañares Cañizares**

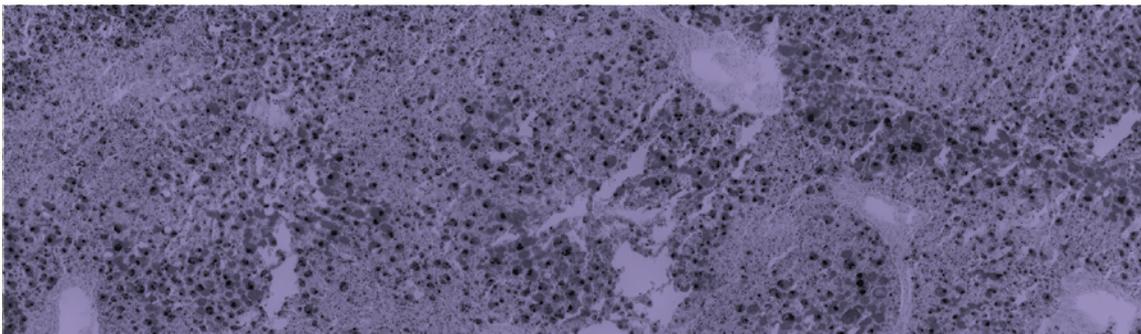
Durante el año 2016 la actividad científica del programa 1 se ha desarrollado dentro del marco de la orientación estratégica del CIBEREHD en sus diferentes ámbitos.

En primer lugar, y desde el punto de vista de la internacionalización de la actividad investigadora, se han reforzado colaboraciones con grupos de otros países en el contexto de diferentes estudios multicéntricos en el ámbito del trasplante hepático (tolerancia del injerto tras el trasplante), de la enfermedad hepática agudamente descompensada (nuevos dispositivos de soporte hepático artificial) así como en redes internacionales de enfermedades hepáticas inmunomediadas, entre otros. En la misma línea de captación de recursos de investigación, todos los grupos del programa han sido capaces de mantener sus propias líneas de financiación de proyectos y de captación de recursos humanos en convocatorias competitivas, lo que permite mantener la masa crítica investigadora del programa. Igualmente, los grupos del programa han trasladado buena parte de su actividad investigadora al sector tecnológico, destacando por ejemplo la participación en programas de desarrollo de nanomedicinas basadas en péptidos del sistema mayor de histocompatibilidad; igualmente se ha avanzado de forma notable en la transferencia de invenciones como son el desarrollo de cámaras microfluídicas que permiten simular el entorno fisiológico del endotelio hepático humano y explorar las relaciones paracrinias entre los diferentes tipos celulares implicados.

Desde el punto de vista del necesario desarrollo de investigación cooperativa se han realizado diferentes acciones estratégicas financiadas desde el propio CIBER encaminadas a dinamizar la actividad conjunta de los grupos, especialmente de los grupos básicos cuya tradición en este sentido es habitualmente menor. En este sentido se ha procedido al desarrollo de un modelo de ratón con hígado humanizado, cuya aplicación a las líneas de investigación de diferentes grupos del programa es de gran alcance potencial. También se está desarrollando una línea de investigación cooperativa amparada en otra acción estratégica encaminada a determinar el papel de los exosomas en un amplio ámbito de modelos experimentales de enfermedades hepáticas agudas y crónicas.

Un importante aspecto ya característico del programa es la investigación de corte fisiopatológico con la doble perspectiva clínica y de laboratorio. En este sentido se ha profundizado en la estrecha relación entre la barrera intestinal y su regulación con los mecanismos inflamatorios e inmunomediados de la enfermedad hepática avanzada.

Desde la perspectiva de la investigación Clínica se han mantenido y reforzado los proyectos cooperativos entre los que destaca la profundización de la aplicabilidad de las estrategias de diagnóstico no invasivo en la enfermedad hepática crónica, la consolidación del papel de las estatinas en el tratamiento de la hepatopatía avanzada o de la profundización en el conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos betabloqueantes en fases precoces de la enfermedad. Los resultados globales del programa han sido notables desde el punto de vista de producción científica con un buen número de publicaciones del primer decil de la especialidad y la generación de diferentes guías de práctica clínica, como manifestación final de la capacidad de traslación al paciente del amplio abanico investigador del programa.



Fisiopatología Gastrointestinal: Enfermedad Inflamatoria y Trastornos de la Motilidad

Coordinador: **Pere Clavé Civit**

Las actividades 2016 del programa 2 se han desarrollado en los 3 Grandes Subprogramas de Investigación del programa y en una nueva acción estratégica transversal dedicada a promover investigación cooperativa también entre investigadores básicos de todos los grupos y favorecer su traslación. Los grandes subprogramas de investigación activos son: 1) Patología Esófago-gastroduodenal; 2) Enfermedad Inflamatoria Intestinal y 3) Trastornos de la motilidad gastrointestinal y Neuro-gastroenterología; y la acción transversal “Developing collaborative networks for basic research with human tissue”. Desde un punto de vista cuantitativo, la producción científica en torno a los tres grandes subprogramas ha sido muy intensa, desde el punto de vista cualitativo, la acción estratégica transversal ha permitido reforzar la estructura cooperativa entre los investigadores básicos de todos los grupos del programa, y reproducir en investigación básica el modelo de éxito de investigación cooperativa CIBEREHD.

En el subprograma esófago-gastroduodenal destaca la traslación de múltiples estudios epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos sobre las enfermedades gastrointestinales asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*, que ha permitido desarrollar la IV Conferencia de Consenso estatal en el Tratamiento de la Infección por HP, que afecta aproximadamente al 50% de la población española, y el Consenso de Toronto sobre el tratamiento de la Infección en adultos. Destacar también los estudios que caracterizan los riesgos gastrointestinales del uso de AINES y la adecuación de las indicaciones del uso de IBP, estudios con un elevadísimo potencial de traslación a la práctica clínica.

El subprograma de enfermedad inflamatoria intestinal ha continuado el desarrollo de un programa de terapia celular y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos para el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria y el desarrollo de la terapia con células madre mesenquimales para el tratamiento de la enfermedad perianal fistulizante. A nivel fisiopatológico destacan: a) los estudios sobre la relevancia del fenotipo macrófago en colitis humana y murina y el papel de la autofagia en la célula epitelial colónica; b) la importancia de la microbiota en la respuesta inflamatoria intestinal, en su doble vertiente de fuente de estimulación inmunológica y de regulación de la dinámica epitelial; y c) mediante estudios basados en el uso de organoides se ha demostrado que existen cambios permanentes en el epitelio de pacientes con colitis ulcerosa que son condicionados por alteraciones en el compartimento de células madre intestinales y que pueden contribuir a perpetuar la enfermedad. Los grupos han realizado también aportaciones significativas para mejorar la práctica clínica mediante la participación en el desarrollo de la guía clínica de la European Crohn’s and Colitis Organization sobre el uso de fármacos biosimilares.

Las actividades 2016 del subprograma de trastornos de la motilidad y neurogastroenterología han incluido el desarrollo de un protocolo de neuromodulación sensorial para el tratamiento de la disfagia orofaríngea post-ictus; el desarrollo y validación mediante un estudio piloto de la “Intervención Mínima-Masiva” que permite reducir los reingresos por complicaciones nutricionales respiratorias en ancianos con disfagia en Hospitales Generales, Hemos contribuido al desarrollo de dos revisiones sistemáticas que establecen guías clínicas para el manejo de la Disfagia después de dos años de interacción entre dos sociedades científicas Europeas (ESSD/EUGMS), y que reconocen la disfagia orofaríngea como un síndrome geriátrico y establece las bases de su tratamiento. Grupos del programa han participado en el desarrollo de los Criterios de Roma IV para el diagnóstico los trastornos funcionales digestivos. Finalmente, el desarrollo de la Acción Estratégica *Networks for Basic Research with Human Tissue in the Area 2 of the Ciberehd* ha permitido que tres jóvenes investigadores del CIBER lideren y desarrollen una red de 18 proyectos cooperativos en investigación básica el programa.

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

Coordinador: **Xavier Forns Bernhardt**

Durante el año 2016, el programa 3 ha realizado avances relevantes en diversos campos. Es importante recalcar que algunos de ellos se han producido en el marco del Plan Estratégico de la Hepatitis, que incluye la colaboración con grupos pertenecientes a otros programas.

Mediante los datos registrados en HEPA-C (registro conjunto CIBER-AEEH) se han podido reunir datos de eficacia y seguridad de grandes cohortes de vida real. Los resultados de eficacia son excelentes y muy similares a los reportados en los ensayos de registro publicados de las combinaciones de fármacos (tanto para el conjunto de pacientes como para aquellos con cirrosis hepática). Además de la eliminación del virus, otro de los objetivos del tratamiento es evitar o reducir la incidencia de descompensaciones. En un estudio que ha incluido más de 200 pacientes con cirrosis e hipertensión portal clínicamente significativa, se ha constatado que tras la RVS el gradiente de presión venosa hepática bajó de 15.8. a 13.5 mmHg (cambio medio -2,3 mm Hg), con un porcentaje relevante de pacientes que alcanzan un gradiente de presión portal por debajo de 10 mm Hg (y por tanto están fuera de riesgo de descompensación) considerable.

En colaboración con el programa de oncología hepática, se ha observado que el tratamiento con DAA en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en remisión se podría asociar a una tasa de recidiva más elevada del CHC. Este hallazgo, que ha generado gran controversia y se han iniciado estudios multicéntricos adicionales para profundizar en esta área.

Otro de los aspectos en el que se ha trabajado en 2016 es en subtipado de muestras de pacientes de la cohorte HEPA-C, en el que han colaborado más de 35 centros de España. Además, se ha procedido a estandarizar la secuenciación profunda para detectar mutantes resistentes en las regiones NS3, NS5A y NS5B. De hecho, se han procesado 165 muestras procedentes de pacientes que han presentado fallo virológico a diferentes pautas: Respecto al uso diagnóstico del subtipado de alta resolución mediante secuenciación masiva del Virus de la Hepatitis C, se ha consolidado la explotación de la patente Europea (EU PATENT No. WO2015001068 A1) que va a reportar royalties al CIBER.

En el campo de la epidemiología, se han analizado las tasas de cronificación de la hepatitis B y C en hijos de gestantes infectadas, para analizar los factores implicados en ella y si evaluar si existen biomarcadores que puedan identificar a aquellas gestantes con mayor riesgo de transmisión vertical.

Como aspectos de investigación translacional, cabría destacar: 1- el estudio de la inducción en la expresión de Angiopoyetina-2 en el hígado de pacientes con hepatitis C, y su correlación con el estadio de la enfermedad y la capacidad de distintas regiones genómicas del VHC; 2- el estudio de los polimorfismos de la actividad Aurora Quinasa B en la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C. 3- validación del sistema de análisis de ARN-VHC en puntos de diagnóstico (point of care), 4- el estudio del papel de favipiravir para el potencial tratamiento de la hepatitis C. aprovechando su efecto sobre la cuasispecie viral (mutagénesis letal).

En el área de hepatitis B merece la pena mencionar un estudio de cohortes que incluyó más de 600 pacientes tratados con entecavir y tenofovir y que fueron seguidos durante más de 5 años para evaluar el efecto del tratamiento sobre eventos clínicos.

Oncología Hepática y Digestiva

Coordinador: **Bruno Sangro Gómez-Acebo**

Durante 2016, los grupos han mantenido una actividad de excelencia tanto en investigación clínica como traslacional. En el ámbito del carcinoma hepatocelular, se han publicado estudios investigando la utilidad del trasplante hepático para prevención de recidiva post-resección, el abordaje laparoscópico en la donación hepática para trasplante de donante vivo, opciones de adyuvancia a tratamiento con quimioembolización, caracterización de modelos computacionales de administración intraarterial de partículas, utilidad de la radioembolización en subgrupos de pacientes en estadios avanzados, y caracterización genómica hepática con posibles dianas para intervenciones preventivas o terapéuticas. Es importante destacar que se ha identificado una señal de alarma de riesgo oncogénico asociado al tratamiento de la hepatitis C en el contexto de los estudios desarrollados en el Plan Nacional de Hepatitis. En colangiocarcinoma, se ha publicado la posible utilidad del trasplante hepático para los tumores muy precoces o la caracterización de los cambios en el microambiente tumoral durante la colangiocarcinogénesis. Se han comunicado resultados de intervenciones terapéuticas en enfermedades hepáticas raras como la enfermedad fibropoliquística hepática o la porfiria aguda intermitente, incluyendo estrategias avanzadas de terapia génica y celular, y se ha identificado una alteración genética que puede explicar algunos casos de hipertransaminasemia de origen desconocido. En el contexto del cáncer colorrectal, se ha puesto en marcha el proyecto EPoS, un estudio multicéntrico, internacional, controlado y aleatorizado dirigido a establecer la mejor estrategia para el seguimiento de los pacientes que desarrollan adenomas de alto y bajo riesgo, así como lesiones serradas. Se han publicado los resultados obtenidos en proyectos anidados del proyecto ColonPrev, entre los que destacan la identificación de las características de los endoscopistas que pueden influir en la calidad de la endoscopia, o la evaluación de la potencial ayuda de alertas electrónicas en la historia clínica de Atención Primaria para mejorar la adhesión a los programas de cribado. Se progresa en el desarrollo y validación de biomarcadores de diagnóstico precoz de cáncer colorrectal (proyecto EPICOLON). Se han publicado resultados de la investigación de mecanismos de resistencia a quimioterapia en cáncer gástrico y de un análisis del impacto del transportoma en la respuesta del cáncer gastrointestinal a la quimioterapia.

En cuanto a transferencia de resultados, se han publicado las Guías de Diagnóstico y Tratamiento del Carcinoma Hepatocelular que han sido incluidas en la cartera de servicios del Ministerio de Sanidad, Consumo e Igualdad; se ha publicado un documento de consenso internacional sobre Colangiocarcinoma y se han reevaluado los criterios de estratificación de riesgo propuestos por la Guía Europea de Cribado de Cáncer Colorrectal. Se ha patentado un nuevo método diagnóstico en cáncer de páncreas, y se han organizado diversas reuniones científicas para divulgar el conocimiento generado, entre las que cabe destacar, por innovador, el “*1 International Congress of Cholangiocarcinoma*”. Se ha liderado el desarrollo de la European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (www.enscca.org), que agrupa ya a 30 grupos europeos y 7 norteamericanos, y se participa en el primer estudio internacional GWAS sobre esta enfermedad.



4

Programas
Transversales

Programa de Formación

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

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

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

En el 2016, se concedieron un total de 44 Ayudas a nuestros investigadores para diferentes actividades según el programa del Plan de Formación. Los beneficiarios de la ayuda fueron 19 miembros adscritos y 25 contratados. Las actividades financiadas fueron 2 estancias cortas en el extranjero (Londres-Inglaterra y Gante-Bélgica), 1 nacional (CIMA, Pamplona), 3 estancias en grupos CIBEREHD, 27 cursos de formación y actividades en España y 7 cursos en el extranjero.

Entre estas actividades, nos gustaría destacar las estancias formativas en Centros del CIBEREHD: Sergi Vila (grupo del Dr. Bosch) en el grupo del Dr. Albillos (Madrid), Sergi Guixé (grupo del Dr. Bosch) en el grupo del Dr. Mato (Vizcaya) con el Dr. Juan Manuel Falcón y la Dra. M^a Dolores Ortiz (grupo del Dr. Esplugues) en el grupo del Dr. Pérez-Gisbert (Madrid).

Asimismo, hemos co-financiado los siguientes 4 Cursos organizados por miembros de nuestro Centro:

- *Spring SIOPEL Meeting*, Barcelona del 21 al 23 de abril de 2016, organizado por la Dra. Carolina Armengol.
- *XIV Congreso Nacional de Virología*, Cádiz del 11 al 14 de junio de 2017, organizado por el Dr. Josep Quer Silva.
- *XV Jornadas de Avances en Hepatología*, Málaga los días 20-21 de mayo de 2016, organizado por Raúl J. Andrade.
- Workshop titulado “*Translating colorectal cancer research*”, Porto los días 9-10 febrero de 2017, organizado por el Dr. Sergi Castellví-Bel

Además, el CIBEREHD a través del plan de formación patrocinó el Curso de Postgrado de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) que tuvo lugar durante la celebración del 42 Congreso Anual de la AEEH y de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG).

Acciones Estratégicas

Durante el año 2016 se concedieron tres Acciones Estratégicas:

FRG mice with humanized liver to study human liver diseases and drug-induced liver injury.

Investigador Principal: **JC Fernández-Checa**

GRUPOS PARTICIPANTES:

- Grupo Raúl Andrade
- Grupo Carmelo García Monzón
- Grupo Pere Gines (IPs, Joan Claria y Pau Sancho Bru)
- Grupo Xavi Forns

Use of human tissue in translational gastroenterology research.

Investigador Principal: **P Clavé**

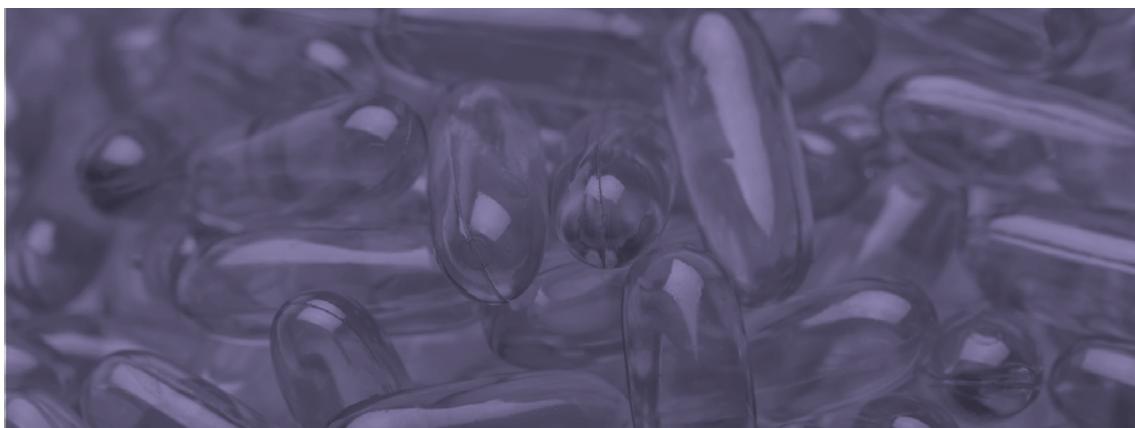
COORDINADORES: M. Vicario (H. Vall d'Hebron), R. Farré (KU Leuven), D. Álvarez-Berdugo (H. Mataró)

GRUPOS PARTICIPANTES: J. Manyé (IGTP, Badalona), D. Bernardo (H. La Princesa, Madrid), A. Salas (H. Clínic, Barcelona), S. Lario (Parc Taulí, Sabadell), E. Piazuelo (H. Clínic, Zaragoza), F. Sánchez de Medina (Granada), D. Barrachina (U. Valencia), A. Carrasco (M. Terrassa).

Estudio de la comunicación celular por exosomas en la enfermedad hepática.

GRUPOS PARTICIPANTES:

- G0017 – Dr. Juan Manuel Falcón-Pérez (Grupo JM Mato). Ejecutor del sub-proyecto 1.
- G0082 – Dr. Javier Vaquero (Grupo R Bañares). Responsable del sub-proyecto 2.
- G0026 – Dr. Jordi Gracia-Sancho (Grupo J Bosch). Responsable del desarrollo de los sub-proyectos 3 y 4.
- G0024 – Dr. Agustín Albillos. Responsable del carácter traslacional de la presente propuesta y del desarrollo del sub-proyecto 5.





5

Plataformas

Test

Hepatitis

HBsAg (cobas)
Anti-HBs (cobas)
Anti-HBc (cobas)

HIV

Anti-HIV

L=Low value, H=High

Biobanco: Biobanc Clínic y Colección de Hígados Esteatósicos

Biobanco del Hospital Clinic de Barcelona (Biobanc Clinic)

El CIBEREHD ha creado una plataforma que capta, almacena y distribuye muestras biológicas relacionadas con las enfermedades digestivas, y se apoya en la infraestructura del Biobanco IDIBAPS.

Dentro del trabajo promovido por la Plataforma del Biobanco CIBEREHD, se incluyen dos tipos de colecciones: oncología gastrointestinal y pancreática (OGP) y enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Las muestras están depositadas en el Biobanco HCB-IDIBAPS.

ONCOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y PANCREÁTICA (OGP). El Biobanco dispone de muestras de plasma, suero, ADN y células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de los siguientes donantes:

- Cáncer colorectal: 283 donantes.
- Paciente con riesgo intermedio de cáncer colorectal: 6296 donantes.
- Paciente o familiar de alto riesgo de cáncer colorectal (síndrome polipósica o no polipósica): 760 donantes.
- Paciente o familiar de riesgo moderado de cáncer colorectal (cáncer colorectal familiar): 65 donantes.
- Cáncer de páncreas: 7 donantes.
- Tumor papilar mucinoso intraductal o tumor quístico mucinoso: 22 donantes.
- Pancreatitis crónica: 25 donantes.
- Cáncer gástrico: 10 donantes.

Durante el año 2016 se recibieron 904 nuevos donantes exclusivamente del Hospital Clínico de Barcelona, y se ha trabajado en la mejora del circuito de gestión de las muestras, para agilizar su procesado, así como el registro de los consentimientos asociados a las muestras.

Igualmente, se cedieron un total de 1142 alícuotas distintas, en los siguientes proyectos:

- Abordaje de aspectos clave en la viroterapia del cáncer con adenovirus: llegada de virus sistémico a tumores, replicación, diseminación e inmunidad. Cristina Fillat, cesión de 51 sueros.
- Diseño y puesta a punto de kits para el diagnóstico del cáncer de colon en sangre basados en plataformas multiplex (Proyecto COLONTEST). Antoni Castells, cesión de 233 plasmas.
- Identificación de nuevos biomarcadores para la prevención del cáncer colorrectal. Antoni Castells, cesión de 528 sueros.
- Metabolomics based detection of early stage cancers. Antoni Castells y UniversalDx, cesión de 330 sueros.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES (EII). El Biobanco dispone mayoritariamente de muestras de ADN (en algunos casos, también plasma y CMSPs) de los siguientes donantes:

- Enfermedad de Crohn: 2086 donantes.
- Colitis Ulcerosa: 1643 donantes.
- Colitis Indeterminada: 29 donantes.
- Colitis Linfocítica: 67 donantes.
- Colitis Colágena: 77 donantes.

En este periodo, se recibieron 347 nuevos donantes, 186 de los cuales (53,6%) son de centros sanitarios de Cataluña que no son del Hospital Clínico de Barcelona, y 89 de los cuales (25,6%) son de centros sanitarios fuera de Cataluña.

Asimismo, se ha hecho un gran esfuerzo para mejorar la gestión de la colección de EII conjuntamente con el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Este esfuerzo se ha traducido en la redacción de un convenio de establecimiento del banco de EII, una mejora en la coordinación de los envíos de muestras recogidas a nivel nacional; así como una correcta administración de la información asociada a las muestras (revisión exhaustiva de los diagnósticos de los donantes y de los consentimientos informados asociados a las muestras).

Igualmente, se han solicitado muestras de ADN para el proyecto Identificación de nuevas variantes genéticas asociadas a la mielotoxicidad por tiopurinas en pacientes con EII y tiopurina S-metiltransferasa normal: estudio de asociación de genoma completo (investigador principal: Javier Pérez Gisbert). Esta solicitud actualmente está en curso.

Biobanco del Hospital La Fe de Valencia (Colección de Hígados Esteatósicos)

El Biobanco La Fe 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 2016, el Biobanco La Fe recibió 4.955 donaciones de las colecciones que tiene abiertas hasta el momento, concretamente 52 en régimen biobanco, disponiendo de un stock de casi 90.000 muestras disponibles para investigar, habiéndose utilizado durante 2016 más de 3.000 muestras. A día de hoy, la colección cuenta con 175 hígados caracterizados y gestionados siguiendo criterios normativos y de calidad y han mostrado interés, a través de la Plataforma Nacional de Biobancos, varios grupos de investigación. Además, el Biobanco ha desarrollado un programa interno de caracterización molecular de las muestras conservadas y está realizando estudios de calidad de estas muestras.

Esta Plataforma certificó su Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) en enero de 2016, siguiendo los estándares de la Norma ISO 9001:2008 y adquirió un software de gestión para su transición a la Norma ISO 9001:2015. Siguiendo con esta filosofía, el Biobanco La Fe está implantando un Sistema de Gestión de Seguridad de la Información según la Norma ISO 27001 y trabaja en el uso de una codificación específica de muestras para el registro de variables pre-analíticas, el código SPREC.

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”.



Bioinformática

La plataforma de Bioinformática está colaborando activamente al funcionamiento de este CIBER tal como reflejan las 17 publicaciones, como fruto de su soporte, durante el año 2016. Especial atención la contribución en las áreas del cáncer de colon, concretamente 4 artículos de alto impacto en estrecha colaboración con el grupo liderado por el Dr. Antoni Castells (G0016) consorciado con instituciones nacionales (3) e internacionales (1). Dos importantes publicaciones provenientes del análisis bioinformático proveniente de secuenciación masiva son:

- *The Fanconi anemia DNA damage repair pathway in the spotlight for germline predisposition to colorectal cancer.* Esteban-Jurado C, Franch-Expósito S, Muñoz J, Ocaña T, Carballal S, López-Cerón M, Cuatrecasas M, Vila-Casadesús M, Lozano JJ, Serra E, Beltran S, Brea-Fernández A, Ruiz-Ponte C, Castells A, Bujanda L, Garre P, Caldés T, Cubiella J, Balaguer F, Castellví-Bel S. *Eur J Hum Genet.* 2016 Oct;24(10):1501-5. doi: 10.1038/ejhg.2016.44. Epub 2016 May 11.
- *MicroRNAs for Detection of Pancreatic Neoplasia: Biomarker Discovery by Next-generation Sequencing and Validation in 2 Independent Cohorts.* Vila-Navarro E, Vila-Casadesús M, Moreira L, Duran-Sancho S, Sinha R, Ginés À, Fernández-Esparrach G, Miquel R, Cuatrecasas M, Castells A, Lozano JJ, Gironella M. *Ann Surg.* 2016. May 26. [Epub ahead of print].

Cabe destacar que un proyecto financiando del Dr. Francesc Balaguer como Investigador principal, formando la plataforma como equipo investigador, cuyo título es Análisis del defecto de campo mediado por metilación aberrante del ADN en el síndrome de poliposis serrada será financiado por el Instituto de Salud Carlos III en las tres próximos tres anualidades.

En el área de la investigación en hepatitis alcohólica nuestra plataforma ha colaborado con el equipo investigador del Dr. Pau Sancho para el descubrimiento de un importante biomarcador microrna involucrado.

- *Integrative microRNA profiling in alcoholic hepatitis reveals a role for microRNA-182 in liver injury and inflammation.* Blaya D, Coll M, Rodrigo-Torres D, Vila-Casadesús M, Altamirano J, Llopis M, Graupera I, Perea L, Aguilar-Bravo B, Díaz A, Banales JM, Clària J, Lozano JJ, Bataller R, Caballería J, Ginés P, Sancho-Bru P. *Gut.* 2016 Sep;65(9):1535-45.

En la misma área se ha logrado descubrir un nuevo marcador (KRT23) de la hepatitis alcohólica tras una colaboración internacional, liderada por el Dr. Ramón Bataller.

- *LPS-TLR4 Pathway Mediates Ductular Cell Expansion in Alcoholic Hepatitis.* Odena G, Chen J, Lozano JJ, Altamirano J, Rodrigo-Torres D, Affo S, Morales-Ibanez O, Matsushita H, Zou J, Dumitru R, Caballería J, Gines P, Arroyo V, You M, Rautou PE, Valla D, Crews F, Seki E, Sancho-Bru P, Bataller R. *Sci Rep.* 2016 Oct 18;6:35610.

En el área de hemodinámica hepática se ha colaborado y publicado en dos revistas de primer cuartil. Primero una herramienta de diagnóstico para hipertensión portal idiopática y también describiendo el papel del fármaco simvastatina en un modelo de cirrosis biliar.

Finalmente, indicar que nuestra plataforma ha colaborado, ofreciendo servicio, a grupos no afiliados al CIBEREHD (Dr. Antonio Alcaraz) que se han traducido en varias publicaciones de primer cuartil. A nivel interno nuestro pequeño grupo ha desarrollado y publicado una nueva herramienta bioinformática (MiRComb) para estudiar interacciones entre microrna y sus genes diana.

- *MiRComb: An R Package to Analyse miRNA-mRNA Interactions. Examples across Five Digestive Cancers.* Vila-Casadesús M, Gironella M, Lozano JJ. *PLoS One.* 2016 Mar 11;11(3):e0151127.

CIBERHEP.

Plataforma de Hepatitis B Crónica

La plataforma de hepatitis B crónica CIBERHEP es una colaboración entre el CIBER y la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Actualmente, es la principal base de datos de pacientes en tratamiento contra la hepatitis B crónica de España: en 2016 se han llegado a registrar datos de 1427 pacientes controlados en 29 centros de 9 comunidades autónomas diferentes.

En 2016, los estudios realizados a partir de estos datos se han centrado sobre todo en la seguridad y efectividad de las opciones terapéuticas de primera línea contra el virus de la hepatitis B, entecavir (ETV) y tenofovir (TDF), y en la progresión a carcinoma hepatocelular (HCC) de los pacientes en tratamiento con estos antivirales. En este sentido se han analizado los casos en los que se ha desarrollado HCC durante el tratamiento antiviral para compararlos con los predichos mediante la puntuación PAGE-B, para la predicción del desarrollo de HCC en pacientes de etnia caucásica tratados con ETV y TDF. El objetivo de este estudio fue validar este sistema de puntuación en la población española de pacientes con hepatitis crónica B en tratamiento antiviral. Los resultados de este estudio fueron presentados como comunicación oral en el 41 congreso anual de la AEEH (Madrid, 17-19 de febrero de 2016) y como póster en el 51 congreso anual de la asociación europea para el estudio de las enfermedades hepáticas (EASL) (Barcelona, 13-17 de abril de 2016). Este estudio se ha ampliado posteriormente con los análisis de la eficacia y seguridad renal de ETV y TDF en esta cohorte pacientes para la validación de la puntuación PAGE-B. Los resultados finales del artículo han sido aceptados para su publicación en la revista *Digestive Diseases and Sciences* [Riveiro-Barciela, M., Tabernero, D., Calleja, J.L. et al. *Dig Dis Sci* (2017). doi:10.1007/s10620-017-4448-7].

También se ha estudiado la seguridad a nivel renal de ETV y TDF en pacientes con hepatitis crónica B mayores de 65 años en práctica clínica rutinaria. Los resultados de este estudio se han presentado como póster en el 67 congreso anual de la asociación americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD) (Boston, USA, 11-15 de noviembre de 2016).

Finalmente, se ha finalizado la actualización de la base de datos y su página web asociada, con la que se han ampliado los datos recogidos para llevar a cabo estudios más exhaustivos sobre el seguimiento de los pacientes en tratamiento antiviral con ETV y TDF, especialmente centrados en la seguridad y efectos secundarios de éstos, a la vez que se simplifica el registro de estos datos.

CIC bioGUNE.

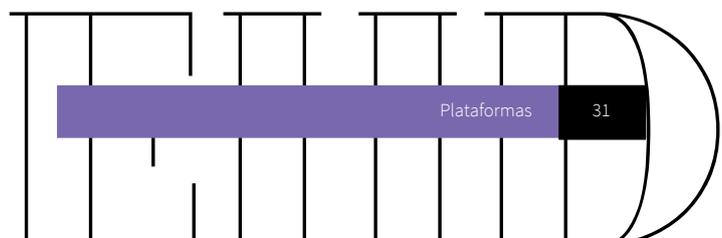
Plataforma de Genómica, Proteómica, Metabolómica y Silenciamiento Génico

Plataforma de Genómica

Durante el 2016 la plataforma de análisis de genomas realizó 77 servicios de caracterización con un total de 5786 muestras para la descripción de su genotipado, transcriptómica, epigenómica o metagenómica. Además, la plataforma participó en 1 concurso público de servicios, el cual supuso un total de 70.000,00€ de facturación.

Como avances tecnológicos, la plataforma puso a punto protocolos de secuenciación masiva con la tecnología de Oxford Nanopore Technologies (*The MinION*).

En ese periodo, se han publicado 4 artículos en revistas de impacto internacional sobre investigaciones llevadas a cabo en proyectos de colaboración y, en Junio de 2016, publicaron un libro titulado "*Field Guidelines for Experimental Genetic Designs in High-Throughput Sequencing*", como editores y autores de uno de sus capítulos (8000 copias de sus capítulos reemitidas en sus primeros 7 meses).



Plataforma de Proteómica

Durante el 2016 la plataforma de proteómica ha dado servicio y colaborado con diferentes grupos del CIBEREHD (Hospital Princesa, H. Clinic, ITGP, BioDonostia y CIC bioGUNE). Se han publicado 4 artículos en revistas científicas de impacto internacional. En colaboración con el Dr. J Bañales (BioDonostia), se han obtenido resultados en preparaciones de exosomas extraídos de sangre de pacientes con colangiocarcinoma. En la línea de implementar la denominada “biopsia líquida” junto con la Dra. María Chaparro y el Dr. Javier Gisbert (H. Princesa) se han identificado marcadores en exosomas extraídos de sangre en la enfermedad de Crohn e inflamación intestinal. Asimismo, mediante la detección e identificación de péptidos endógenos en orina mediante nLC MS/MS se han analizado pacientes cirróticos con función renal comprometida (Dr. Ginés, H. Clínic). Finalmente, en un trabajo dirigido por la Dra. Martínez-Chantar se han realizado un análisis de los supercomplejos de la cadena respiratoria mitocondrial formados tras el tratamiento con acetaminophen mediante nLC MS/MS.

Plataforma de Metabolómica

La plataforma ha realizado 20 servicios a grupos de investigación y empresas farmacéuticas interesados en cuantificar en hígado los niveles de metabolitos del ciclo de la metionina y derivados (Alonso C et al *Gastroenterology*). Además se han ampliado las matrices biológicas para determinar este panel de metabolitos en tejido adiposo. Se ha desarrollado la metodología para llevar a cabo estudios de fluxómica en células y en hígados. Se ha incorporando las medidas del metabolismo del colesterol a las capacidades de la plataforma, así como metabolitos asociados a toxicidad hepática NAPQI-GSH. Por otro lado se han desarrollado y aplicado métodos para determinar de manera específica y sensible las actividades enzimáticas MAT y COMT en muestras de hígado y suero, y parte de los resultados obtenidos forman parte de la publicación *Frontiers in Pharmacology*, 2016.

Plataforma de Metabolómica (RMN)

El análisis metabolómico por RMN de muestras de suero ha permitido establecer un protocolo de separación entre los estadios 1 y 4 de la fibrosis hepática (*PLoS ONE*) y (*Current Topics in Medicinal Chemistry*).

Se detalla el estado actual de los diferentes proyectos de la plataforma:

- **Determinación de la “salud metabólica” en adultos.** Monitorización de perfiles normales y patológicos de una porción significativa de la población de la CAV (como región de estudio). Se analizarán 20000 muestras durante el período 2016-2017.
- **Determinación de biomarcadores de síndrome metabólico.** Para ello analizarán muestras de orina de pacientes con síndrome metabólico y con riesgo cardiovascular. Se efectuará un análisis estadístico multi- y univariante de los perfiles. En este sentido se cuentan con un conjunto de 3000 muestras bien anotadas, provenientes de la Universitat de València.
- **Identificación de patologías congénitas en neonatos.** En colaboración con los cuatro hospitales con unidades de neonatología de la CAPV se ha investigado el uso de RMN para el análisis de orina de neonatos (500 muestras) con el fin de detectar evidencias metabólicas derivadas de una serie de enfermedades congénitas.

Plataforma e-CATCH. Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Hepático.

La plataforma e-catch tiene por objetivo ofrecer servicios de orientación diagnóstica y terapéutica en pacientes con cáncer hepático mediante consultas telemáticas. La posibilidad de evaluar tanto dictámenes como técnicas de imagen permite revisar la información disponible por parte de los médicos que consultan de manera fiable y ofrecer orientación basada en evidencia científica. En 2016 se estableció un contrato con la empresa farmacéutica Bayer que financió la actividad de telemedicina.

Durante 2016 se han realizado más de 40 consultas a través de la plataforma y se ha iniciado la revisión de la misma con objeto de ofrecer los servicios de consultoría a nivel internacional y con ello asegurar la sostenibilidad de la plataforma.

Además de los servicios de consultoría la plataforma ha posibilitado transportar imágenes de tomografía o resonancia con objeto de validar los resultados de estudios multicéntricos y de esta manera asegurar la validez de las lecturas de imágenes por radiólogos independientes.

Hepa-C. Base de Datos nacional para Pacientes con Hepatitis C Crónica

Hepa-C es un proyecto colaborativo lanzado por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) en colaboración con el CIBEREHD. Con los objetivos previstos para 2016 como guía, se ha seguido con la producción científica, contribuyendo de manera significativa a esta etapa de consolidación de conocimiento del tratamiento de la hepatitis C.

Comunicaciones a congresos

- Póster (AEEH 2016): *resultados de eficacia de la combinación de sofosbuvir y simeprevir con o sin ribavirina en pacientes con cirrosis hepática genotipo 1 y 4 en España.*
- Comunicación oral (AEEH 2016): *resultados de la terapia antiviral libre de interferon en los pacientes con cirrosis por virus c tratados en lista de espera de trasplante hepático. impacto en la exclusión de la lista por mejoría y evolución postrasplante.*
- Comunicación oral (AEEH 2016): *efectividad y seguridad del tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir, con/ sin ribavirina en pacientes mono infectados con hepatitis crónica por vhc en práctica clínica real.*
- Póster (AEEH 2016): *efectividad y seguridad del uso de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir en pacientes con hepatitis crónica c genotipo 1 y 4. resultados del programa de acceso precoz.*
- Comunicación oral (AEEH 2016): *eficacia y seguridad en práctica clínica del tratamiento antiviral oral en pacientes trasplantados renales con hepatitis c: experiencia del registro hepatic.*
- Comunicación oral (AEEH 2016): *efectividad y seguridad del tratamiento con agentes antivirales directos (aad) libre de ifn, en pacientes con insuficiencia renal avanzada en práctica clínica real.*
- Comunicación oral (AEEH 2016): *tratamiento sin interferón del virus c en pacientes con cirrosis avanzada: ¿está siempre justificado? análisis del registro Hepa-C.*

- Póster (AEEH 2016): *¿se puede continuar después del trasplante hepático un tratamiento del virus c iniciado en lista de espera? (serie de casos de Hepa-C).*
- Poster (AEEH 2016): *resultados de eficacia y seguridad de las combinaciones de antivirales directos en pacientes con hepatitis c genotipo 3: cohorte Hepa-C.*
- Póster (y comunicación oral corta en el seminario “club joven AEEH” 2016): *eficacia y seguridad de las combinaciones de antivirales directos en pacientes con edad avanzada: registro Hepa-C.*
- Comunicación oral (premio “best clinical abstract” EASL 2016): *treatment of hepatitis c virus in patients with advanced cirrhosis: always justified? analysis of the Hepa-C registry.*
- Póster (EASL 2016): *effectiveness and safety of sofosbuvir/ledipasvir treatment for monoinfected genotype 1 hcv patients in real-life clinical practice: results from spanish Hepa-C cohort.*
- Póster (EASL 2016): *effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir patients with genotype 1 chronic hepatitis c virus infection: results from the spanish realworld cohort.*
- Póster (EASL 2016): *can we continue after liver transplantation with hcv treatment started on list? (Hepa-C registry case series).*
- Póster (EASL 2016): *efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant (kt) recipients with chronic hepatitis c: real-life data from the spanish national registry (Hepa-C).*
- Póster (EASL 2016): *safety and efficacy of sofosbuvir plus simeprevir in a Spanish cohort of 622 cirrhotic patients infected with genotypes 1 or 4.*

Artículos en revistas científicas

- Carrillo CF, Crespo G, de la Revilla J, Castells L, Buti M, Montero JL, Fábrega E, Fernández I, Serrano-Millán C, Hernández V, Calleja JL, Londoño MC. *Successful continuation of HCV treatment following liver transplantation.* Transplantation. 2016 Dec 1.
- Alonso S, Riveiro-Barciela M, Fernandez I, Rincón D, Real Y, Llerena S, Gea F, Olveira A, Fernandez-Carrillo C, Polo B, Carrión JA, Gómez A, Devesa MJ, Baliellas C, Castro Á, Ampuero J, Granados R, Pascasio JM, Rubín A, Salmeron J, Badia E, Planas JM, Lens S, Turnes J, Montero JL, Buti M, Esteban R, Fernández-Rodríguez CM. *Effectiveness and safety of sofosbuvir-based regimens plus an NS5A inhibitor for patients with HCV genotype 3 infection and cirrhosis. Results of a multicenter real-life cohort.* J Viral Hepat. 2016 Dec 9.
- Existen 3 manuscritos enviados en 2016, aceptados para inicios de 2017, y que se remitirán entre los hitos para 2017.

Otros

- Se ha continuado aumentando la muestra y promoviendo la participación. Actualmente hay más de 6700 pacientes de 76 centros nacionales diferentes.
- Se han incluido los nuevos regímenes Elbasvir/Grazoprevir y Sofosbuvir/Velpatasvir. Se ha aplicado un paquete de mejoras de software que contribuirá significativamente a reducir sesgos y a mejorar la experiencia del usuario.

REHEVASC.

Registro de Enfermedades Hepáticas Vasculares

La plataforma REHEVASC, activa desde el año 2011, tiene como finalidad registrar un grupo de enfermedades vasculares hepáticas raras (Síndrome de Budd-Chiari, trombosis portal no cirrótica no neoplásica, hipertensión portal idiopática) que entre otras características comunes tienen un elevado riesgo de poder dar lugar a hipertensión portal en ausencia de cirrosis. Durante estos años, la difusión de REHEVASC, y sus documentos asociados que establecen recomendaciones consensuadas para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades, ha permitido aumentar el interés y el reconocimiento de estas enfermedades (muchas veces infradiagnosticadas). Así, en la actualidad existen 17 centros asistenciales españoles que están registrando pacientes de forma activa. En la última exportación de datos del registro (febrero 2017) estaban registrados más de 500 pacientes. A pesar de la infrecuencia de las mismas, 7 de estos centros han registrado más de 20 pacientes. La explotación del registro y la intercomunicación entre sus miembros ha permitido además colaborar con el grupo Europeo para el estudio de las enfermedades vasculares hepáticas (VALDIG) y resultado de esta colaboración se ha publicado recientemente un trabajo sobre el uso de los nuevos anticoagulantes directos en pacientes con enfermedades hepáticas y un trabajo sobre la enfermedad de Abernethy que en la actualidad se encuentra en fase de redacción para su publicación.





6

Grupos de Investigación

Blood Test

ood Test

est



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Albillos Martínez, Agustín

📍 Universidad de Alcalá
Facultad de Medicina
Campus Universitario
Ctra. Madrid-Barcelona, km. 33,6
28871 Alcalá de Henares

✉️ agustin.albillos@uah.es

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P1

INTEGRANTES

Contratados: Muñoz Zamarrón, Leticia | Úbeda Cantera, María P

Adscritos: Álvarez de Mon Soto, Melchor | Gea Rodríguez, Francisco | Martínez González, Javier | Montserrat Sanz, Jorge | Prieto Martín, Alfredo | Tellez Villajos, Luis

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- ABRALDES JG, VILLANUEVA C, ARACIL C, TURNES J, HERNANDEZ-GUERRA M, GENESCA J ET AL. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(5).
- VILLANUEVA C., ALBILLOS A., GENESCA J., ABRALDES J.G., CALLEJA J.L., ARACIL C. ET AL. Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology*. 2016;63(1):197-206.
- BERZIGOTTI A, ALBILLOS A, VILLANUEVA C, GENESCA J, ARDEVOL A, AUGUSTÍN S ET AL. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The sportdiet study. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2016.
- BISSONNETTE J., CARLOS GARCIA-PAGAN J., ALBILLOS A., TURON F., FERREIRA C., TELLEZ L. ET AL. Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology*. 2016.
- ALBILLOS A., MARTINEZ J.. Prognostic value of bacterial infection in acute and chronic liver failure. *Liver International*. 2016;36(8):1090-1092.

A destacar

Durante el año 2016 el grupo Universidad de Alcalá-Hospital Universitario Ramón y Cajal hemos trabajado en proyectos encaminados a modular el daño de la barrera intestinal en ratas con cirrosis y reducir la alta tasa de traslocación bacteriana observada en este modelo. En relación a los proyectos clínicos hemos estudiado las alteraciones del compartimento de linfocitos T en pacientes con enfermedad hepática crónica por alcohol y virus C, y las modificaciones en dicho compartimento tras el tratamiento antiviral. En relación a los proyectos clínicos hemos participado en diferentes estudios cooperativos que incluyen el análisis de los cambios en la función cardiaca durante el tratamiento beta-bloqueante en la cirrosis avanzada, el ensayo clínico para evaluar la eficacia del rivaroxaban en la historia natural de la cirrosis y la eficacia del test del aliento con metacetina para identificar a los pacientes con hipertensión portal significativa y en el seguimiento de aquellos tratados con antivirales, y en la respuesta del gradiente de presión portal en pacientes con cirrosis por virus C en tratamiento antiviral. Además, hemos trabajado con las agencias reguladoras en el ensayo para estudiar la eficacia del rivaroxaban en la historia natural de la cirrosis con trombosis venosa portal. Junto a ello, nuestro grupo ha participado en estudios cooperativos nacionales descriptivos de la extensa experiencia acumulada en España sobre el uso de antivirales de acción directa y en ensayos clínicos utilizando distintos fármacos frente a la enfermedad hepática por grasa. Hemos contribuido a las guías nacionales de enfermedad vascular hepática.



INVESTIGADOR PRINCIPAL
Andrade, Raúl

📍 Fundación Pública Andaluza
para la Investigación de
Málaga en Biomedicina y
Salud (FIMABIS)
Hospital Virgen de la Victoria
Campus Universitarios
Teatinos s/n
29010 Málaga

✉ andrade@uma.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P1 | P3



INTEGRANTES

Contratados: Morero Herrera, Inmaculada | Stephens, Camilla

Adscritos: Cabello Porras, María Rosario | García Cortes, Mirem | Hidalgo Sánchez, Ramón | Lucena González, María Isabel | Robles Díaz, María Mercedes

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MEDINA-CALIZ I., ROBLES-DIAZ M., GARCIA-MUNOZ B., STEPHENS C., ORTEGA-ALONSO A., GARCIA-CORTES M. ET AL. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*. 2016.
- STEPHENS C, CASTIELLA A, GOMEZ-MORENO EM, OTAZUA P, LÓPEZ-NEVOT MÁ, ZAPATA E ET AL. Autoantibody presentation in drug-induced liver injury and idiopathic autoimmune hepatitis: the influence of human leucocyte antigen alleles. *Pharmacogenetics and genomics*. 2016.
- BESSONE F., ISABEL LUCENA M., ROMA M.G., STEPHENS C., MEDINA-CALIZ I., FRIDER B. ET AL. Cyproterone acetate induces a wide spectrum of acute liver damage including corticosteroid-responsive hepatitis: Report of 22 cases. *Liver International*. 2016.
- GALLEGO-DURAN R., CERRO-SALIDO P., GOMEZ-GONZALEZ E., PAREJA M.J., AMPUERO J., RICO M.C. ET AL. Imaging biomarkers for steatohepatitis and fibrosis detection in non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*. 2016;6.
- ROBLES-DIAZ M., MEDINA-CALIZ I., STEPHENS C., ANDRADE R.J., LUCENA M.I.. Biomarkers in DILI: One more step forward. *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7(AUG).

A destacar

Tres contratos de RRHH en convocatorias competitivas: ISCiii (Juan Rodés) y SAS (Investigador senior Nicolás Monardes e Intensificación). 3 proyectos (FIS PI16/01748 Co-IPs: María Isabel Lucena y Camilla Stephens; Consejería de Salud PI-0274-2016 IP: Mercedes Robles Díaz; PI-0285-201 IP: Miren García Cortes). Hemos continuado la labor de fortalecimiento de los Registros de Hepatotoxicidad y la colección de casos provenientes de unidades hospitalarias tanto nacionales como internacionales. Nuestra posición de liderazgo internacional ha determinado que el IP Raúl J. Andrade haya sido designado por la EASL para coordinar el desarrollo de una nueva guía de práctica clínica para esta condición. Otro resultado relevante ha sido la definición de cronicidad en hepatotoxicidad y los factores de riesgos basado en información de 298 casos con seguimiento a largo plazo. Se ha caracterizado el papel de los alelos HLA en el desarrollo de hepatotoxicidad estratificado según la presencia de autoanticuerpos en los casos, así como la influencia de variaciones genotípicas de KIR en el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanico. A iniciativa del European Medicines Agency el grupo ha organizado un seminario titulado “Assessment of Drug-Induced Liver Injury (DILI): Key Rules and Common Pitfalls” dirigido a evaluadores de las agencias reguladoras, con el objetivo de desarrollar habilidades en el reconocimiento de hepatotoxicidad. Finalmente, se ha lanzado la versión actualizada de la aplicación móvil eDILI desarrollado por el grupo. Se trata de una aplicación móvil para uso profesional que proporciona información sobre hepatotoxicidad y permite el cálculo de los índices más empleados.



INVESTIGADORA PRINCIPAL
Armengol Niell, Carolina

📍 Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol
Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. de Can Ruti.
Cami de les escoles s/n
08916 Badalona

☎ (+34) 93 497 86 88

✉ carmengol@igtp.cat

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P1 | P4



INTEGRANTES

Contratados: Bartoli Sole, Ramón | Simón Coma, Marina

Adscritos: Morillas Cunil, Rosa | Sala Llinas, Margarita | Sarrias Fornes, María Rosa

Principales líneas de investigación

Nuestro grupo multidisciplinar se caracteriza por su investigación clínica, traslacional y experimental de diversas patologías hepáticas. Nuestras principales líneas de investigación son las siguientes:

- Hepatitis Víricas y Complicaciones de la Cirrosis.
- Cáncer hepático: Carcinoma Hepatocelular y Hepatoblastoma.
- Inmunidad Innata en enfermedad hepática.

Publicaciones científicas más relevantes

- KLIONSKY DJ, ABDELMOHSEN K, ABE A, ABEDIN MJ, ABELIOVICH H, ACEVEDO AROZENA A ET AL. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1-222.
- NICOLLE D., FABRE M., SIMON-COMA M., GORSE A., KAPPLER R., NONELL L. ET AL. Patient-derived mouse xenografts from pediatric liver cancer predict tumor recurrence and advise clinical management. *Hepatology*. 2016-
- ESCORSELL A., PAVEL O., CARDENAS A., MORILLAS R., LLOP E., VILLANUEVA C. ET AL. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63(6):1957-1967.
- VILLANUEVA C., ALBILLOS A., GENESCA J., ABRALDES J.G., CALLEJA J.L., ARACIL C. ET AL. Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology*. 2016;63(1):197-206.
- SHIFFMAN M.L., RUSTGI V., BENNETT M., FORNS X., ASSELAH T., PLANAS VILA R. ET AL. Safety and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir with or without ribavirin in HCV-infected patients taking concomitant acid-reducing agents. *American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(6):845-851.

A destacar

En junio de 2016 la Dra. Armengol sustituyó al Dr. Planas como jefe del grupo después de su jubilación. La Dra. Armengol es una investigadora Ramon y Cajal i3 estabilizada en el IGTP, que lidera un equipo multidisciplinario compuesto por 2 MD, 3 PhD -incluyendo una investigadora Miguel Servet- y 1 pre-doc. La investigación clínica y traslacional del grupo cubre complicaciones de la cirrosis, VHC, cáncer hepático y el papel de la inmunidad innata en estas patologías. Hemos obtenido 3 proyectos competitivos (2 FIS ISCIII y 1 MINECO) y tenemos proyectos activos como PI o co-PI por un total de 1.738.618 EUR (contrato Juan de la Cierva, 2 FIS ISCIII, 1 MTV3, 2 europeos Proyectos EFSD y Horizon2020). Entre éstos, el proyecto H2020 ChiLTERN, en el que la Dra. Armengol lidera un Work Package, se centra en mejorar el manejo clínico de pacientes pediátricos con cáncer hepático. En conjunto, la actividad de nuestro grupo se tradujo en 16 publicaciones, incluyendo una guidelines (IF total: 109.688). Además, hemos participado en 9 ensayos clínicos y hemos mantenido una importante red de colaboradores con 11 grupos diferentes de CIBEREHD, CIBERRES y CIBERDEM, participando en 5 proyectos multicéntricos. También hemos consolidado nuestras colaboraciones internacionales e impulsado nuestra actividad de innovación y transferencia mediante el registro de 1 patente (EP163823365, transferencia al mercado en estudio), y colaborando con 2 empresas (XenTECH, Lionex). En cuanto a nuestra actividad formativa, se defendieron 2 tesis doctorales y 2 estudiantes pre-doctorales y uno de master trabajan en nuestros laboratorios. Además, participamos en varias conferencias nacionales e internacionales y organizamos un Simposio sobre “Avances en el perfil molecular para mejorar el manejo clínico del paciente con cáncer hepático” y un encuentro internacional (<http://www.siopebarcelona2016.org/>) que ha sido un éxito completo duplicando las últimas asistencias con más de 150 participantes de 21 países diferentes.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Azpiroz Vidaur, Fernando

PROGRAMAS
P2

 Fundación Hospital
Universitario Vall d'Hebron -
Institut de Recerca (VHIR)
Hospital Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

 (+34) 93 489 44 02

 azpiroz.fernando@gmail.com

 Web de grupo

INTEGRANTES

Contratados: Martínez Serrano, Xavier | Nieto Ruiz, Adoración | Santaliestra Vivaracho, Gloria | Varela Castro, Encarnación

Adscritos: Accarino Garaventa, Anna María | Alonso Cotoner, Carmen | Antolín Mate, María | Borrueel Sainz, Natalia | Casellas Jorda, Francisco | Malagelada Benaprés, Juan Ramón | Malagelada Prats, Carolina | Manichanh, Chaysavanh | Molero Richard, Francesc Xavier | Santos Vicente, Javier | Vicario Pérez, María | Vilaseca Momplet, Jaime

Principales líneas de investigación

- Sensibilidad intestinal y reflejos viscerosomáticos.
- Respuestas sensitivas y digestivas a la ingesta.
- Dieta, microbiota, contenido abdominal y función digestiva.
- Mediadores inflamatorios en enfermedades funcionales digestivas.
- Desarrollo de herramientas moleculares y bioinformáticas para el estudio del microbioma.
- Papel de la microbiota intestinal en enfermedades gastrointestinales y hepáticas.
- Calidad de vida en enfermedades gastrointestinales crónicas.
- Factores genéticos y ambientales en la pancreatitis crónica.
- Modelos experimentales de cáncer pancreático.

Publicaciones científicas más relevantes

- BARBA E., ACCARINO A., SOLDEVILLA A., MALAGELADA J.-R., AZPIROZ F. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Biofeedback for the Treatment of Rumination. *American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(7):1007-1013.
- MARTINEZ X., POZUELO M., PASCAL V., CAMPOS D., GUT I., GUT M. ET AL. MetaTrans: An open-source pipeline for metatranscriptomics. *Scientific Reports*. 2016;6.
- RODRIGUEZ-URRUTIA A., EIROA-OROSA F.J., ACCARINO A., MALAGELADA C., AZPIROZ F. Incongruence between clinicians' assessment and self-reported functioning is related to psychopathology among patients diagnosed with gastrointestinal disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2016;85(4):244-245.
- ARIAS A., LUCENDO A.J., MARTINEZ-FERNANDEZ P., GONZALEZ-CASTRO A.M., FORTEA M., GONZALEZ-CERVERA J. ET AL. Dietary treatment modulates mast cell phenotype, density, and activity in adult eosinophilic oesophagitis. *Clinical and Experimental Allergy*. 2016;46(1):78-91.
- FERNANDEZ-CALOTTI P., CASULLERAS O., ANTOLIN M., GUARNER F., PASTOR-ANGLADA M. Galectin-4 interacts with the drug transporter human concentrative nucleoside transporter 3 to regulate its function. *FASEB Journal*. 2016;30(2):544-554.

A destacar

COLABORACIONES Y RESULTADOS

- 1. Colaboraciones Intra-CIBER (CIBEREHD)
 - Dr. P.Clavé: estudios de motilidad digestiva.
 - Dr. C.Guarner: análisis del microbioma en pacientes con cirrosis.
 - Dr. Pastor-Anglada: estudios moleculares sobre fisiología epitelial digestiva.
 - Proyecto de acción estratégica ACCES-CIBEREHD: P.Clave, M.Esteve, Dr. Cabré. Estudios de investigación básica-traslacional.
- Colaboraciones Inter-CIBER
 - CIBERDEM: Center for Omics Sciences, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona. Estudios sobre patrón metabólico.
 - CIBERSAM: Departamento de Psiquiatria, Hospital Vall d'Hebron. Estudio de las alteraciones psicológicas en pacientes con trastornos severos de la motilidad digestiva.
 - CIBER-BBN: Instituto de Bioingeniería de Cataluña, Dra. E.Martínez. Desarrollo de modelos in-vitro 3D de mucosa digestiva.
 - CIBERER: Center for Biomedical Research on Rare Diseases (Dr. Martinez-Fernandez). Análisis de mastocitos en la Esofagitis Eosinofílica.
 - Proyecto INTERCIBER INFLAMES.

ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

- Publicación de una guía sobre prebióticos y dos capítulos de libro, junto con la Sociedad Española de Pre- y Probióticos (Azpiroz, Guarner, Comité de Dirección).
- Reunión conjunta UEG/AGA, Gut Microbiota For Health Summit, Miami. Azpiroz, Guarner, Comité Organizador.
- Criterios Roma IV para el diagnóstico de trastornos funcionales digestivos (Drs. Azpiroz y Santos).
- "La semana de la ciencia" CosmoCaixa.
- Marie Curie Training Network, sobre investigación en Neurogastroenterología.
- Incorporación de becario postdoctoral: programa Juan de la Cierva.
- Organización del Curso Internacional de Investigación en Microbiota y Probióticos.
- Simposio internacional Microbiome B-Debate patrocinado por BIOCAT y CosmoCaixa. Co-dirección.
- 'WGO Probiotics and Prebiotics Guideline'. F. Guarner, dirección.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Bañares Cañizares, Rafael

📍 Servicio Madrileño de Salud
Hospital Gregorio Marañón
C/ Ibiza 43
28009 Madrid

☎ (+34) 609 042 961

✉ rbanares@telefonica.net
rbanares@ucm.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P1



INTEGRANTES

Contratados: Puerto Cantero, Marta

Adscritos: Catalina Rodríguez, María De La Vega | Clemente Ricote, Gerardo | García Martínez, Rita | Ibañez Samaniego, Luis | Matilla Peña, Ana María | Menchen Viso, Luis Alberto | Rincón Rodríguez, Diego | Ripoll Noiseux, Cristina Alberta | Salcedo Plaza, Magdalena | Vaquero Martín, Javier

Principales líneas de investigación

- Complicaciones de la cirrosis:
 - Estudio del efecto de la heparina de bajo peso molecular en la cirrosis hepática (estudio con parte clínica y parte experimental).
 - Estudio de los mecanismos de la trombopenia en la cirrosis hepática (estudio clínico y experimental).
 - Técnicas de depuración extracorpórea con albúmina (estudios clínicos).
 - Complicaciones de la hipertensión portal (estudios clínicos y experimentales).
 - Implicaciones de la cirrosis en la fisiopatología de otros órganos.
- Mecanismos de la regeneración hepática (estudios experimentales).
- Enfermedad inflamatoria intestinal (estudios clínicos y experimentales).
- Historia natural después del trasplante hepático.

Publicaciones científicas más relevantes

- VILLANUEVA C., ALBILLOS A., GENESCA J., ABRALDES J.G., CALLEJA J.L., ARACIL C. ET AL. Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology*. 2016;63(1):197-206.
- NEHRHOFF I., BOCANCEA D., VAQUERO J., VAQUERO J.J., RIPOLL J., DESCO M. ET AL. 3D imaging in CUBIC-cleared mouse heart tissue: Going deeper. *Biomedical Optics Express*. 2016;7(9):3716-3720.
- ASECIO J.M., GARCIA-SABRIDO J.L., LOPEZ-BAENA J.A., OLMEDILLA L., PELIGROS I., LOZANO P. ET AL. Preconditioning by portal vein embolization modulates hepatic hemodynamics and improves liver function in pigs with extended hepatectomy. *Surgery (United States)*. 2016.
- AGUERO F., FORNER A., MANZARDO C., VALDIVIESO A., BLANES M., BARCENA R. ET AL. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2016;63(2):488-498.
- BERZIGOTTI A., ALBILLOS A., VILLANUEVA C., GENESCA J., ARDEVOL A., AUGUSTÍN S ET AL. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The sportdiet study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2016.

A destacar

El grupo ha mantenido su proyección investigadora en el ámbito clínico y experimental debiendo hacer especial mención a la consolidación de la actividad del laboratorio, cuya producción científica ha experimentado un avance notable en el año pasado, con un buen número de manuscritos en preparación. Desde el punto de vista de la financiación, destaca el mantenimiento de la financiación procedente del plan nacional con la concesión del tercer proyecto consecutivo al Dr. Menchén Viso cuyo trabajo en el ámbito de la permeabilidad intestinal es de gran valor integrador de las diferentes líneas de investigación del laboratorio. Igualmente, debe destacarse la participación del grupo en el proyecto integrado de excelencia concedido al Instituto de Investigación del Hospital Gregorio Marañón (WP 4: microbiota y enfermedad hepática) y en la acción estratégica del propio CIBEREHD (exosomas, WP: regeneración hepática). Finalmente, y por primera vez en la historia del grupo, se ha conseguido la participación en un proyecto H2020 (ALIVER Project) encaminado a la valoración de la eficacia clínica de un nuevo dispositivo de soporte hepático artificial.

Desde el punto de vista de la actividad formativa del grupo destaca igualmente la dirección de varios trabajos fin de grado (Medicina) trabajos fin de máster (Biología); además se han defendido durante el año cuatro tesis doctorales dirigidas por miembros del grupo. Los resultados más relevantes de la investigación del grupo están incluidos en esta anualidad en estudios de investigación clínica cooperativa. Debe destacarse la generación de los primeros resultados del estudio PREDESCI, en relación con las bases hemodinámicas que sustentan la capacidad de los betabloqueantes en la prevención de la descompensación de pacientes con cirrosis así como el estudio de prueba de concepto relacionando el descenso de peso mediante ejercicio y dieta con el descenso de la presión portal.



INVESTIGADORA PRINCIPAL

Berenguer Haym, Marina

📍 Fund. para la Investigación del Hospital La Fe
Hospital Universitario de La Fe
Avda Fernando Abril Martorell,
106, Torre A, planta 5, Lab 5.30
46026 Valencia

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P1



INTEGRANTES

Contratados: Carvalho Gomes, Ángela Sofía | Pallarés Alejandro, Carmina

Adscritos: Aguilera Tello, Victoria | Benloch Pérez, Salvador | Pérez Rojas, Judith | Prieto Castillo, Martín | Rubín Suárez, Ángel

Principales líneas de investigación

- **Hepatitis B,C,D y E (estudios clínicos, virológicos e inmunológicos)** Estudios centrados fundamentalmente en evaluar la eficacia y riesgos-beneficios del tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa contra el VHC (y en menor medida contra los VHB/VHD) tanto en inmunocompetentes como en pacientes en lista de espera de trasplante o aquellos con hepatitis C recurrente, generalmente dentro de ensayos clínicos promovidos por la industria. Colaboramos en registros nacionales e internacionales. Resultados en forma de publicaciones en revistas de primer decil y guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la hepatitis C. Dentro de un proyecto FIS, se analiza la relación entre el VHC y otras complicaciones, tales como la infección por CMV o el rechazo. Finalmente, hemos logrado financiación privada y pública para realizar estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de la infección VHC y selección de técnicas de cribado costo-efectivas.
- **Complicaciones post-TH a largo plazo.** Estudio de varias complicaciones post-TH, tales como la función sexual, renal, diabetes, enfermedad cardiovascular y tumores de novo. Resultados en forma de publicaciones en revistas de primer cuartil. Colaboramos con otros centros para determinar factores pronósticos de rechazo celular y mecanismos implicados en la tolerancia operacional.
- **Carcinoma hepatocelular (HCC) y TH:** colaboración con el registro nacional de HCC. Igualmente estamos colaborando con la UCSF y con el Servicio de Radiodiagnóstico para identificar factores asociados con el fracaso del TH como terapia de esta complicación.

- **Enfermedad de Wilson:** Se colabora con varios centros nacionales (CIPF y la “Unidad Mixta Investigación sobre Enfermedades Raras”) para mantener una base de datos de la C.V. y realizar estudios genéticos y celulares que permitan comprender mejor esta enfermedad. Participación en ensayos clínicos novedosos.
- **Hipertensión portal no cirrótica y cirrótica:** pertenecemos al grupo multicéntrico español REHEVASC cuyo objetivo es estudiar esta enfermedad mediante la creación de una base de datos española y un banco de sangre para posibles estudios futuros. Colaboraciones con grupos nacionales para mejorar el manejo de los pacientes cirróticos con hipertensión portal y trombosis portal.
- **Esteatohepatitis no alcohólica.** Estudios promovidos por la industria. Estudios clínicos colaborativos en el contexto del trasplante hepático. Participación en el registro español. Colaboración en la guía nacional.
- **Enfermedades hepáticas colestásicas:** Estudios promovidos por la industria. Colaboración en el registro español

Publicaciones científicas más relevantes

- ALVAREZ-SOTOMAYOR D., SATORRES C., RODRIGUEZ-MEDINA B., HERRERO I., DE LA MATA M., SERRANO T. ET AL. Controlling Diabetes after Liver Transplantation: Room for Improvement. *Transplantation*. 2016;100(10): e66-e73.
- MANN S., SAMUEL D., GANE E.J., MUTIMER D., McCAUGHAN G., BUTI M. ET AL. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(6):685-697.
- AGUERO F., FORNER A., MANZARDO C., VALDIVIESO A., BLANES M., BARCENA R. ET AL. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2016;63(2):488-498.
- ADDOLORATO G., BATALLER R., BURRA P., DIMARTINI A., GRAZIADEI I., LUCEY M.R. ET AL. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Transplantation*. 2016.
- BERENQUER M. Last gasps of the hepatitis C virus dragon: Direct acting antiviral failures and hepatitis C virus-positive donors. *Liver Transplantation*. 2016; 22:47-51.

A destacar

El grupo se ha consolidado como grupo acreditado de Hepatología y Trasplante Hepático en el IIS La Fe y ha incrementado el número de personal investigador en su vertiente clínica y experimental. Por una parte, se ha incorporado un investigador clínico procedente de la convocatoria competitiva del ISCIII (Río Hortega) y por otra, un técnico de laboratorio procedente de una convocatoria competitiva (Programa Formativo IIS La Fe-Bankia). Se ha conseguido además una bolsa de ampliación de estudios (M-AES). Los resultados más relevantes del grupo han sido publicados en 23 artículos científicos. Se han presentado además dos tesis doctorales y una tesis de máster. Actualmente están activos 4 proyectos competitivos, además de 8 financiados por el propio grupo o con financiación privada, y 17 ensayos clínicos.



INVESTIGADOR PRINCIPAL
Bosch Genover, Jaume

- Hospital Clínico y Provincial de Barcelona
Villarroel, 170
08036 Barcelona
- (+34) 93 2275400 (Ext. 3330)
- jbosch@clinic.ub.es
- Web de grupo

PROGRAMAS
P1



INTEGRANTES

Contratados: Campreciós Figueras, Genís | Gallego Pinos, Javier | García Caldero, Héctor | García Pras, Ester | Guixe Muntet, Sergi | Mejias Hernández, Marc | Orts Salvador, Lara | Saez Carceller, Rosa María | Torrijos Coma, Lidia

Adscritos: Deulofeu Piguet, Ramón | Escorsell Mañosa, Ángeles | Fernández Iglesias, Anabel | Fernández Lobato, Mercedes | García-Pagán, Juan Carlos | Gracia Sancho, Jordi | Hernández Gea, Virginia

Principales líneas de investigación

- Factores que regulan la microcirculación hepática en condiciones normales y en la cirrosis.
- Regulación de la transcripción de genes protectores del endotelio sinusoidal hepático: relevancia en la fisiopatología de la hipertensión portal, en la prevención de las complicaciones de la cirrosis, en la preservación hepática ex vivo, y en el envejecimiento hepático.
- Interrelación entre distintas estirpes celulares hepáticas. Trascendencia en el mantenimiento de la homeostasis del órgano, en la progresión/regresión de la cirrosis y en el desarrollo de dispositivos *liver-on-a-chip*.
- Angiogénesis en la enfermedad hepática crónica avanzada: función, regulación y potencial terapéutico.
- *Impacto de la obesidad sobre la enfermedad hepática crónica: mecanismos patogénicos e implicaciones terapéuticas*
- *Regulación molecular de la progresión desde esteatosis hepática hasta cirrosis y cáncer de hígado. Identificación de dianas terapéuticas*
- Nuevos métodos de evaluación no invasiva en la cirrosis.
- Ensayos clínicos de distribución aleatoria de nuevos tratamientos para la hipertensión portal y la hemorragia por varices esófago-gástricas.
- Enfermedades vasculares hepáticas. Estudios pronósticos y nuevos métodos diagnósticos.

Publicaciones científicas más relevantes

- ABRALDES JG, VILLANUEVA C, ARACIL C, TURNES J, HERNANDEZ-GUERRA M, GENESCA J ET AL. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(5).
- CALDERONE V, GALLEGO J, FERNANDEZ-MIRANDA G, GARCIA-PRAS E, MAILLO C, BERZIGOTTI A ET AL. Sequential Functions of CPEB1 and CPEB4 Regulate Pathologic Expression of VEGF and Angiogenesis in Chronic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2016;150(4).
- BERZIGOTTI A, ALBILLOS A, VILLANUEVA C, GENESCA J, ARDEVOL A, AUGUSTÍN S ET AL. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The sportdiet study. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2016.
- NORONHA FERREIRA C., SEIJO S., PLESSIER A., SILVA-JUNIOR G., TURON F., RAUTOU P.-E. ET AL. Natural history and management of esophagogastric varices in chronic noncirrhotic, nontumoral portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2016;63(5):1640-1650.
- ESCORSELL A., PAVEL O., CARDENAS A., MORILLAS R., LLOP E., VILLANUEVA C. ET AL. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63(6):1957-1967.

A destacar

PUBLICACIONES

El grupo ha publicado un total de 32 publicaciones indexadas en 2016 (19 Originales, 6 Reviews, 2 Editoriales, 2 Letters y 3 Clinical Trials), además de 2 Guías Clínicas. De estas publicaciones, 18 fueron colaborativas, 21 lo fueron en revistas del primer decil y 28 en revistas del primer cuartil.

PROYECTOS

El grupo tiene 12 proyectos competitivos activos, de los siguientes IP:

- **Bosch J:** a. Contrast-enhanced uLtrasound for livEr-disease eValuation: development and validation of a novel E-Health-software for Risk-stratification (CLEVER). 612273. European Commission / b. Understanding obesity (Ob), metabolic syndrome (MetS), type 2 diabetes (T2DM) and fatty liver disease (FL): a multidisciplinary approach. PIE14/00031. Participan 4 CIBER. / c. Hemodinámica hepática e hipertensión portal en la cirrosis. Avances en la fisiopatología y tratamiento (Estudios clínicos y experimentales). ISCIII. PI13/00341
- **García Pagán JC:** a. Targeting endothelial dysfunction in highly prevalent diseases: characterization and validation of prognostic biomarkers and identification of potential therapeutic strategies. PIE15/00027. / b. Estudio prospectivo multicéntrico, aleatorizado del efecto de Rivaroxaban sobre la supervivencia y el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis. ISCIII. ICI14/00133 / c. Mecanismos moleculares implicados en las alteraciones estructurales y funcionales en el hígado en la progresión a cirrosis con hipertensión portal. SAF2013-44723-R
- **Fernández M:** a. Regulación molecular de la interacción obesidad- enfermedad hepática crónica. BES2015-071399 / b. Mecanismos moleculares y celulares implicados en la interacción entre obesidad y enfermedad hepática crónica: papel y potencial terapéutico de la angiogénesis y proteínas CPEB. SAF2014-55473-R
- **Gracia-Sancho J:** a. El sinusoides hepático en la vejez: caracterización de los mecanismos celulares fisiopatológicos para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. FIS PI14/00029 / b. BioLiver: La Deconstrucción aplicada a la Hepatología. MINECO. Explora BIO2014-61377-EXP
- **Hernández-Gea V:** Papel de la autofagia en la modulación de la disfunción endotelial y la fibrosis: caracterización de una nueva diana terapéutica para el desarrollo de nuevos tratamientos antifibróticos. FIS PI14/00182
- **Escorsell A:** Eficacia de la derivación portosistémica intrahepática (TIPS) en el tratamiento de la hemorragia aguda por varices gástricas: estudio aleatorizado y controlado vs tratamiento convencional. FIS PI14/00392



INVESTIGADOR PRINCIPAL
Bruix Tudó, Jordi

 Hospital Clínico y Provincial
de Barcelona
Villarroel, 170
08036 Barcelona

 (+34) 93 227 98 03

 jbruix@clinic.ub.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P4



INTEGRANTES

Contratados: Boix Ferrero, Loreto | Díaz González, Álvaro | Esteva Espinosa, Clara | Iserte Fort, Gemma | Peix Gallofré, Judit | Sapena Masip, Víctor | Torrens Fontanals, Laura

Adscritos: Ayuso Colella, María Carmen | Bianchi Cardona, Luis | Bru Saumell, Concepción | Forner González, Alejandro | Fuster Obregón, Josep | Llovet Bayer, Josep Maria | Reig Monzón, M^a Elisa | Solé Arqués, Manuel | Vilana Puig, Ramón

Principales líneas de investigación

El BCLC group se dedica a la investigación clínica y traslacional en cáncer de hígado, especialmente en dos grandes campos: investigación clínica y perfiles moleculares. Como grupo de referencia, mantiene una intensa actividad clínica, con estudios tanto en epidemiología como diagnóstico, prognosis y tratamiento. La creación de una colección de tejidos y la organización de un Consorcio Genómico Internacional (International Genomic Consortium) con otras instituciones internacionales ha facilitado diversas investigaciones con el fin de ampliar el conocimiento de los mecanismos oncogénicos, generar una clasificación molecular para el cáncer de hígado e identificar nuevas dianas terapéuticas. A nivel clínico el grupo estableció la importancia de la infección por virus de la hepatitis C como factor de riesgo para el cáncer de hígado, definió los criterios de imagen para el diagnóstico no invasivo del cáncer de hígado, definió el papel de la medición de la presión portal en la selección de candidatos a cirugía, estableció los beneficios del tratamiento percutáneo para el estadio temprano del cáncer de hígado y, sobre todo, demostró el beneficio de la quimioembolización y sorafenib en estudios clínicos randomizados fase 3.

Además, la estrategia del BCLC para la valoración pronóstica y la posterior decisión de tratamiento ha sido respaldada por las más importantes asociaciones científicas y consorcios de investigación.

Las contribuciones del BCLC han sentado las bases para el desarrollo de guías de práctica clínica internacionales, como las de EASL, AASLD, WGO, ESMO y ILCA.

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

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

Publicaciones científicas más relevantes

- FERRER-FABREGA J., FORNER A., LICCIONI A., MIQUEL R., MOLINA V., NAVASA M. ET AL. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*. 2016.
- REIG M., MARINO Z., PERELLO C., INARRAIRAEGUI M., RIBEIRO A., LENS S. ET AL. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *Journal of Hepatology*. 2016;65(4):719-726.
- FORNER A., REIG M., VARELA M., BURREL M., FELIU J., BRICENO J. ET AL. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Medicina Clínica*. 2016.
- NAKAGAWA S., WEI L., SONG W.M., HIGASHI T., GHOSHAL S., KIM R.S. ET AL. Molecular Liver Cancer Prevention in Cirrhosis by Organ Transcriptome Analysis and Lysophosphatidic Acid Pathway Inhibition. *Cancer Cell*. 2016;30(6):879-890.
- MARTINEZ-QUETGLAS I., PINYOL R., DAUCH D., TORRECILLA S., TOVAR V., MOEINI A. ET AL. IGF2 Is Up-regulated by Epigenetic Mechanisms in Hepatocellular Carcinomas and Is an Actionable Oncogene Product in Experimental Models. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1192-1205.

A destacar

La actividad de investigación del equipo Oncología Hepática ha seguido enfocada a la investigación clínica y traslacional en cáncer hepático. A nivel clínico se ha demostrado la posibilidad de indicar trasplante hepático en pacientes con colangiocarcinoma en fase temprana, y ello ha motivado la puesta en marcha de un ensayo clínico a nivel internacional liderado desde Barcelona. Al mismo tiempo se ha validado la utilidad del trasplante hepático en pacientes con alto riesgo de recidiva post-resección quirúrgica. Además, en un ensayo internacional liderado por nuestro grupo, se ha demostrado la utilidad del tratamiento sistémico del cáncer hepático con regorafenib en segunda línea, lo que representa un gran hito en el tratamiento de esta neoplasia. Finalmente, gracias al Plan Nacional de Hepatitis, se ha identificado una señal de alarma en relación al tratamiento del virus de la hepatitis C con agentes antivirales directos. Se ha detectado una tasa excesivamente alta de recurrencia tumoral en estos pacientes y ello ha iniciado una evaluación más amplia de la seguridad de estos agentes a nivel internacional.

Un logro importante ha sido la actualización de las guías de práctica clínica de carcinoma hepatocelular, que han sido asumidas por distintas sociedades científicas (AEEH, SEOM, SETH, SERVEI i SERAM) y que finalmente forman parte de la cartera de guías clínicas del Ministerio de Sanidad.

A nivel traslacional se han seguido caracterizando las anomalías moleculares de los tumores hepáticos de manera que se ha seguido aportando información relevante para una mejor comprensión de los mecanismos que llevan al desarrollo y progresión de esta neoplasia. De este modo se avanza para la incorporación futura de nuevos parámetros para un manejo personalizado de los pacientes tanto a nivel de prevención como de tratamiento.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Bujanda Fernández de Pierola, Luis

Asociación Instituto Biodonostia
Hospital Donostia
Paseo Dr. Beguiristain, s/n
20014 San Sebastián

(+34) 659 781 746

luis.bujanda@osakidetza.net

[Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P4



INTEGRANTES

Contratados: Labiano Ciriza, Ibone | Lee, Pui Yuen

Adscritos: Bañales Asurmendi, Jesús María | Herreros Villanueva, Marta | Hijona Muruamendiaraz, Elizabeth | Perugorria Montiel, María Jesús

Principales líneas de investigación

El cáncer es la primera causa de muerte en hombres y la segunda en mujeres. El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más frecuente en incidencia y el segundo en mortalidad. Uno de los objetivos de nuestro grupo es determinar que prueba es la mejor para el diagnóstico precoz de esta enfermedad y aspectos que mejoren su aceptación y calidad dentro de los programas de cribado. En otros proyectos se incluye determinar los factores genéticos que favorecen su aparición, la respuesta al tratamiento y los efectos adversos del tratamiento (estudios EPICOLON I, EPICOLON II, EPIPOLIP, EPINEO, COLONPREV, SMARTHEALTH, EPICOLON III). La metaplasia intestinal es una lesión precursora del cáncer gástrico. Se conoce poco cuales son los factores genéticos y ambientales asociados a la progresión al cáncer gástrico. Conocer estos factores nos puede ayudar a realizar programas de prevención más efectivos en pacientes con este tipo de lesiones. Además buscamos mecanismos patogénicos que ayuden a buscar nuevos tratamientos y estrategias de diagnóstico precoz en diferentes tumores gastrointestinales con un pésimo pronóstico (i.e., el cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, hepatocarcinoma y cáncer gástrico). En la fisiopatología hepatobiliar buscamos mecanismos moleculares involucrados en la generación y regulación de la bilis, en la fisiopatología de las microvesículas (i.e. exosomas), en el papel del cilio primario en la función del colangiocito y los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de diversas enfermedades hepatocitarias (i.e. daño hepático crónico, NAFLD, hemocromatosis) y biliares (i.e. poliquistosis hepática, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria).

Publicaciones científicas más relevantes

- BUJANDA L., RODRIGUEZ-GONZALEZ A., SARASQUETA C., EIZAGUIRRE E., HIJONA E., MARIN J.J.G. ET AL. Effect of pravastatin on the survival of patients with advanced gastric cancer. *Oncotarget*. 2016;7(4):4379-4384.
- BANALES J.M., CARDINALE V., CARPINO G., MARZIONI M., ANDERSEN J.B., INVERNIZZI P. ET AL. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2016;13(5):261-280.
- QUINTERO E., CARRILLO M., LEOZ M.-L., CUBIELLA J., GARGALLO C., LANAS A. ET AL. Risk of Advanced Neoplasia in First-Degree Relatives with Colorectal Cancer: A Large Multicenter Cross-Sectional Study. *PLoS Medicine*. 2016;13(5).
- D'AGNOLO H.M.A., KIEVIT W., TAKKENBERG R.B., RIANO I., BUJANDA L., NEIJENHUIS M.K. ET AL. Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic liver disease: A phase 2 multicenter randomized controlled trial. *Journal of Hepatology*. 2016.
- CUBIELLA J., VEGA P., SALVE M., DIAZ-ONDINA M., ALVES M.T., QUINTERO E. ET AL. Development and external validation of a faecal immunochemical test-based prediction model for colorectal cancer detection in symptomatic patients. *BMC Medicine*. 2016;14(1).

A destacar

El Dr. Luis Bujanda ocupa el cargo de Presidente de la Asociación Española de Gastroenterología desde marzo de 2016. Nuestro grupo coordina la “European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA: www.enscca.org)”, compuesta por 30 grupos/centros de investigación europeos y 7 de USA, que en 2016 recibió premio “EASL Registry award 2016” de la “European Association for the Study of the Liver (EASL)” para crear una base de datos europea de pacientes con colangiocarcinoma (CCA), la cual contendrá información clínica así como muestras biológicas. En la ENSCCA y en la “EU CCA Registry database” participan además 3 grupos del CIBEREHD del Área de Oncología [Jordi Bruix (Hospital Clinic), Bruno Sangro (CUN) y José Juan Garcia Marin (IBSAL)].

Por otro lado, nuestro grupo organizó en mayo de 2016 el “I International Congress of CCA” en San Sebastian). Además, nuestro grupo participa en el “International Registry of Polycystic Liver Diseases” (EASL Registry Award 2014) y en el Registro Español de Enfermedades metabólicas del hígado (HEPAMET). Nuestro grupo participa también en el primer estudio internacional GWAS sobre CCA (<http://cholangiocarcinoma.org/professionals/action-alert-mayo-clinic-study/>)



INVESTIGADOR PRINCIPAL
Cabré Gelada, Eduard

📍 Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol
Hospital Germans Trias I Pujol
Ctra. de Can Ruti.
Cami de les escoles s/n
08916 Badalona

✉️ ecabreg@gmail.com

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P2



INTEGRANTES

Contratados: Casas Sola, Anna | Loren Moreno, Violeta | Mañé Almero, Josep

Adscritos: Domenech Morral, Eugeni | Lorenzo Zúñiga García, Vicente María | Mañosa Ciria, Miriam | Serra Pueyo, Jordi

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- GARCIA-PLANELLA E., MANOSA M., CABRE E., MARIN L., GORDILLO J., ZABANA Y. ET AL. Fecal calprotectin levels are closely correlated with the absence of relevant mucosal lesions in postoperative Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2016;22(12):2879-2885.
- JULIA A., VINAIXA M., DOMENECH E., FERNANDEZ-NEBRO A., CANETE J.D., FERRANDIZ C. ET AL. Urine metabolome profiling of immune-mediated inflammatory diseases. *BMC Medicine*. 2016;14(1).
- LLAO J., NAVES J.E., RUIZ-CERULLA A., GORDILLO J., MANOSA M., MAISTERRA S. ET AL. Improved outcome of acute severe ulcerative colitis while using early predictors of corticosteroid failure and rescue therapies. *Digestive and Liver Disease*. 2016;48(6):608-612.
- MARIN-JIMENEZ I., NOS P., DOMENECH E., Riestra S., GISBERT J.P., CALVET X. ET AL. Diagnostic Performance of the Simple Clinical Colitis Activity Index Self-Administered Online at Home by Patients With Ulcerative Colitis: CRONICA-UC Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2016.
- CARPIO D, JAUREGUI-AMEZAGA A, DE FRANCISCO R, DE CASTRO L, BARREIRO-DE ACOSTA M, MENDOZA JL ET AL. Tuberculosis in Anti-Tumor Necrosis Factor Treated Inflammatory Bowel Disease Patients after the Implementation of Preventive Measures: Compliance with Recommendations and Safety of Retreatment. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016.

A destacar

Durante 2016 se han gestionado 4 **proyectos** FIS y se ha obtenido financiación para un nuevo proyecto; además de participar en un proyecto CIBER intramural. Estos proyectos están liderados por IPs de nuestro grupo, se ajustan al plan director y 3 de ellos son claramente colaborativos con otros grupos CIBEREHD. De la actividad científica desarrollada destacan los siguientes **resultados**: i) Mejora en la predicción de la respuesta terapéutica de los casos moderados a graves de colitis ulcerosa (CU) tratados con corticoides; ii) Identificación del mecanismo de acción relacionado con la corticorefractariedad en la CU; iii) Perfiles metabolómicos singulares en orina relacionados con enfermedades inflamatorias crónicas; iv) Caracterización de la historia natural de la recurrencia post-quirúrgica en la enfermedad de Crohn (EC) tratada con inmunosupresores y diseño de nuevas estrategias preventivas, así como identificación de nuevos targets terapéuticos; v) Descripción de la actividad biológica influenciada por microorganismos en la EC; vi) Mejora en las estrategias de preparación para la colonoscopia en pacientes diabéticos; vii) Caracterización de variables que introducen trastornos en la motilidad del esófago; e viii) Identificación de pacientes con síndrome de intestino irritable sensibles a la intervención terapéutica sobre la microbiota intestinal. Algunos de estos resultados han generado **patentes**, como los apósitos bioactivos para la mejora en la cicatrización de las lesiones endoscópicas (EP163823365), o para la liberación fármacos, así como un panel de biomarcadores plasmáticos de respuesta a los corticosteroides en la CU (estos dos últimos en fase de evaluación). En las actividades de **transferencia**, se ha firmado un acuerdo de colaboración con la empresa Epithelion S.L. (Barcelona) y se ha concluido un estudio donde hemos transferido know-how a la industria (Lorén V, et al. 2016). Finalmente, destacar de entre las diversas **actividades formativas** realizadas, la nueva edición del curso internacional "Miquel A. Gassull" sobre enfermedades inflamatorias intestinales (Badalona, 2016).



INVESTIGADOR PRINCIPAL
Calvet Calvo, Xavier

- 📍 Corp. Sanitaria Parc Taulí
Parc Taulí, S/N
08208 Sabadell
- ✉️ xavier.calvet.c@gmail.com
- 🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P2



INTEGRANTES

Contratados: Figuerola Ferrer, Ariadna | Ramírez Lázaro, María José

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- VERGARA M., SICILIA B., PRIETO L., CASELLAS F., RAMOS A., GOMOLLON F. ET AL. Development and validation of the short Crohn's disease work disability questionnaire. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2016;22(4):955-962.
- PALAU M., KULMANN M., RAMIREZ-LAZARO M.J., LARIO S., QUÍLEZ M.E., CAMPO R. ET AL. Usefulness of Housekeeping Genes for the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection, Strain Discrimination and Detection of Multiple Infection. *Helicobacter*. 2016.
- PUIG I., BAYLINA M., SANCHEZ-DELGADO J., LOPEZ-GONGORA S., SUAREZ D., GARCIA-IGLESIAS P. ET AL. Systematic review and meta-analysis: Triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for Helicobacter pylori first-line treatment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(10):2740-2753.
- RAMÍREZ-LÁZARO MJ, LITE J, LARIO S, PÉREZ-JOVÉ P, MONTSERRAT A, QUÍLEZ ME ET AL. Good diagnostic accuracy of a chemiluminescent immunoassay in stool samples for diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with dyspepsia. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2016;64(2):388-91.
- KULIGOWSKI J., SANJUAN-HERRAEZ D., VAZQUEZ-SANCHEZ M.A., BRUNET-VEGA A., PERICAY C., RAMIREZ-LAZARO M.J. ET AL. Metabolomic analysis of gastric cancer progression within the Correa's cascade using ultraperformance liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Proteome Research*. 2016;15(8):2729-2738.

A destacar

Lo más relevante del 2016 del Grupo de Investigación del Hospital Parc Taulí de Sabadell respecto al desarrollo de proyectos son algunos de los proyectos relacionados con las líneas de trabajo del grupo: En la línea de investigación sobre infección por Helicobacter destacaríamos el desarrollo de una revisión sistemática sobre la utilidad de aumentar la dosis de IBP en el tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori. Respecto a los proyectos de la línea investigación sobre calidad de la asistencia en Enfermedad Inflamatoria Intestinal destacaríamos la creación de unos indicadores de la calidad de la asistencia a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal desarrollados y evaluables por los propios pacientes. Respecto a los resultados obtenidos destacar las primeras publicaciones de los investigadores del CIBEREHD con grupos de investigación básica de la Universidad de Barcelona y de la Universidad de Valencia. Estas publicaciones reflejan por un lado la consolidación del grupo de investigación básica y translacional y, por el otro, el establecimiento de una red con investigadores básicos del resto del estado para potenciar la investigación sobre H pylori y sobre la detección precoz del cáncer gástrico. Destacar también como resultado que el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa ha adaptado los estándares de calidad establecidos por nuestro grupo en colaboración con otros del CIBEREHD para acreditar las unidades de atención a la Enfermedad inflamatoria intestinal. Guías Clínicas: Durante el año 2016, miembros del grupo han participado en el IV Consenso Español sobre tratamiento de H. pylori (Emili Gené, Xavier Calvet), y los siguientes documentos de posicionamientos de la Sociedad Catalana de digestología: hemorragia alta no varicosa (Rafael Campo, coordinador; Xavier Calvet, Emili Gené, participantes), manejo de la infección por H. pylori (Jordi Sánchez, Emili Gené, participantes; Xavier Calvet, coordinador), enfermedades hepáticas autoinmunes (Mercè Vergara).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Castell Ripoll,
José Vicente**

📍 Fund. para la Investigación
del Hospital La Fe
Hospital Universitario de La Fe
Avda F. Abril Martorell, 106
46009 Valencia

✉ jose.castell@uv.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P1



INTEGRANTES

Contratados: Dianov Petrov, Petar

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

Principales líneas de investigación

El grupo de Hepatología Experimental y Trasplante Hepático es un grupo acreditado de investigación del IIS Hospital La Fe, que se constituyó en 2008 como Unidad Mixta de Investigación Universitat de València-Fundación La Fe, y que integra personal docente-investigador tanto del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular como del IIS Hospital La Fe.

Tiene como principal objetivo la investigación traslacional en hepatología. Partiendo del estudio de la biología celular y molecular de los hepatocitos, mediante modelos celulares complejos capaces de mimetizar el comportamiento del hígado humano y el apoyo de tecnologías analíticas avanzadas, investiga en profundidad problemas de relevancia clínica con el fin de desarrollar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas (terapia celular).

En ese contexto, el grupo ha llevado a cabo una labor muy relevante y pionera en el estudio de las bases moleculares del metabolismo y la hepatotoxicidad por medicamentos y la regulación de genes implicados. Ha sido también pionero en el desarrollo de modelos celulares hepáticos diferenciados que reproducen el comportamiento del hígado humano, así como en terapia y trasplante celular hepático.

Entre las líneas de investigación actuales destacamos:

- Modelos celulares hepáticos humanos con fenotipo hepático diferenciado, y capaces de reproducir respuestas idiosincrásicas.
- Hepatotoxicidad por fármacos: Mecanismos moleculares y nuevos biomarcadores para su traslación a la clínica en esteatosis y colestasis iatrogénicas.
- Etiología del hígado graso no alcohólico: mecanismos transcripcionales implicados.
- Diagnóstico avanzado, monitorización, pronóstico y ensayos clínicos en hepatotoxicidad por medicamentos.
- Trasplante celular y otras terapias celulares hepáticas personalizadas.

Publicaciones científicas más relevantes

- PRIETO J., LEON M., PONSODA X., SENDRA R., BORT R., FERRER-LORENTE R. ET AL. Early ERK1/2 activation promotes DRP1-dependent mitochondrial fission necessary for cell reprogramming. *Nature Communications*. 2016;7.
- GARCIA-CANAVERAS J.C., CASTELL J.V., DONATO M.T., LAHOZ A.. A metabolomics cell-based approach for anticipating and investigating drug-induced liver injury. *Scientific Reports*. 2016;6.
- GOMEZ-LECHON M.J., TOLOSA L.. Human hepatocytes derived from pluripotent stem cells: a promising cell model for drug hepatotoxicity screening. *Archives of Toxicology*. 2016;;1-13.
- BOZIC M., GUZMAN C., BENET M., SANCHEZ-CAMPOS S., GARCIA-MONZON C., GARI E. ET AL. Hepatocyte vitamin D receptor regulates lipid metabolism and mediates experimental diet-induced steatosis. *Journal of Hepatology*. 2016.
- TOLOSA L., GOMEZ-LECHON M.J., LOPEZ S., GUZMAN C., CASTELL J.V., DONATO M.T. ET AL. Human upcyte hepatocytes: Characterization of the hepatic phenotype and evaluation for acute and long-term hepatotoxicity routine testing. *Toxicological Sciences*. 2016;152(1):214-229.

A destacar

PROYECTOS

- Fast metabolomic assessment of donor liver quality prior to transplant. Roche Organ Transplant Research Foundation (2014-2016).
- Aproximaciones metabonómicas para el estudio de la hepatotoxicidad idiosincrásica con base metabólica y la identificación del agente causal. Instituto de Salud Carlos III-FIS. Proyecto PI 13/00986 (2014-2016).
- Esteatosis hepática por medicamentos: nuevos mecanismos y biomarcadores aplicables al desarrollo farmacéutico y a una terapia más racional en pacientes con síndrome metabólico. Instituto de Salud Carlos III-FIS. Proyecto PI13/01470 (2014-2016).
- An integrated european 'flagship' program driving mechanism-based toxicity testing and risk assessment for the 21st century (EU-ToxRisk) H2020 EU Research Project 681002 (2016-2020).
- Hepatotoxicidad idiosincrásica por fármacos: estrategias in vitro para un diagnóstico retrospectivo, atribución de la causalidad y evaluación del potencial riesgo clínico en pacientes susceptibles. Instituto de Salud Carlos III-FIS. Proyecto PI 16/00333 (2017-2019).
- Improving feasibility of liver cell therapy: new cell sources and strategies to improve the clinical outcome. Instituto de Salud Carlos III-FIS. Proyecto CP16/0097 (2017-2019).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Castells Garangou, Antoni

 Hospital Clínico y Provincial
de Barcelona
Villarroel, 170
08036 Barcelona

 (+34) 93 227 57 39

 dvargas@clinic.ub.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P4



INTEGRANTES

Contratados: Domínguez Fraile, Manuel | Franch Exposito, Sebastiá | Galofre Loscos, Claudia | Gironella Cos, Meritxell | Marcuello Fernández, María | Muñoz Sancho, Jenifer | Samper Lirola, Esther | Sangrador Escrig, Irene

Adscritos: Balaguer Prunes, Francesc | Camps Polo, Jordi | Castellvi Bel, Sergi | Cuatrecasas, Miriam | Elizalde Fernández, José Ignacio | Fernández Esparrach, Gloria | Fernández-Cruz Pérez, Laureano | Gines Gibert, Angels | Lacy Fortuny, Antonio Maria | Maurel Santasusana, Joan | Moreira, Leticia | Nadal Sanmartín, Cristina | Navarro Colas, Salvador | Pellise Urquiza, María | Postigo Angon, Antonio Andrés | Quintanilla Leo, Isabel | Sendino, Oriol | Vaquero Raya, Eva | Vila Casadesús, María |

Principales líneas de investigación

- Formas hereditarias y familiares de cáncer colorrectal: estrategias para su identificación, cribado y vigilancia.
- Estudio de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo, progresión y resistencia al tratamiento en el cáncer colorrectal y pancreático.
- Epidemiología molecular del cáncer colorrectal y análisis de las estrategias de cribado poblacional.
- Endoscopia diagnóstica y terapéutica, y cirugía mínimamente invasiva en oncología gastrointestinal y pancreática.

Publicaciones científicas más relevantes

- DE BARRIOS O., GYORFFY B., FERNANDEZ-ACENERO M.J., SANCHEZ-TILLO E., SANCHEZ-MORAL L., SILES L. ET AL. ZEB1-induced tumorigenesis requires senescence inhibition via activation of DKK1/mutant p53/Mdm2/CtBP and repression of macroH2A1. Gut. 2016.
- CARBALLAL S., MAISTERRA S., LOPEZ-SERRANO A., GIMENO-GARCIA A.Z., VERA M.I., MARIN-GARBRIEL J.C. ET AL. Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterisation in long-standing IBD. Gut. 2016.
- QUINTERO E., CARRILLO M., LEOZ M.-L., CUBIELLA J., GARGALLO C., LANAS A. ET AL. Risk of Advanced Neoplasia in First-Degree Relatives with Colorectal Cancer: A Large Multicenter Cross-Sectional Study. PLoS Medicine. 2016;13(5).
- VILA-NAVARRO E., VILA-CASADESUS M., MOREIRA L., DURAN-SANCHON S., SINHA R., GINES A. ET AL. MicroRNAs for Detection of Pancreatic Neoplasia: Biomarker Discovery by Next-generation Sequencing and Validation in 2 Independent Cohorts. Annals of Surgery. 2016.
- DRAGANI T.A., CASTELLS A., KULASINGAM V., DIAMANDIS E.P., EARL H., IAMS W.T. ET AL. Major milestones in translational oncology. BMC Medicine. 2016;14(1).

A destacar

Las líneas de investigación de nuestro grupo van dirigidas a profundizar en el conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo y progresión de las lesiones premalignas y malignas gastrointestinales y pancreáticas, con el fin de establecer nuevas estrategias diagnósticas, terapéuticas y preventivas. Los principales hitos alcanzados en el año 2016 se enmarcan, fundamentalmente, en el contexto de proyectos cooperativos liderados por nuestro grupo en el ámbito de la prevención del cáncer colorrectal (CCR), ya sea cribado o vigilancia.

En relación con la vigilancia, destaca el inicio del proyecto EPoS, un estudio multicéntrico, internacional, controlado y aleatorizado dirigido a establecer la mejor estrategia para el seguimiento de los pacientes que desarrollan adenomas de alto y bajo riesgo, así como lesiones serradas. Además, se han reevaluado los criterios de estratificación de riesgo propuestos por la Guía Europea de Cribado.

En relación con el cribado del CCR, destaca el proyecto ColonPrev, un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado que compara la detección inmunoquímica de sangre oculta en heces y la colonoscopia. Tras presentar los resultados en primera ronda (N Engl J Med 2012; 366: 697-706), en la esta anualidad se han publicado los resultados obtenidos en proyectos anidados, entre los que destacan la identificación de las características de los endoscopistas que pueden influir en la calidad de la endoscopia, o la evaluación de la potencial ayuda de alertas electrónicas en la historia clínica de Atención Primaria para mejorar la adhesión a los programas de cribado.

Por último, el desarrollo y validación de biomarcadores de diagnóstico precoz de cáncer, enmarcado en el proyecto EPICOLON, constituye una acción estratégica transversal de diversos grupos del CIBEREHD.

En este campo destaca la extensión de la ayuda concedida por la Asociación Española contra el Cáncer (1.200.000€) y la patente para un nuevo método diagnóstico en cáncer de páncreas.



INVESTIGADOR PRINCIPAL
Clavé Civit, Pere

📍 Fundación Privada Salud
del Consorcio Sanitario del
Maresme
Carretera de Cirera, S/N
08304 Mataró

☎ (+34) 93 741 77 00 ext 1046

✉ pere.clave@ciberehd.org

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P2



INTEGRANTES

Contratados: Álvarez Berdugo, Daniel | Arenas Bailón, Claudia | Ortega Fernández, Omar | Rofes Salsench, Laia

Adscritos: Arreola Garcia, Olga Viridiana | Carrion Bolorino, Silvia | Espin Alvarez, Francisco José | Farré Martí, Ricard Lluis | Jiménez Farrerons, Marcelo | Mans Muntwyler, Ester | Martín Ibáñez, María Teresa | Martínez Perea, Vicente | Serra Prat, Mateur | Vergara Esteras, Patrocinio

Principales líneas de investigación

- Motilidad orofaríngea y gastroesofágica. Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento de la disfagia orofaríngea y esofágica. Farmacología de la respuesta motora orofaríngea. Disfagia orofaríngea y envejecimiento. Disfagia neurógena. Plasticidad cortical.
- Péptidos gastrointestinales y motilidad gastrointestinal, control del apetito en el anciano y en obesos mórbidos.
- Mecanismos mientéricos de control de la motilidad esofágica.
- Motilidad intestinal, colónica y ano-rectal. Farmacología gastrointestinal.
- Neurotransmisores en el colon, intestino delgado y esfínter anal interno. Purinas. NO. H2S. TRPV1. PAR-2.
- Función marcapasos gastrointestinal. Células intersticiales de Cajal.
- Diferenciación de células mastocitarias y función neural intestinal: Papel del NGF y su implicación en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable (SII) y el íleo postoperatorio (POI).
- Fisiopatología de la dismotilidad intestinal asociada al SII y la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Fisiopatología y nuevas estrategias de tratamiento de la dismotilidad asociada al SII, enfermedad diverticular y fisura anal.
- Microbiota orofaríngea y gastrointestinal.

Publicaciones científicas más relevantes

- FARRE R.. Evaluating the esophageal epithelial integrity: More complex than it seems. American Journal of Gastroenterology. 2016;111(2):295-296.
- BATH P.M., SCUTT P., LOVE J., CLAVE P., COHEN D., DZIEWAS R. ET AL. Pharyngeal Electrical Stimulation for Treatment of Dysphagia in Subacute Stroke: A Randomized Controlled Trial. Stroke. 2016.
- MANE N., JIMENEZ-SABADO V., JIMENEZ M.. BPTU, an allosteric antagonist of P2Y1 receptor, blocks nerve mediated inhibitory neuromuscular responses in the gastrointestinal tract of rodents. Neuropharmacology. 2016;110:376-385.
- ALVAREZ-BERDUGO D., ROFES L., CASAMITJANA J.F., PADRON A., QUER M., CLAVE P.. Oropharyngeal and laryngeal sensory innervation in the pathophysiology of swallowing disorders and sensory stimulation treatments. Annals of the New York Academy of Sciences. 2016;1380(1):104-120.
- CARRION S., ROCA M., COSTA A., ARREOLA V., ORTEGA O., PALOMERA E. ET AL. Nutritional status of older patients with oropharyngeal dysphagia in a chronic versus an acute clinical situation. Clinical Nutrition. 2016.

A destacar

El grupo ha desarrollado cuatro grupos de proyectos en 2016. El primero, titulado “Desarrollo de un protocolo de neuromodulación sensorial para el tratamiento de la disfagia orofaríngea post-ictus” ha permitido la incorporación de un neurofisiólogo clínico mediante una beca de intensificación, elevando el nivel técnico de nuestros estudios sobre el SNC. El segundo es el desarrollo y validación mediante un estudio piloto de la “Intervención Mínima-Masiva” que permite reducir los reingresos por complicaciones nutricionales respiratorias en ancianos con disfagia en Hospitales Generales, y el inicio de una colaboración con Investen y el CIBER de Fragilidad para la difusión de esta estrategia terapéutica. Nuestro grupo también investiga la relación entre fragilidad, anorexia y sarcopenia y ha iniciado un novedoso estudio sobre la relación entre la obesidad, sarcopenia y diabetes en ancianos y su tratamiento mediante una intervención dietética y ejercicio físico. Hemos contribuido al desarrollo de dos revisiones sistemáticas que establecen guías clínicas para el manejo de la Disfagia después de dos años de interacción entre dos sociedades científicas Europeas (ESSD/EUGMS), considera la disfagia orofaríngea como un síndrome geriátrico y establece las bases de su tratamiento; el segundo es una revisión sistemática de la ESSD sobre la evidencia científica del efecto de los cambios reológicos del bolo alimentario en pacientes con disfagia y establece las características óptimas para los pacientes. Finalmente el cuarto grupo de proyectos es una acción estratégica del CIBER denominada “ACCES-CIBEREHD Developing Collaborative Networks for Basic Research with Human Tissue in the Area 2 of the CIBEREHD” que ha permitido que tres jóvenes investigadores del CIBER lideren y desarrollen una red de 18 proyectos cooperativos en investigación básica el área 2 del CIBEREHD. El grupo completa su actividad de 2016 con relevantes estudios básicos de neurogastroenterología digestiva, múltiples ensayos clínicos y múltiples participaciones relevantes en congresos internacionales.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Esplugues Mota,
Juan Vicente**

📍 Universidad de Valencia
Facultad de Medicina
Avda. V. Blasco Ibañez, 15
46010 Valencia

☎ (+34) 963 864 624

✉ juan.v.esplugues@uv.es

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P2 | P6



INTEGRANTES

Contratados: Blas García, Ana | Normanly, Brian James

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

Principales líneas de investigación

- Modulación de la autofagia epitelial por los macrófagos: relevancia en la enfermedad de Crohn y en la gastroenteropatía por AINE.
- Óxido nítrico y consumo de oxígeno: implicaciones fisiológicas y patofisiológicas.
- Estudio de la disfunción mitocondrial en los procesos inflamatorios.
- Papel de la disfunción endotelial-mitocondrial en la obesidad.
- Mecanismos de toxicidad y respuestas adaptativas inducidas por fármacos antirretrovirales: papel de la disfunción mitocondrial, la autofagia, el estrés de retículo e inflamación.

Publicaciones científicas más relevantes

- ORTIZ-MASIA D., COSIN-ROGER J., CALATAYUD S., HERNANDEZ C., ALOS R., HINOJOSA J. ET AL. M1 macrophages activate notch signalling in epithelial cells: Relevance in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(5):582-592.
- BLAS-GARCIA A., MARTI-RODRIGO A., VICTOR V.M., POLO M., ALEGRE F., FUNES H.A. ET AL. The purine analogues abacavir and didanosine increase acetaminophen-induced hepatotoxicity by enhancing mitochondrial dysfunction. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(4):916-926.
- ESCRIBANO-LOPEZ I., DIAZ-MORALES N., ROVIRA-LLOPIS S., DE MARANON A.M., ORDEN S., ALVAREZ A. ET AL. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ modulates oxidative stress, inflammation and leukocyte-endothelium interactions in leukocytes isolated from type 2 diabetic patients. *Redox Biology*. 2016; 10:200-205.
- MACIAS-CEJA D.C., COSIN-ROGER J., ORTIZ-MASIA D., SALVADOR P., HERNANDEZ C., CALATAYUD S. ET AL. The flesh ethanolic extract of *Hylocereus polyrhizus* exerts anti-inflammatory effects and prevents murine colitis. *Clinical Nutrition*. 2016.
- KLIONSKY DJ, ABDELMOHSEN K, ABE A, ABEDIN MJ, ABELIOVICH H, ACEVEDO AROZENA A ET AL. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1-222.

A destacar

En 2016 el grupo ha tenido 6 proyectos competitivos vigentes y le han concedido 3 proyectos estatales, dos ayudas autonómicas (grupos consolidados) y varios contratos (dos Sara Borrell, un Juan de la Cierva Formación, un Val i+d).

Nuestro grupo forma parte de la "Strategic action 2016: Developing collaborative networks for basic research with human tissue in the area 2 of the CIBEREHD" (IP: Pere Clavé). Dentro de esta acción hemos establecido colaboraciones con los grupos CIBEREHD liderados por el Dr. Gisbert (Hospital La Princesa de Madrid) y el Dr. Cabré (Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujo, Badalona), que nos ha cedido muestras de pacientes Crohn para analizar marcadores de fibrosis/macrofágicos.

Publicación con el grupo CIBEREHD del Dr. Ángel Lanás: Chueca E. et al. Proton pump inhibitors display antitumor effects in barrett's adenocarcinoma cells. *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7(NOV):1-1.

Colaboraciones inter-CIBER con los grupos liderados por la Dra. Ángela M. Martínez Valverde, Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CIBERDEM) y la Dra. Caty Casas, Instituto de Neurociencias de la UAB (CIBERNED).

Miembros de nuestro grupo forman parte del proyecto europeo COST Action TRANSAUTOPHAGY: European Network of Multidisciplinary Research and Translation of Autophagy Knowledge.

La Dra. Nadezda Apostlova lidera un grupo miembro de NEAR (Network of Excellence for Autophagy Research).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Esteban Mur, Juan Ignacio

📍 Fundación Hospital
Universitario Vall d'Hebron -
Institut de Recerca (VHIR)
Hospital Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

📞 (+34) 93 489 40 34

✉️ jignacio.esteban@ciberehd.org

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P3



INTEGRANTES

Contratados: García Cehic, Damr | Ordeig Gaja, Laura | Quer Sivila, Josep | Rico Blázquez, Ángeles

Adscritos: Bes Majjo, Marta | Bilbao Aguirre, Itxarone Izaskun | Campos Varela, Isabel | Castells Fuste, Lluís | Dopazo Taboada, Cristina | Gregori Font, Josep | Guardia Masso, Jaime | Perales Viejo, Celia Belén | Pirón Pirón, María | Puig Rovira, Lluís | Sauleda Oliveras, Silvia

Principales líneas de investigación

- Investigación Traslacional:
Subtipado del Virus de la hepatitis C (VHC): Desarrollo de un sistema de Subtipado de Alta Resolución del VHC por secuenciación masiva y filogenia molecular.
Detección de mutaciones de resistencia mediante secuenciación masiva ultra profunda.
Tratamiento de la infección por VHC en diferentes situaciones clínicas: trasplante, coinfección con otros virus (VIH, VHB).
Estudios de filogenia molecular de nuevas infecciones. Brotes de infección/transmisión nosocomial.
Plan Estratégico Nacional para la Hepatitis C 2015. Estudio de RAS en pacientes que fallan al tratamiento, mediante secuenciación masiva.
- Investigación Básica:
Estudios de variabilidad de la quasiespecies y progresión del daño Hepático en diferentes situaciones clínicas (trasplante hepático).
VHC y Respuesta Inmune. Restauración de la respuesta inmune en pacientes crónicos.
Estudio de superinfección del VHC después de Trasplante de Hígado mediante UDPS.
VHC en el Trasplante de Hígado.

Estudio de exosomas antes, durante y después del tratamiento antiviral, en pacientes con infección por el VHC.

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

Publicaciones científicas más relevantes

- CAMPOS-VARELA I., MORENO A., MORBEY A., GUARALDI G., HASSON H., BHAMIDIMARRI K.R. ET AL. Treatment of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation in HIV infected patients using sofosbuvir-based therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016.
- PERALES C., DOMINGO E.. Antiviral strategies based on lethal mutagenesis and error threshold. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2016;392:323-339.
- GREGORI J., PERALES C., RODRIGUEZ-FRIAS F., ESTEBAN J.I., QUER J., DOMINGO E.. Viral quasispecies complexity measures. *Virology*. 2016;493:227-237.
- DE AVILA A.I., GALLEGRO I., SORIA M.E., GREGORI J., QUER J., IGNACIO ESTEBAN J. ET AL. Lethal mutagenesis of hepatitis C virus induced by favipiravir. *PLoS ONE*. 2016;11(10).
- GALLEGRO I, SHELDON J, MORENO E, GREGORI J, QUER J, ESTEBAN JI ET AL. Barrier-Independent, Fitness-Associated Differences in Sofosbuvir Efficacy against Hepatitis C Virus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(6):3786-93.

A destacar

- Durante 2016, el grupo ha liderado un consorcio que ha permitido la aprobación del proyecto CDTI IDI20151125 de 8M€ en colaboración con Roche Sant Cugat "Plataforma de Medicina de Precisión basada en el desarrollo y uso asistencial de aplicaciones y tecnología de Next-next generation sequencing (NNGS). IDI20151125.
- Se ha consolidado la explotación de la patente Europea (EU PATENT No. WO2015001068 A1) de subtipado de alta resolución que va a reportar royalties al CIBER.
- Se ha iniciado los trámites para patentar los primers y métodos para la determinación de mutaciones asociadas a resistencia (RAS = resistance associated substitutions) a los antivirales de acción directa contra la Hepatitis C. El CIBER va a participar en la Inventoría. En este momento está en manos de los abogados la redacción de los convenios y en manos de los investigadores y agentes la escritura de la patente.
- El grupo ha centralizado todos los estudios de Resistencias (RAS) por secuenciación masiva de pacientes que han fallado al tratamiento antiviral con antivirales de acción directa dentro del Plan Estratégico Nacional de la Hepatitis C. Hasta el momento se han generado 155 Informes de resistencia de 33 Hospitales de 9 comunidades autónomas diferentes.
- Se ha trasladado de manera exitosa, la metodología de subtipado y RAS a la secuenciación mediante plataforma MiSeq.
- Se han realizado estudios de transmisión nosocomial del VHC de diferentes Hospitales.
- El grupo ha iniciado una nueva línea de investigación con el estudio de exosomas en suero de pacientes con Hepatitis C, antes, durante y después de producirse la respuesta virológica sostenida a AADs.
- Los miembros del grupo han participado activamente en diferentes congresos, reuniones científicas y sociedades científicas.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Esteban Mur, Rafael

 Fundación Hospital
Universitario Vall d'Hebron -
Institut de Recerca (VHIR)
Hospital Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P3

INTEGRANTES

Contratados: Ruiz Ripa, Alicia | Sopena Santistevé, Sara | Tabernero Caellas, David

Adscritos: Buti Ferrer, María Asunción | Riveiro Barciela, María del Mar | Rodríguez Frías, Francisco

Principales líneas de investigación

- Plataforma para la recogida de datos de pacientes con hepatitis crónica B (CIBEREHP).
- Estudio de quasiespecies del virus de la hepatitis B (VHB) por secuenciación masiva:
 - Estudio de las regiones de las proteínas de la envuelta del VHB implicadas en la interacción y entrada del VHB y virus de la hepatitis delta (VHD) en el hepatocito (región preS1).
 - Estudio de regiones genómicas reguladoras (promotor basal del core, enhancer II...).
 - Estudiar las diferentes poblaciones virales con mutaciones por sustituciones, inserciones o deleciones, en las regiones promotora y codificante de la proteína X del VHB, para localizar regiones conservadas que puedan ser utilizadas como posibles dianas terapéuticas.
- Estudio de la aplicación clínica de nuevos marcadores serológicos y virológicos de infección crónica por VHB:
 - Cuantificación de antígenos circulantes relacionados con la proteína core del VHB (HBcrAg).
 - Cuantificación de antígeno de superficie del VHB (qHBsAg).
- Cuantificación del ARN pregenómico del VHB circulante (pgARN).
 - Estudio de la replicación de diferentes genomas de VHB in vitro.
- Estudio de la quasiespecies del VHD por secuenciación masiva:
 - Tasa de evolución del ARN VHD circulante en pacientes con hepatitis delta crónica.
 - Cuantificación de genomas circulantes editados [codón stop ámbar en la posición 196 del antígeno delta (HDAg)] y no editados (codón triptófano en la posición 196 del HDAg).
 - Complejidad de la población viral.
 - Búsqueda de mecanismos de interacción entre VHB y VHD.
- Colaboración con la base de datos de la red internacional de la hepatitis delta (HDIN).
- Infección por el virus de la hepatitis E (VHE).
- Nuevas estrategias para el tratamiento de las hepatitis B y C crónicas.
- Farmacoeconomía.

Publicaciones científicas más relevantes

- MANN S M., SAMUEL D., GANE E.J., MUTIMER D., MCCAUGHAN G., BUTI M. ET AL. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(6):685-697.
- MARCELLIN P., AHN S.H., MA X., CARUNTU F.A., TAK W.Y., ELKASHAB M. ET AL. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*. 2016;150(1):134-144.e10.
- HOMS M., RODRIGUEZ-FRIAS F., GREGORI J., RUIZ A., REIMUNDO P., CASILLAS R. ET AL. Evidence of an exponential decay pattern of the hepatitis delta virus evolution rate and fluctuations in quasispecies complexity in long-term studies of chronic delta infection. *PLoS ONE*. 2016;11(6):-.
- RIVEIRO-BARCIELA M., SAULEDA S., QUER J., SALVADOR F., GREGORI J., PIRON M. ET AL. Red blood cell transfusion-transmitted acute hepatitis E in an immunocompetent subject in Europe: A case report. *Transfusion*. 2016.
- QUER J., RODRIGUEZ-FRIAS F., GREGORI J., TABERNERO D., SORIA M.E., GARCIA-CEHIC D. ET AL. Deep sequencing in the management of hepatitis virus infections. *Virus Research*. 2016.

A destacar

En 2016 nuestro grupo ha continuado participando activamente en diferentes ensayos clínicos multicéntricos internacionales de tratamientos contra el virus de la hepatitis B (VHB) y la hepatitis C (VHC). Gracias a los datos registrados en la plataforma CIBEREHP, se ha evaluado la utilidad de la puntuación PAGE-B para estimar la probabilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes tratados con entecavir o tenofovir durante más de 4 años en práctica clínica rutinaria. En los pacientes seleccionados para esta evaluación también se ha estudiado la respuesta virológica, bioquímica y serológica, y se ha analizado la seguridad renal de la terapia a largo plazo con ambos antivirales. También se ha analizado la utilidad de los niveles de HBsAg y HBcrAg para la correcta clasificación de los pacientes HBeAg negativo en portadores inactivos del VHB y hepatitis crónicas B HBeAg negativo. Esta caracterización es importante dado que el manejo clínico de ambos grupos de pacientes es diferente. También se ha valorado el impacto del genotipo del VHB sobre los niveles séricos de ambos marcadores y la evolución de los niveles de HBsAg en pacientes HBeAg negativo durante el seguimiento.

En el ámbito del laboratorio clínico e investigación básica, en primer lugar, se ha consolidado la clasificación subgenotípica del VHC por secuenciación masiva. Además, hemos empezado a colaborar en la adaptación asistencial de esta tecnología para la detección de resistencias del VHC a los nuevos tratamientos antivirales. Finalmente, también destaca el estudio, por primera vez, de la tasa de evolución del virus de la hepatitis delta (VHD) a lo largo de más de 10 años, por secuenciación masiva. También se ha aplicado esta tecnología al estudio cuantitativo de los genomas del VHD circulantes editados y no editados, así como a los cambios en la complejidad de la quasispecies del VHB debidos a la interacción con el VHD.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Fernández-Checa Torres,
José Carlos**

📍 Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona
C/ Rossello 161, 6ª Pl.
08036 Barcelona

📞 (+34) 93 363 83 00

✉️ checa229@yahoo.com

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P1



INTEGRANTES

Contratados: Conde de la Rosa, Laura | Núñez Pozuelo, Susana

Adscritos: Caballería Rovira, Joan | García Ruiz, María del Carmen | Lluís Duquez, José María | Ribas Serra, Vicente

Principales líneas de investigación

- Contribución del colesterol lisosomal, esfingolípidos y autofagia en esteatohepatitis y enfermedades lisosomales.
- Colesterol hepático como factor predictivo en el rechazo de trasplante hepático.
- Desarrollo de métodos de diagnóstico no invasivos para diagnóstico y pronóstico de enfermedades hepáticas inducidas por alcohol.
- Esfingolípidos y regulación del estrés oxidativo mitocondrial en la muerte celular.
- Mecanismos de daño hepatocelular en modelos de isquemia/reperfusión y su regulación basada en estrategias antioxidantes y antiinflamatorias.
- Papel del colesterol mitocondrial en envejecimiento y Alzheimer.
- Transportadores de glutatión mitocondrial y su implicación en hepatocarcinogénesis.
- Identificación de dianas terapéuticas en pacientes con hepatopatía alcohólica.
- Investigación de mecanismos de citotoxicidad del sorafenib en carcinoma hepatocelular.

Publicaciones científicas más relevantes

- KLIONSKY DJ, ABDELMOHSEN K, ABE A, ABEDIN MJ, ABELIOVICH H, ACEVEDO AROZENA A ET AL. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1-222.
- MORALES-IBANEZ O., AFFO S., RODRIGO-TORRES D., BLAYA D., MILLAN C., COLL M. ET AL. Kinase analysis in alcoholic hepatitis identifies p90RSK as a potential mediator of liver fibrogenesis. *Gut*. 2016.
- PRIETO-DOMINGUEZ N., ORDONEZ R., FERNANDEZ A., MENDEZ-BLANCO C., BAULIES A., GARCIA-RUIZ C. ET AL. Melatonin-induced increase in sensitivity of human hepatocellular carcinoma cells to sorafenib is associated with reactive oxygen species production and mitophagy. *Journal of Pineal Research*. 2016.
- BLAYA D., COLL M., RODRIGO-TORRES D., VILA-CASADESUS M., ALTAMIRANO J., LLOPIS M. ET AL. Integrative microRNA profiling in alcoholic hepatitis reveals a role for microRNA-182 in liver injury and inflammation. *Gut*. 2016.
- NUNO-LAMBARRI N., DOMINGUEZ-PEREZ M., BAULIES-DOMENECH A., MONTE M.J., MARIN J.J.G., ROSALES-CRUZ P. ET AL. Liver Cholesterol Overload Aggravates Obstructive Cholestasis by Inducing Oxidative Stress and Premature Death in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016.

A destacar

Las actividades más relevantes se centran en la identificación de nuevas dianas terapéuticas en pacientes con hepatopatía alcohólica y la caracterización de nuevos mecanismos citotóxicos del sorafenib y los procesos asociados a su resistencia en carcinoma hepatocelular, incluyendo la perturbación de la mitofagia y la eliminación de la ceramida por la inducción de la glucosilceramida sintetasas. En relación con los procesos de autofagia, hemos participado en una iniciativa internacional establecida para elaborar las guías para realización de ensayos e interpretación de la autofagia y su implicación en procesos fisiopatológicos. Asimismo, hemos identificado que el colesterol libre hepatocelular juega un papel fundamental en la colestasis obstructiva debido al incremento del estrés oxidativo mitocondrial y la alteración en la expresión de las defensas antioxidantes. Durante el 2016 hemos recibido financiación del NIH/NIAAA mediante el convenio con USC (Los Angeles, CA) para la investigación del colesterol mitocondrial y el papel de StARD1 en la enfermedad hepática alcohólica. Como consecuencia de dicha acción, hemos desarrollado un ratón quimérico con el gen StARD1 floxeado que nos ha permitido producir ratones con deficiencia selectiva de StARD1 en hepatocitos y células mieloides tras su cruce con ratones Alb-Cre y Mxl-Cre, respectivamente, cuyos resultados están en consideración. Finalmente, uno de los aspectos más destacables ha sido el desarrollo de un ratón (FRGN) con hígado humanizado que permite la repoblación tanto de hepatocitos adultos humanos como de células hematopoiéticas humanas y que será una herramienta de gran relevancia traslacional para la investigación de enfermedades hepáticas humanas, actividad que ha sido financiada en parte mediante una acción estratégica del CIBEREHD.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Forns Bernhardt, Xavier

📍 Hospital Clínico y Provincial
de Barcelona
Villarroel, 170
08036 Barcelona

✉️ xforns@clinic.ub.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P3



INTEGRANTES

Contratados: Bonacci, Martín Sebastián | González Fernández de Córdoba, Patricia | Montero Amorós, Marta | Pérez del Pulgar Gallart, Sofía | Perpiñan Mas, Elena

Adscritos: Costa Camps, Josep | Koutsoudakis, Georgios | Lens García, Sabela | Londoño Hurtado, María Carlota | Mariño Méndez, Zoe

Principales líneas de investigación

- Eficacia de los nuevos antivirales de acción directa contra el VHC y relevancia de las variantes de resistencia en el fallo al tratamiento.
- Dinámica de las variantes de resistencia durante el tratamiento con antivirales de acción directa por secuenciación masiva.
- Estudio de la respuesta inmune innata en pacientes con hepatitis crónica C durante el tratamiento antiviral con fármacos de acción directa.
- Impacto de la eliminación del VHC en la historia natural de la enfermedad.
- Historia natural de la hepatitis crónica C: desarrollo de modelos predictivos del riesgo de progresión a cirrosis.
- Caracterización de factores virales y celulares implicados en la infección por el VHC utilizando modelos de cultivo celular *in vitro*.
- Epidemiología molecular y análisis filogenético de la hepatitis aguda C en pacientes coinfectados con el VIH.
- Influencia de los factores virológicos y del huésped en la historia natural y la respuesta al tratamiento en la hepatitis crónica B.

- Mecanismos moleculares y significación clínica de la persistencia del cccDNA en la infección por el VHB.
- Historia natural de la infección crónica por el VHB en portadores inactivos y en pacientes en zona gris.
- Validación de métodos diagnósticos no invasivos de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VHB.

Publicaciones científicas más relevantes

- GAMBATO M., PEREZ-DEL-PULGAR S., HEDSKOG C., SVAROVSKIA E.S., BRAINARD D., DENNING J. ET AL. Hepatitis C Virus RNA Persists in Liver Explants of Most Patients Awaiting Liver Transplantation Treated With an Interferon-Free Regimen. *Gastroenterology*. 2016;151(4):633-636.e3.
- REIG M., MARINO Z., PERELLO C., INARRAIRAEGUI M., RIBEIRO A., LENS S. ET AL. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *Journal of Hepatology*. 2016;65(4):719-726.
- PERELLO M. C., FERNANDEZ-CARRILLO C., LONDONO M.-C., ARIAS-LOSTE T., HERNANDEZ-CONDE M., LLERENA S. ET AL. Reactivation of Herpesvirus in Patients With Hepatitis C Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(11):1662-1666.e1.
- MANN S., SAMUEL D., GANE E.J., MUTIMER D., MCCAUGHAN G., BUTI M. ET AL. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(6):685-697.
- LENS S., TORRES F., PUIGVEHI M., MARINO Z., LONDONO M.-C., MARTINEZ S.M. ET AL. Predicting the development of liver cirrhosis by simple modelling in patients with chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016.

A destacar

Participación y coordinación del Plan Estratégico Español de Hepatitis C, dirigido a determinar el impacto del tratamiento con antivirales de acción directa en la historia natural de la enfermedad hepática avanzada. Entre los logros más relevantes se encuentran: a) el efecto de la respuesta virológica sostenida sobre la hipertensión portal (presentado en el congreso de la AASLD 2016), b) el impacto de la terapia antiviral sobre la recurrencia del carcinoma hepatocelular (Reig, Mariño et al. *J Hepatol* 2016), y c) el efecto de la repuesta virológica sostenida en pacientes con cirrosis descompensada en lista de espera para trasplante hepático (Pascasio et al., *EASL* 2016).

Participación y liderazgo de ensayos clínicos internacionales y estudios liderados por investigadores para evaluar la eficacia y seguridad de los nuevos antivirales de acción directa frente contra el VHC en poblaciones especiales de pacientes: 1) receptores de un trasplante renal (Fernández et al. *J Hepatol*, en prensa), 2) pacientes con cirrosis descompensada (Fernández-Carrillo et al. *Hepatology*, en prensa; Manns et al. *Lancet Infectious Dis* 2016), y 3) pacientes en lista de espera para trasplante hepático (Gambato et al. *Gastroenterology* 2016).

Contribución en la elaboración de guías clínicas: “EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation” (*J Hepatol* 2016) and “EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016” (*J Hepatol* 2016).

A raíz de la estancia de la Dra. Sofía Pérez del Pulgar en el laboratorio del Dr. Fabien Zoulim (INSERM U1052, CRCL, Lyon, France), hemos establecido con éxito el sistema del cultivo celular del VHB e iniciado un proyecto dirigido a investigar la persistencia del cccDNA durante la infección por el VHB in vivo, e in vitro utilizando un bioreactor que simula el microambiente hepático (ISCI PI16/00111). Este proyecto se desarrolla en colaboración con la Dra. Barbara Testoni y el Dr. Fabien Zoulim (INSERM U1052, CRCL, Universidad de Lyon, Francia), el Dr. Jordi Gracia-Sancho (IDIBAPS, Hospital Clinic de Barcelona, CIBEREHD) y el Dr. Francisco Rodríguez-Frías (Fundación Hospital Universitario Vall d’Hebron–Institut de Recerca, CIBEREHD).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Francés Guarinos, Rubén

 Fundación para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO)
Hospital General Universitario de Alicante
Avda. Pintor Baeza, 12
Edificio Gris 6º Pl.
03010 Alicante

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P1 | P2

INTEGRANTES

Contratados: Giménez Martínez, Paula | Gómez-Hurtado Cubillana, Isabel Nier

Adscritos: Bellot García, Pablo | González Navajas, José Manuel | Gutiérrez Casbas, Ama | Palazon Azorín, José María | Pascual Bartolome, Sonia | Zapater Hernández, Pedro

Principales líneas de investigación

Líneas troncales:

- Inmunobiología de la traslación bacteriana en la cirrosis.
- Respuesta inflamatoria y acción inmunomoduladora de fármacos antibióticos, inmunosupresores y biológicos.
- Recuperación de la homeostasis intestinal en la cirrosis mediante agentes probióticos.
- Implicación del inflammasoma en las complicaciones inflamatorias de la cirrosis.
- Participación del sistema nervioso autónomo en la regulación de fenómenos inflamatorios en cirrosis y hepatocarcinoma.

Interacciones:

- Traslocación bacteriana en EIIc y enfermedad metabólica.
- Inflamación y hepatocarcinoma.

Publicaciones científicas más relevantes

- RAMOS J.M., VIDAL I., BELLOT P., GOMEZ-HURTADO I., ZAPATER P., SUCH J. Comparison of the in vitro susceptibility of rifaximin versus norfloxacin against multidrug resistant bacteria in a hospital setting. A proof-of-concept study for use in advanced cirrhosis. *Gut*. 2016;65(1):182-183.
- GUTIERREZ A., ZAPATER P., JUANOLA O., SEMPERE L., GARCIA M., LAVEDA R. ET AL. Gut Bacterial DNA Translocation is an Independent Risk Factor of Flare at Short Term in Patients With Crohn's Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2016.
- JUANOLA O., GOMEZ-HURTADO I., ZAPATER P., MORATALLA A., CAPARROS E., PINERO P. ET AL. Selective intestinal decontamination with norfloxacin enhances a regulatory T cell-mediated inflammatory control mechanism in cirrhosis. *Liver International*. 2016.
- JULIA A., VINAIXA M., DOMENECH E., FERNANDEZ-NEBRO A., CANETE J.D., FERRANDIZ C. ET AL. Urine metabolome profiling of immune-mediated inflammatory diseases. *BMC Medicine*. 2016;14(1).

A destacar

Durante 2016, el grupo ha realizado su actividad investigadora en el marco de los 4 proyectos nacionales que lidera y ha mantenido colaboraciones nacionales e internacionales con distintos grupos. Su actividad ha estado presente en todas las reuniones internacionales del área y ha continuado su participación activa en la formación de nuevos investigadores. En 2016 ha colaborado, además, en la organización del V Curso de Gastroenterología y XI Curso de Hematología "Miguel Pérez-Mateo", copatrocinado por CIBEREHD y celebrado en el Hospital General Universitario de Alicante.



INVESTIGADORA PRINCIPAL
García Buey, Luisa

📍 Servicio Madrileño de Salud
Hospital Universitario La Princesa
C/ Diego de León 62
28006 Madrid

✉️ lgarciabuey@outlook.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS P3



INTEGRANTES

Contratados: Alonso Martín, María Jesús | Sanz Cameno, Paloma

Adscritos: Gondar Sousa, Virginia | Majano Rodríguez, Pedro Lorenzo | Moreno Monteagudo, José Andrés | Moreno Otero, Ricardo | Muñoz Calleja, Cecilia

Principales líneas de investigación

- Angiogénesis y fibrogénesis en enfermedades hepáticas crónicas de etiología viral.
- Identificación de biomarcadores pronósticos de progresión y respuesta de hepatopatías crónicas.
- Monitorización de la respuesta inmune durante el tratamiento de la hepatitis crónica C con antivirales de acción directa: relevancia en el advenimiento/recurrencia de complicaciones hepáticas y extrahepáticas.
- Determinantes virales y celulares en la infección del virus de la Hepatitis C.
- Proteína X del virus de la Hepatitis B en carcinoma hepatocelular.

Publicaciones científicas más relevantes

- HERNÁNDEZ-BARTOLOMÉ Á, LÓPEZ-RODRÍGUEZ R, GARCÍA-BUEY L, MARTÍN-VÍLCHEZ S, RODRÍGUEZ-MUÑOZ Y, BORQUE MJ ET AL. Intrahepatic angiopoietin-2 correlates with chronic hepatitis C progression and is induced in hepatitis C virus replicon systems. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2016.
- HERNÁNDEZ-BARTOLOME A., LOPEZ-RODRIGUEZ R., BORQUE M.J., GONZALEZ-MORENO L., REAL-MARTINEZ Y., GARCIA-BUEY L. ET AL. Angiopoietin-2/angiopoietin-1 as non-invasive biomarker of cirrhosis in chronic hepatitis C. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(44):9744-9751.
- MADEJON A., ROMERO M., HERNÁNDEZ A., GARCIA-SANCHEZ A., SANCHEZ-CARRILLO M., OLVEIRA A. ET AL. Hepatitis B and D viruses replication interference: Influence of hepatitis B genotype. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(11):3165-3174.
- MARTIN-DOMINGUEZ V., DIAZ-MENENDEZ A., SANTANDER C., GARCIA-BUEY L.C. Portal hypertensive polyps, a new entity? Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. 2016;108(5):279-280.

A destacar

Durante el año pasado nos hemos centrado principalmente en investigar el impacto del virus de la hepatitis C (VHC) en la expresión de angiopoyetinas (Ang1 y Ang2) por hepatocitos, el significado de estos factores en la progresión crónica de la hepatitis C y las posibles vías de señalización celular implicadas. Curiosamente, nuestros hallazgos recientes han demostrado que los niveles intrahepáticos de Ang2 se correlacionan significativamente con el índice de actividad necro-inflamatoria del hígado, así como con el estadio de fibrosis de los pacientes con hepatitis crónica C. Además, la expresión in vitro de Ang2 por diferentes replicones de VHC se estimuló notablemente a través de la influencia de las regiones genómicas estructurales y no estructurales del VHC, pero se redujo mediante la inhibición de la señalización de PI3K, destacando su relevancia como posible diana terapéutica.

Por otra parte, en lo que respecta a la línea estratégica del VHC de CIBEREHD hemos estado estudiando potenciales factores inmunológicos relacionados con la aparición/recurrencia de manifestaciones hepáticas y extrahepáticas asociadas a la infección crónica por VHC después de la terapia con antivirales de acción directa (AAD). A pesar de este tratamiento provoca una reducción significativa de estas complicaciones, no todos los pacientes se benefician por igual, especialmente aquellos con fibrosis avanzada, lo que requiere un seguimiento estrecho de su progresión. En este sentido, debido al papel central desempeñado por el sistema inmune en la respuesta terapéutica y la aparición de diversos trastornos asociados a la hepatitis crónica C, estamos analizando el perfil inmunológico periférico de estos pacientes antes, durante y después del tratamiento con AADs mediante una array de citoquinas de más de 100 factores para detectar cualquier anomalía que ayude a establecer un pronóstico más preciso para estos pacientes.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

García Marín, José Juan

📍 Universidad de Salamanca
Campus Miguel de Unamuno
Ed S-09 Edif. Departamental
Departamento de Fisiología y
Farmacología
37007 Salamanca

☎ (+34) 923 294 674

✉ jjgmarin@usal.es

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P4



INTEGRANTES

Contratados: Briz Sánchez, Óscar | Lozano Esteban, Elisa

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

Principales líneas de investigación

- Mecanismos de quimiorresistencia en cáncer hepático y gastrointestinal.
- Proteínas ABC: Su papel en la resistencia a la quimioterapia.
- Biotecnología aplicada a la superación de la quimiorresistencia tumoral.
- Vectorización de fármacos mediante transportadores de membrana.
- Función del receptor nuclear FXR en quimioprotección y quimiorresistencia.
- Hepatocarcinogénesis y colangiocarcinogénesis.
- Ácidos biliares en fisiología, patología y farmacología. Colestasis.

Publicaciones científicas más relevantes

- MONTE M.J., ALONSO-PENA M., BRIZ O., HERRAEZ E., BERASAIN C., ARGEMI J. ET AL. ACOX2 deficiency: An inborn error of bile acid synthesis identified in an adolescent with persistent hypertransaminasemia. *Journal of Hepatology*. 2016.
- BANALES J.M., CARDINALE V., CARPINO G., MARZIONI M., ANDERSEN J.B., INVERNIZZI P. ET AL. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2016;13(5):261-280.
- MARIN J.J.G., LOZANO E., PEREZ M.J. Lack of mitochondrial DNA impairs chemical hypoxia-induced autophagy in liver tumor cells through ROS-AMPK-ULK1 signaling dysregulation independently of HIF-1 α . *Free Radical Biology and Medicine*. 2016; 101:71-84.
- GONZALEZ-SANCHEZ E., PEREZ M.J., NYTOFTE N.S., BRIZ O., MONTE M.J., LOZANO E. ET AL. Protective role of biliverdin against bile acid-induced oxidative stress in liver cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016; 97:466-477.
- ABU-HAYEH S., OVADIA C., LIEU T., JENSEN D.D., CHAMBERS J., DIXON P.H. ET AL. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology*. 2016.

A destacar

Durante 2016, el grupo de investigación en Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM) ha mantenido colaboraciones con otros miembros del CIBEREHD- Bujanda y Bañales (San Sebastián), Prieto, Ávila y Sangro (Pamplona), Mato y Martínez-Chantal (Bilbao), Muntané (Sevilla), Sánchez de Medina y Martínez Agustín (Granada), Armengol, Bruix y Fernandez-Checa (Barcelona) – y con otros grupos europeos, lo que ha incluido la estancia en el HEVEFARM durante gran parte de 2016 de dos investigadoras de Italia y Holanda. En el ámbito educativo, el HEVEFARM ha coordinado un Programa de Doctorado y un Máster Universitario sobre Fisiopatología y Farmacología Celular y Molecular. Así mismo, se han intensificado las actividades en el marco de la red europea para el estudio del colangiocarcinoma (ENS-CCA). El trabajo en las líneas de investigación del HEVEFARM ha permitido conseguir avances relacionados con la quimiorresistencia y el desarrollo de estrategias de quimiosensibilización en el cáncer hepático y gástrico. En lo relativo a la caracterización de los procesos de hepatocarcinogénesis, se han culminado dos estudios que implican a la desregulación del control retrógrado del genoma nuclear por parte del genoma mitocondrial en la alteración de la autofagia inducida por hipoxia y en la capacidad hepatoprotectora de moléculas endógenas antioxidantes como la biliverdina. Por otro lado, un estudio de investigación realizado en colaboración con el Dr. Jesús Prieto (Pamplona), ha permitido identificar una nueva entidad nosológica denominada “deficiencia de ACOX2” debida a una alteración genética que afecta al funcionamiento de los peroxisomas del hepatocito y hace que los portadores presenten una elevada fragilidad hepática caracterizada por una mayor predisposición a sufrir lesión hepatocelular cuando el individuo se expone a fármacos que normalmente presentan baja hepatotoxicidad. En este estudio se han identificado las bases moleculares del trastorno, lo que permitirá realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz de esta patología.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**García-Samaniego Rey,
Javier**

📍 Servicio Madrileño de Salud
Hospital La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid

☎ (+34) 91 453 25 10

✉ javiersamaniego@telefonica.net

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P3



INTEGRANTES

Contratados: Gil García, Ana Isabel | Madejon Seiz, Antonio

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MADEJON A., ROMERO M., HERNANDEZ A., GARCIA-SANCHEZ A., SANCHEZ-CARRILLO M., OLVEIRA A. ET AL. Hepatitis B and D viruses replication interference: Influence of hepatitis B genotype. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(11):3165-3174.
- SARRAZIN C., MANNS M., CALLEJA J.L., GARCIA-SAMANIEGO J., FORNS X., KASTE R. ET AL. HCVerso3: An open-label, phase IIb study of faldaprevir and deleobuvir with ribavirin in hepatitis C virus genotype-1b-infected patients with cirrhosis and moderate hepatic impairment. PLoS ONE. 2016;11(12).
- BUTI M., CALLEJA J.L., GARCIA-SAMANIEGO J., SERRA M.A., CRESPO J., ROMERO M. ET AL. Elimination of hepatitis C in Spain: Adaptation of a mathematical model based on the public health strategic plan for addressing hepatitis C in the National Health System. Medicina Clinica. 2016.
- RODRÍGUEZ-NÓVOA S, GARCÍA-SAMANIEGO J, PRIETO M, CALLEJA JL, PASCASIO JM, DELGADO BLANCO M ET AL. Altered Underlying Renal Tubular Function in Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Nucleos(t)ide Analogs in a Real-World Setting: The MENTE Study. Journal of clinical gastroenterology. 2016;50(9):779-89.

A destacar

Finalización del proceso de transferencia tecnológica a ARCIS Ltd, de los sistemas desarrollados para la detección de SNPs acoplados a sistemas simplificados de extracción de ácidos nucleicos para su uso en puntos de diagnóstico. (Proyecto EHD15PE16 Development of a detection system of the IL28B single nucleotide polymorphism (rs12979860) coupled to a simplified method of DNA extraction).

Finalización del proyecto FIS PI12/02146 titulado “Identificación, en plasma y CMSPs, de variantes de resistencia a tratamiento con telaprevir ó boceprevir frente al VHC mediante cold-PCR. Uso en monitorización de respuesta a tratamiento”, diseñado para la identificación de variantes de resistencia a fármacos en pacientes tratados con infección crónica por VHC y tratados con fármacos de acción directa. Participación en la 2ª convocatoria del programa de “Ayudas Destinadas a la Ejecución de Proyectos y Actividades de Educación Médica” promovida por Gilead Science S.L.U. en el “Programa de Detección de la Infección por VHB y VHC en Atención Primaria. Derivación a Consulta Hospitalaria Especializada”, con el proyecto titulado “Actividades Formativas Dirigidas a Personal Médico de Atención Primaria Para la Actualización de las Estrategias de Abordaje de la Hepatitis Crónica C tras la Implantación de los Nuevos Tratamientos con Antivirales de Acción Directa”.

Dirección de dos cursos de Fin de Grado titulados “Análisis funcional del virus de la hepatitis C en linfocitos de pacientes con hepatitis crónica C respondedores a tratamiento antiviral. Implicaciones en el concepto de erradicación viral inducida por terapia” y “Diseño de una base de datos de marcadores genéticos y parámetros clínicos para identificar marcadores pronóstico de progresión a fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía viral” y del Trabajo de Fin de Master titulado “Análisis de modificaciones epigenéticas celulares inducidas por la infección con el virus de la hepatitis B (VHB)”.

Participación en ensayos clínicos de fármacos de acción directa frente al VHC.



INVESTIGADOR PRINCIPAL
Genesca Ferrer, Joan

📍 Fundación Hospital
Universitario Vall d'Hebron -
Institut de Recerca (VHIR)
Hospital Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

✉️ jgenesca@vhebron.net

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P1



INTEGRANTES

Contratados: Bravo Garmendia, Miren | Hide Alférez, Diana | Raurell Saborit, Imma

Adscritos: Altamirano Gomez, Jose Trinidad | Agustín Recio, Salvador | Javas Escarcelle, Carlos | Martell Pérez Alcalde, María | Mínguez Rosique, Beatriz | Vargas Blasco, Víctor | Ventura Cots, Meritxell

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- VILLANUEVA C., ALBILLOS A., GENESCA J., ABRALDES J.G., CALLEJA J.L., ARACIL C. ET AL. Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology*. 2016;63(1):197-206.
- CONEJO I., AUGUSTIN S., PONS M., VENTURA-COTS M., GONZALEZ A., ESTEBAN R. ET AL. Alcohol consumption and risk of infection after a variceal bleeding in low-risk patients. *Liver International*. 2016.
- Nevens F., Andreone P., Mazzella G., Strasser S.I., Bowlus C., Invernizzi P. et al. A Placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(7):631-643.
- VENTURA-COTS M., CONCEPCION M., ARRANZ J.A., SIMON-TALERO M., TORRENS M., BLANCO-GRAU A. ET AL. Impact of ornithine phenylacetate (OCR-002) in lowering plasma ammonia after upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016;9(6):823-835.
- ABRALDES J.G., BUREAU C., STEFANESCU H., AUGUSTIN S., NEY M., BLASCO H. ET AL. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The “Anticipate” study. *Hepatology*. 2016;64(6):2173-2184.

A destacar

En 2016 lo más notable a destacar del grupo es el aumento notable de los estudios clínicos cooperativos, tanto a nivel nacional, como internacional. Cabe destacar la participación del grupo en un ensayo clínico internacional financiado por la Unión Europea.



INVESTIGADOR PRINCIPAL
Gines Gibert, Pere

-  Hospital Clínico y Provincial de Barcelona
Villarroel, 170
08036 Barcelona
-  (+34) 93 227 17 13
-  pgines@clinic.cat
-  [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P1



INTEGRANTES

Contratados: Arteaga López, Mireya | Coll Loperena, María del Mar | Fernández Varo, Guillermo | Ribera Sabate, Jordi | Titos Rodríguez, Esther

Adscritos: Casals Mercadal, Gregori | Claria Enrich, Joan | Fernández Gómez, Javier | Graupera García Mila, Isabel | Jiménez Povedano, Wladimiro | Marfa Bruix, Santiago | Morales Ruiz, Manuel | Poblet, Roser | Rodrigo Torres, Daniel | Sancho Bru, Pau | Sola Verges, Elsa | Van Berckel, Nicola

Principales líneas de investigación

- Función fisiopatológica de la célula endotelial en las enfermedades hepáticas.
- Caracterización de mediadores lipídicos de inflamación derivados de las células de Kupffer.
- Mecanismos de resolución de la inflamación en la enfermedad hepática crónica
- Investigaciones traslacionales con muestras hepáticas de pacientes con hepatopatía crónica para estudios de expresión génica.
- Estudios en modelos experimentales de lesión hepática y en ratones modificados genéticamente.
- Patogenia, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia hepática aguda en pacientes con cirrosis hepática.
- Estudio de la fisiopatología y tratamiento de las complicaciones de la función renal en pacientes con cirrosis.
- Estudio de la fisiopatología de la encefalopatía hepática en modelos animales y en clínica humana.
- Estudio de infecciones bacterianas en enfermedades hepáticas.

Publicaciones científicas más relevantes

- PAUTA M., ROTLLAN N., FERNANDEZ-HERNANDO A., LANGHI C., RIBERA J., LU M. ET AL. Akt-mediated foxo1 inhibition is required for liver regeneration. *Hepatology*. 2016.
- FERNANDEZ-VARO G., ORO D., CABLE E.E., REICHENBACH V., CARVAJAL S., DE LA PRESA B.G. ET AL. Vasopressin 1a receptor partial agonism increases sodium excretion and reduces portal hypertension and ascites in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2016;63(1):207-216.
- CLARIA J., STAUBER R.E., COENRAAD M.J., MOREAU R., JALAN R., PAVESI M. ET AL. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249-1264.
- ARIZA X., GRAUPERA I., COLL M., SOLA E., BARRETO R., GARCIA E. ET AL. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2016.
- HUELIN P., PIANO S., SOLA E., STANCO M., SOLE C., MOREIRA R. ET AL. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016.

A destacar

La investigación clínica y traslacional del grupo ha permitido describir nuevos biomarcadores para la evaluación de la progresión de la cirrosis y el desarrollo de ALCF, de los cuales la NGAL parece uno de los más prometedores. Asimismo, se ha descrito el papel de la inflamación sistémica y vías moleculares de daño hepático en la fisiopatología de la progresión de la cirrosis. Por otro lado, la investigación clínica sobre complicaciones de la cirrosis ha permitido realizar la validación de una nueva clasificación de AKI. Nuestros estudios más recientes han demostrado el papel de la inflamación sistémica, y en concreto de la tormenta de citocinas, como principal factor inductor del fallo hepático agudo sobre crónico en pacientes con cirrosis descompensada. Además, hemos identificado los mecanismos mediante los cuales los mediadores pro-resolutivos de naturaleza lipídica modulan la vía de señalización de la citocina anti-inflamatoria IL-10 y son capaces de promover la resolución de la inflamación en tejido adiposo visceral en pacientes obesos susceptibles de desarrollar esteatohepatitis no alcohólica.

PROYECTOS

- Jiménez W and Fernández-Varo G. Utilidad terapéutica de las nanopartículas de óxido de cerio en las enfermedades hepáticas. Sponsored by MINECO/SAF15-64126-R. Duration: 1/1/2016-31/12/2018.
- Morales-Ruiz M. Potencialidad terapéutica del fosfoproteoma de Akt/PKB en la regeneración hepática y en la cirrosis. Sponsored by MINECO/SAF13-41840-R. Duration: 1/1/2014-31/5/2017.
- Casals G. Evaluación de las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de las nanopartículas de óxido de cerio como nueva estrategia terapéutica en la esteatosis hepática. Sponsored by MINECO/PI15/00777. Duration: 1/1/2016-31/12/2018
- Finalmente, el grupo ha liderado el diseño de un proyecto europeo HORIZON2020 dirigido a evaluar la utilidad del tratamiento combinado con rifaximina y estatinas para prevenir la progresión de la cirrosis.

EUROPEAN PATENT

Jiménez W, Puentes VF and Fernández-Varo G. Ceria nanoparticles for use in the treatment of hepatocellular carcinoma. Application number: EP16163838.2. Date: 5/4/2016.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Gómez Castilla, Jordi

PROGRAMAS
P3

 Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Instituto de Parasitología y Biomedicina Lopez Neyra
Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud
Avda. del Conocimiento, S/N
18100 Granada

 (+34) 958 18 16 47

 [Web de grupo](#)

INTEGRANTES

Contratados: Gallego Jiménez, Isabel

Adscritos: Briones Llorente, Carlos | Domingo Solans, Esteban | García Sacristán, Ana

Principales líneas de investigación

Las líneas de investigación del grupo del Dr. Jordi Gómez, se han centrado en: (1) caracterización de la estructura del mRNA del Interferon Alfa 5, de expresión específica en el hígado humano, y su parecido mimético a la estructura molecular del RNA del virus de la hepatitis C (HCV); (2) la estructura de la región 5' del RNA del HCV en presencia o ausencia del miR-122, (3) en colaboración con los grupos del Dr. Esteban Domingo (CBM –SO), y Juan Ignacio Esteban (Vall d'Hebron) el efecto de la variabilidad en el reconocimiento in vitro de los motivos estructurales del RNA de HCV por factores de reconocimiento estereoespecíficos, y, en cultivo del efecto mutagénico de la ribavirina en la tasa de mutación de la región 5' del RNA de HCV y su efecto en viabilidad viral, y; 4) en colaboración con el grupo de Carlos Briones, como se describe más abajo.

En el grupo del Dr. Carlos Briones en el Centro de Astrobiología (CSIC-INTA), durante 2013 se ha continuado investigado sobre diversos aspectos relacionados con las relaciones estructura/función en el RNA genómico del virus de la hepatitis C. Así, se ha logrado profundizar en la caracterización estructural de la interacción entre los extremos 5' y 3' del genoma de HCV, publicado en versión on-line en septiembre de 2013, y en papel en enero de 2014 [1]. En paralelo, durante 2013 se ha completado un estudio en colaboración con el Dr. Jordi Gómez (IPBLN, CSIC), en el que gracias al empleo combinado de microscopía de fuerza atómica (AFM) y técnicas de biología molecular, hemos descrito un cambio conformacional dependiente de magnesio que se produce en el sitio de entrada interna del ribosoma (IRES) de HCV [2]. En el laboratorio del Dr. Esteban Domingo el interés principal es entender como la dinámica de cuasiespecies permite la adaptación de virus ARN a ambientes cambiantes, así como explorar tratamientos antivíricos que contrarresten la capacidad adaptativa de los virus. Con el objetivo de aplicar nuestras conclusiones con sistemas modelo en cultivos celulares a la mejora de los tratamientos antivirales.

Publicaciones científicas más relevantes

- DE AVILA A.I., GALLEGRO I., SORIA M.E., GREGORI J., QUER J., IGNACIO ESTEBAN J. ET AL. Lethal mutagenesis of hepatitis C virus induced by favipiravir. PLoS ONE. 2016;11(10).
- ARIZA-MATEOS A., DIAZ-TOLEDANO R., BLOCK T.M., PRIETO-VEGA S., BIRK A., GOMEZ J. Geneticin stabilizes the open conformation of the 5' region of hepatitis C virus RNA and inhibits viral replication. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016;60(2):925-935.
- GREGORI J., PERALES C., RODRIGUEZ-FRIAS F., ESTEBAN J.I., QUER J., DOMINGO E. Viral quasispecies complexity measures. Virology. 2016; 493:227-237.
- GALLEGRO I, SHELDON J, MORENO E, GREGORI J, QUER J, ESTEBAN JI ET AL. Barrier-Independent, Fitness-Associated Differences in Sofosbuvir Efficacy against Hepatitis C Virus. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2016;60(6):3786-93.
- QUER J., RODRIGUEZ-FRIAS F., GREGORI J., TABERNERO D., SORIA M.E., GARCIA-CEHIC D. ET AL. Deep sequencing in the management of hepatitis virus infections. Virus Research. 2016.

A destacar

El grupo de virología molecular del CSIC se formó en 2007 para poner juntos científicos que investigaban los aspectos evolutivos y estructurales del virus responsable de la hepatitis C, y en particular de los aspectos relacionados con dianas virales, agentes terapéuticos y las resistencias que adquiere el virus a estas drogas. La mayor parte de estas actividades en 2016 representan colaboraciones con otros grupos del CIBEREHD. En relación a la estructura en cuasispecies del RNA genómico del virus, nuestras aportaciones fundamentales son dos: que la eficacia reproductiva viral puede jugar un papel en reducir el efecto de la droga sofosbuvir y en segundo lugar, que una nueva droga utilizada en el tratamiento para la gripe, denominada favipiravir es una nueva opción para el tratamiento de la hepatitis C. Eso es así porque hemos demostrado que el mecanismo de acción de esta droga está basada al menos parcialmente en arrastrar la cuasispecie viral a la catástrofe de error. Un mecanismo conocido como mutagénesis letal. En relación a los estudios estructurales, hemos demostrado que la región 5' del RNA viral es capaz de unir la molécula de geneticina. Este es un conocido antibiótico que une el ribosoma bacteriano y en el caso de HCV impide el cambio conformacional de la región 5' del genoma viral. Esta droga también inhibe la replicación viral.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

González Gallego, Javier

📍 Universidad de León
Instituto Biomedicina de León
Campus de Vegazana, S/N
24071 León

☎ (+34) 987 291258

✉ jgonga@unileon.es

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P1 | P3 | P4



INTEGRANTES

Contratados: Crespo Gómez, Irene | García Mediavilla, María Victoria

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- BOZIC M., GUZMAN C., BENET M., SANCHEZ-CAMPOS S., GARCIA-MONZON C., GARI E. ET AL. Hepatocyte vitamin D receptor regulates lipid metabolism and mediates experimental diet-induced steatosis. *Journal of Hepatology*. 2016.
- PRIETO-DOMINGUEZ N., ORDONEZ R., FERNANDEZ A., MENDEZ-BLANCO C., BAULIES A., GARCIA-RUIZ C. ET AL. Melatonin-induced increase in sensitivity of human hepatocellular carcinoma cells to sorafenib is associated with reactive oxygen species production and mitophagy. *Journal of Pineal Research*. 2016.
- CRESPO I., SAN-MIGUEL B., SANCHEZ D.I., GONZALEZ-FERNANDEZ B., ALVAREZ M., GONZALEZ-GALLEGO J. ET AL. Melatonin inhibits the sphingosine kinase 1/sphingosine-1-phosphate signaling pathway in rabbits with fulminant hepatitis of viral origin. *Journal of Pineal Research*. 2016.
- BOOTH L., ROBERTS J.L., ECROYD H., TRITSCH S.R., BAVARI S., REID S.P. ET AL. AR-12 Inhibits Multiple Chaperones Concomitant With Stimulating Autophagosome Formation Collectively Preventing Virus Replication. *Journal of Cellular Physiology*. 2016;231(10):2286-2302.
- PRIETO-DOMINGUEZ N., ORDONEZ R., FERNANDEZ A., GARCIA-PALOMO A., MUNTANE J., GONZALEZ-GALLEGO J. ET AL. Modulation of autophagy by sorafenib: Effects on treatment response. *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7(JUN).

A destacar

El grupo ha publicado siete artículos en revistas indexadas (tres en colaboración con otros grupos del CIBEREHD), de los cuales cinco son de primer cuartil (de ellos 3 de primer decil). Entre los proyectos de investigación desarrollados caben destacar los relacionados con el efecto de la modulación de la microbiota intestinal mediante el tratamiento con flavonoides, el trasplante de dicha microbiota y el ejercicio físico en modelos experimentales de hígado graso no alcohólico (con financiación del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de la Junta de Castilla y León) o el papel terapéutico de la melatonina en modelos experimentales de fallo hepático fulminante y hepatocarcinoma. Además, se han llevado a cabo estudios sobre el papel del receptor de la vitamina D en el desarrollo y evolución de la esteatosis hepática o la eficacia antivírica de nuevos fármacos inhibidores de chaperonas. En lo referente a la traslación de resultados a la práctica clínica, hemos contribuido a un ensayo clínico relacionado con el estudio de la eficiencia y seguridad de ABT-493/ABT-530 en adultos con infección crónica por el VHC genotipo 1 (ENDURANCE-1) y se participa en el European Prospective Drug-Induced Liver Injury Registry (Pro-Euro-DILI Registry). Durante este periodo se ha colaborado con los siguientes grupos del CIBEREHD: Programa 1 (J. V. Castell, J. C. Fernández-Checa, R. Andrade, M. de la Mata, C. García-Monzón), Programa 3 (M. Romero, J. García-Samaniego) y Programa 4 (F. J. Padillo, P. Parrilla). Asimismo, se han establecido colaboraciones internacionales con las Universidades de Arizona, Virginia Commonwealth y Georgia Regents (USA), el Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USA), la Universidad de Wollongong (Australia), la Universidad de Buenos Aires (Argentina), la Universidad Autónoma de Chile y las Universidades Federales de Santa María y do Rio Grande do Sul (Brasil).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Guarner Aguilar, Carlos

 Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo
S Antoni M^a Claret 167
08025 Barcelona

 (+34) 93 553 79 94

 cguarner@santpau.cat

 Web de grupo

PROGRAMAS
P1



INTEGRANTES

Contratados: Ardevol Ribalta, Alba | Sánchez Ardid, Elisabet

Adscritos: Poca Sans, María | Román Abal, Eva María | Soriano Pastor, Germán | Torras Colell, Javier | Villanueva Sánchez, Cándido

Principales líneas de investigación

El grupo de Investigación de Complicaciones de la cirrosis del Hospital de Sant Pau de Barcelona sigue sus dos líneas fundamentales. Se han realizado 13 publicaciones, de las cuales 11 son en revistas internacionales (1er decil y/o cuartil) y corresponden a estudios multicéntricos, participando con diversos grupos del CIBEREHD. El Dr. Germán Soriano ha dirigido publicaciones para evaluar factores predictivos de mortalidad en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, estudio del microbioma humano sérico en el paciente con cirrosis y el efecto del ejercicio en el paciente con cirrosis sobre su capacidad funcional, y el riesgo de caídas. Se está colaborando con el Servicio de Inmunología de nuestro hospital, el Grupo de Investigación del Dr. F. Azpiroz del Hospital de Vall d'Hebron y el Consortium del CLIF. En la actualidad estamos estudiando diversos factores de la barrera intestinal y la microbiota, tanto en un modelo experimental en cirrosis y también en pacientes con cirrosis. Tenemos dos proyectos de investigación nacionales y otro privado. Se ha colaborado en dos publicaciones de hepatotoxicidad del grupo del Dr. R. Andrade y en una sobre acute on chronic liver failure del Consortium del CLIF.

La otra línea del grupo dirigida por el Dr. Villanueva está dedicada al estudio y manejo de la hipertensión portal. Esta línea de investigación de nuestro grupo es esencialmente clínica. El Dr. Villanueva y sus colaboradores han seguido su investigación propia y en colaboración con grupos de este campo como el H. Clínico, H. Gregorio Marañón, Valle de Hebrón, Puerta de Hierro etc. Dos publicaciones corresponden a estudios multicéntricos de prevención de la hemorragia por varices con fármacos y otro estudio sobre la hemorragia por varices mediante stent vs balón. El Dr. Villanueva obtuvo la beca de intensificación que adjudica el Hospital de Sant Pau y dispuso de una beca nacional pública.

Publicaciones científicas más relevantes

- VILLANUEVA C., ALBILLOS A., GENESCA J., ABRALDES J.G., CALLEJA J.L., ARACIL C. ET AL. Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology*. 2016;63(1):197-206.
- POCA M., ALVARADO-TAPIAS E., CONCEPCION M., PEREZ-CAMEO C., CANETE N., GICH I. ET AL. Predictive model of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016;44(6):629-637.
- ABRALDES JG, VILLANUEVA C, ARACIL C, TURNES J, HERNANDEZ-GUERRA M, GENESCA J ET AL. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(5).
- BERZIGOTTI A, ALBILLOS A, VILLANUEVA C, GENESCA J, ARDEVOL A, AUGUSTÍN S ET AL. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The sportdiet study. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2016.
- SANTIAGO A., POZUELO M., POCA M., GELY C., NIETO J.C., TORRAS X. ET AL. Alteration of the serum microbiome composition in cirrhotic patients with ascites. *Scientific Reports*. 2016;6.

A destacar

PROYECTOS

- Estudio del síndrome de fragilidad en los pacientes con cirrosis hepática. Relación con el deterioro cognitivo y la calidad de vida.
- Tratamiento del síndrome hepatorenal con terlipresina asociada a la respuesta hemodinámica.
- Estudio del efecto de VSL#3 en la función cognitiva, en el riesgo de caídas y en la calidad de vida en pacientes con cirrosis.
- Administración de albúmina en la prevención del síndrome hepatorenal y de su efecto sobre la mortalidad en pacientes con cirrosis, infecciones bacterianas o peritonitis bacteriana espontánea o con elevado riesgo de mortalidad hospitalaria.
- Estudio de las alteraciones de la barrera intestinal en la cirrosis hepática.
- Composición de la microbiota de la bilis de la vesícula biliar en un modelo experimental en ratones macho de la cepa C57BL/6 y estudio del efecto de diferentes dietas.



INVESTIGADOR PRINCIPAL
Lanas Arbeloa, Ángel

📍 Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa
Avda. San Juan Bosco 13
50009 Zaragoza

☎ (+34) 976 76 57 86

✉ alanas@unizar.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P2 | P4



INTEGRANTES

Contratados: Arechavaleta Tabuenca, Samanta Pilar | Chueca Lapuente, Eduardo

Adscritos: Abián Franco, Olga | Arroyo Villarino, María Teresa | Baptista, Pedro Miguel | Benito Ruesca, Rafael | Casado Arroyo, Rubén | Fernández Arenas, Ángel | García González, María Asunción | Gomollón García, Fernando | Ortego Fernández de Retana, Francisco Javier | Piazuelo Ortega, Elena | Roncalés Lázaro, Pilar | Sopeña Biarge, Federico | Sostres Homedes, Carlos | Strunk Groot, Mark

Principales líneas de investigación

- **Enfermedades del tracto digestivo asociadas al ácido, inhibición de COX o infección por H. Pylori.** Identificación de factores ambientales y genéticos de riesgo de lesiones y complicaciones de la mucosa gastro-intestinal, orientadas al desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento. / Mecanismos biológicos y moleculares de progresión neoplásica en esófago de Barrett: identificación de biomarcadores de riesgo neoplásico y nuevas dianas terapéuticas para su quimioprevención / Identificación de compuestos antiinfecciosos efectivos frente a Helicobacter pylori.
- **Determinantes genéticos y ambientales en procesos inflamatorios o tumorales del tracto digestivo.** Susceptibilidad genética e infección por Helicobacter pylori asociada al desarrollo y pronóstico del cáncer gástrico. / Estudio de las bases genéticas de susceptibilidad al cáncer de colon hereditario y familiar. / Dianas diagnósticas y terapéuticas.
- **Células troncales y terapia celular de enfermedades digestivas gastrointestinales y hepáticas.** Identificación, separación y caracterización molecular de las células madre tumorales en el cáncer de esófago. / En las enfermedades hepáticas, se están realizando estudios de optimización del aislamiento y cultivo de hepatocitos humanos como fuente de terapia celular y en segundo investigación del papel de las células stem de médula ósea en la regeneración hepática en diferentes modelos de enfermedad en humanos. / Bioingeniería de órganos y tejidos (hepática y pancreática).
- **Identificación de compuestos bioactivos frente a dianas proteicas relacionadas con patologías digestivas:** Transporte y liberación selectiva mediante el uso de nanopartículas multifuncionales y nanoesferas/nanoagregados de polímeros.

- **Identificación de compuestos eficaces frente a dianas proteicas de enfermedades digestivas relevantes.** Para ello se está llevando a cabo por una parte a la caracterización estructural de dichas dianas y por otra, el diseño de mecanismos de liberación selectivos de los compuestos identificados como potenciales fármacos basados en diversos nanoesferas/nanoagregados de polímeros y nanopartículas funcionales.

Publicaciones científicas más relevantes

- CHUECA E., APOSTOLOVA N., ESPLUGUES J.V., GARCIA-GONZALEZ M.A., LANAS A., PIAZUELO E. Proton pump inhibitors display antitumor effects in barrett's adenocarcinoma cells. *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7(NOV):1-1.
- RODRIGUEZ L.A.G., MARTIN-PEREZ M., HENNEKENS C.H., ROTHWELL P.M., LANAS A. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: A systematic review of observational studies. *PLoS ONE*. 2016;11(8).
- SCARPIGNATO C, DOLAK W, LANAS A, MATZNELLER P, RENZULLI C, GRIMALDI M ET AL. Rifaximin Reduces Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology*. 2016.
- VADUGANATHAN M., BHATT D.L., CRYER B.L., LIU Y., HSIEH W.-H., DOROS G. ET AL. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016.
- HALVORSEN S, STOREY RF, ROCCA B, SIBBING D, TEN BERG J, GROVE EL ET AL. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *European heart journal*. 2016.

A destacar

PROYECTOS

- Asunción García. PI15/00331. Inmunidad innata y adquirida en el cáncer de estómago. Estudio de las interacciones gen-gen y gen-factores ambientales en el riesgo y pronóstico de la enfermedad.
- Olga Abián. PI15/00663. Análisis de las interacciones proteínas/metabolitos en plasma mediante calorimetría: diagnóstico rápido y no invasivo para detección precoz y seguimiento de patologías tumorales digestivas (DIGCal).
- Pedro Baptista. PI15/00563. Revascularización ex vivo en la Bioingeniería de un hígado porcino. Un primer paso crítico hacia el trasplante efectivo de hígados de Bioingeniería.
- Angel Lanas. PI14/01218. Ácido acetil salicílico y plaquetas en el cáncer de colon.
- Elena Piazuelo. PI14/01931. Inhibición del transporte de protones en la quimioprevención y tratamiento del adenocarcinoma de esófago.
- Fernando Gomollón. Proyecto Europeo. Inflammatory Bowel Disease CHARACTERization by a multi-modal integrated biomarker study. IBD-CHARACTER, Grant agreement no: 305676.
- Pedro Baptista. Propuesta 660554. Marie Curie 2015 Liver Bioengineering. "Ex vivo Re-vascularization in Porcine Liver Bioengineering – A critical First Step Towards Effective Transplantation on Bioengineered Livers".

GUÍAS CLÍNICAS

- Halvorsen S. Lanas A, ESC Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2016 Oct 27.
- Gisbert JP, Gomollón F, Lanas A, ... IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 39:697-721
- González-Lama , ... J.P. Gisbert , M. Chaparro , E. Domènech , M. Esteve y F. Gomollón . Recomendaciones de GETECCU sobre tratamiento de pacientes con espondiloartritis asociada a EII. *Enf Inflm Día* 2016
- El Dr. Lanas es Editor Asociado del *Am J Gastroenterol*, (D1), *Frontiers in Pharmacology* (Q1), miembro del Consejo Editorial de *Clin Gastroenterol Hepatol* (Q1), y Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. El Dr. Gomollón es miembro del Consejo Editorial de la revista *J Crohns Colitis* (Q1).



INVESTIGADORA PRINCIPAL
Martín Sanz, Paloma

📍 Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Instituto de Investigaciones Biomedicas Alberto Sols
C/ Arturo Duperier 4
28029 Madrid

☎ (+34) 91 497 27 46

✉ pmartins@iib.uam.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P1



INTEGRANTES

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

Principales líneas de investigación

- **Papel dual de COX-2 en la fisiopatología hepática:** Dado el papel protector de COX-2 en muchas de las patologías estudiadas pero teniendo en cuenta también su acción como agente implicado en inflamación, está claro que la COX-2 ejerce distintos roles en función del momento y tipo celular que la exprese. Nuestro objetivo es seguir profundizando en este tema. Para ello disponemos de modelos animales y celulares transgénicos para COX-2.
- **Contribución de las prostaglandinas producidas por COX-2 al inicio y progresión de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA):** Nuestros resultados han demostrado que COX-2 protege frente a estadios iniciales de la enfermedad. El objetivo es avanzar en nuestro estudio evaluando el papel de la COX-2 en la progresión hacia esteatohepatitis y fibrosis, estudiando vías de señalización y mecanismos moleculares implicados, así como la expresión de COX-2 en muestras humanas de EHGNA y su relación con la enfermedad.
- **COX-2 y función mitocondrial. Papel en el daño por isquemia/reperfusión (I/R) en el hígado:** El objetivo es elucidar la regulación de la función mitocondrial, el estrés oxidativo y el daño por I/R en respuesta a la COX-2 y la progresión de la enfermedad. Dentro de esta línea pretendemos estudiar la correlación entre niveles de prostaglandinas y expresión de COX-2 y la función hepática tras OLT con el fin de comprobar si la presencia de prostaglandinas en el injerto puede ser un marcador de mejor pronóstico en la recuperación de la función hepática en el órgano trasplantado.

- **COX-2 y patrón de expresión de miRNAs hepáticos:** En trabajos anteriores hemos puesto de manifiesto la modulación de miRNAs en la expresión de COX-2 así como el papel regulador que la propia COX-2 ejerce sobre el patrón de expresión de miRNAs hepáticos implicados en la señalización de la insulina. Nuestro interés es seguir estudiando el papel de COX-2 en miRNAs asociados a diversas patologías y a la búsqueda de posibles mecanismos de actuación.

Publicaciones científicas más relevantes

- MOTINO O., AGRA N., BREA CONTRERAS R., DOMINGUEZ-MORENO M., GARCIA-MONZON C., VARGAS-CASTRILLON J. ET AL. Cyclooxygenase-2 expression in hepatocytes attenuates non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in mice. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2016;1862(9):1710-1723.
- SINGH P., GONZALEZ-RAMOS S., MOJENA M., ROSALES-MENDOZA C.E., EMAMI H., SWANSON J. ET AL. GM-CSF Enhances macrophage glycolytic activity in vitro and improves detection of inflammation in vivo. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(9):1428-1435.
- KLIONSKY DJ, ABDELMOHSEN K, ABE A, ABEDIN MJ, ABELIOVICH H, ACEVEDO AROZENA A ET AL. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1-222.

A destacar

Durante 2016 nos hemos centrado en el estudio de la contribución de las prostaglandinas dependientes de COX-2 a la patogénesis de la esteatohepatitis y la fibrosis hepática en colaboración con Carmelo García-Monzón del Ciberehd y Ángela Valverde del Ciberdem. Nuestro estudio demostró que la expresión constitutiva de COX-2 en el hepatocito da lugar a una menor esteatosis, ballooning e inflamación en un modelo de esteatohepatitis inducida por dieta MCD debido en parte a una menor infiltración de los macrófagos hepáticos con la correspondiente disminución de las citoquinas pro-inflamatorias. Los ratones transgénicos para COX-2 presentan una atenuación del estrés oxidativo y de la apoptosis inducida por MCD. En el modelo de fibrosis inducida por CCl4, los animales hCOX-2-Tg presentan estadios de fibrosis menores, disminución de colágeno, hidroxiprolina y marcadores pro-fibrogénicos en comparación con los controles. Nuestros datos indican que la expresión de COX-2 en el hepatocito atenúa el desarrollo de esteatohepatitis y fibrosis disminuyendo la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis y modulando la activación de las células esteladas respectivamente, sugiriendo un papel protector de COX-2 en la progresión de la enfermedad del hígado graso no-alcohólico.

En colaboración con Lisardo Boscá hemos analizado el efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) sobre la actividad glucolítica de los macrófagos y la conclusión es que el GM-CSF aumenta el flujo glucolítico e incrementa la incorporación de 18F-FDG en el ateroma inflamado in vivo. Estos resultados demuestran que el GM-CSF puede utilizarse para mejorar la detección de la inflamación.

También en este año hemos conseguido financiación del MINECO para un nuevo Proyecto titulado: “Papel de la ciclooxygenasa-2 en el daño por isquemia/reperfusión en el hígado. Estudio de la función mitocondrial” (2017-2019).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

De la Mata García, Manuel

PROGRAMAS
P1

 Fundación para la
Investigación Biomédica de
Córdoba (FIBICO)
Hospital Univ. Reina Sofía
Edificio Consultas Externas
1ª Planta, Hepatología
14004 Córdoba

 (+34) 620 982 602

 mdelamatagarcia@gmail.com

 Web de grupo

INTEGRANTES

Contratados: Ferrín Sánchez, Gustavo | Linares Luna, Clara Isabel

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- CLARIA J., STAUBER R.E., COENRAAD M.J., MOREAU R., JALAN R., PAVESI M. ET AL. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249-1264.
- GONZALEZ-RUBIO S., LINARES C.I., AGUILAR-MELERO P., RODRIGUEZ-PERALVAREZ M., MONTERO-ALVAREZ J.L., DE LA MATA M. ET AL. AP-1 Inhibition by SR 11302 protects human hepatoma HepG2 cells from bile acid-induced cytotoxicity by restoring the NOS-3 expression. *PLoS ONE*. 2016;11(8).
- JURADO-GARCIA J., GARCIA-BORRUEL M.M., RODRIGUEZ-PERALVAREZ M.L., RUIZ-CUESTA P., POYATO-GONZALEZ A., BARRERA-BAENA P. ET AL. Impact of MELD allocation system on waiting list and early post-liver transplant mortality. *PLoS ONE*. 2016;11(6).
- RODRIGUEZ-PERALVAREZ M., RICO-JURI J.M., TSOCHATZIS E., BURRA P., DE LA MATA M., LERUT J. Biopsy-proven acute cellular rejection as an efficacy endpoint of randomized trials in liver transplantation: A systematic review and critical appraisal. *Transplant International*. 2016.
- CASTELLS L., RIMOLA A., MANZARDO C., VALDIVIESO A., MONTERO J.L., BARCENA R. ET AL. Corrigendum to “Pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: A prospective cohort study” [*J Hepatol* 2015;62:92-100]. *Journal of Hepatology*. 2016

A destacar

La actividad de nuestro grupo en 2016 ha tenido como prioridades la investigación clínica y traslacional en red, alineándose así con la estrategia del CIBEREHD. En resumen, se ha trabajado en los siguientes frentes:

- Desarrollar dos proyectos financiados en convocatoria pública. FIS PI11/02867, destinado a evaluar el impacto de la inmunosupresión con Inhibidores mTOR en paciente trasplantados hepáticos con Hepatocarcinoma, cuyos resultados se han presentado en los congresos de EASL-AEEH (2016 y 2017) y en una publicación de resultados preliminares. FIS PI14/01469 para el estudio del papel de la activación del sistema inmune en la eliminación de células tumorales circulantes y la recidiva del hepatocarcinoma tras el trasplante. Este proyecto está actualmente en fase de reclutamiento de pacientes.
- Colaboración en ensayos clínicos sobre tratamiento de hepatocarcinoma, tratamientos de VHC y trasplante hepático Fase I/II (cuatro en total), y Fase III (seis ensayos).
- Participación en una guía de práctica clínica europea para abordar factores de riesgo modificables en trasplante hepático (“COMMIT guidelines”, aceptadas para publicación en “Transplantation”). Participación en la versión actualizada sobre diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma (Medicina Clínica 2016).
- Creación de un consorcio internacional liderado por nuestro grupo que incluye tres grupos adicionales del CIBEREHD, y tres grupos extranjeros (Hospital Royal Free de Londres, Hospital de Padua y Hospital de Leuven) para concurrir a las “EASL registry grants” en 2017 (pendiente de resolución próxima). El objetivo de dicho consorcio será crear un registro sobre rechazo celular agudo en trasplante hepático para reevaluar su impacto pronóstico bajo los protocolos de inmunosupresión actuales.
- Se han registrado tres nuevas patentes.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Mato de la Paz,
José María**

- CIC BIOGUNE
Parque Tecnológico de Bizkaia
Edificio 800
48160 Derio
- (+34) 946572517
- jmmato@bicbiogune.es
- [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P1



INTEGRANTES

Contratados: Fernández Ramos, David | Royo López, Félix Miguel | Varela Rey, Marta

Adscritos: Abrescia, Nicola Gerardo | Aransay Bañares, Ana María | Elortza Basterrika, Felix | Falcón Pérez, Juan Manuel | Martínez Chantar, María Luz

Principales líneas de investigación

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

- Investigar cómo se regula la biosíntesis de la S-adenosilmetionina (SAME) en células de mamíferos y la función de la SAME en la enfermedad del hígado graso no-alcohólica, cirrosis hepática y cáncer.
- Nuevos mecanismos moleculares implicados en el la progresión y el desarrollo de la enfermedad del hígado graso no-alcohólica (EHGNA) a cáncer hepático: impacto de las modificaciones post-traduccionales.
- Estudio mediante la aplicación de tecnologías “ómicas” de la composición y función de los exosomas, y su aplicación a la identificación de nuevos biomarcadores no invasivos de enfermedades del hígado.
- Virología estructural de virus con envuelta lipídica y con vesícula interna: reconocimiento del huésped y ensamblaje.
- A través de nuestras plataformas tecnológicas ofrecemos servicios de análisis de genomas, proteómica y metabolómica a los integrantes de CIBEREHD.

Publicaciones científicas más relevantes

- MATO J.M., LU S.C.. Liver receptor homolog 1 and transmethylation fluxes in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2016;63(1):17-19.
- MURRAY B., ANTONYUK S.V., MARINA A., LU S.C., MATO J.M., HASNAIN S.S. ET AL. Crystallography captures catalytic steps in human methionine adenosyltransferase enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(8):2104-2109.
- STUART D.I., SUBRAMANIAM S., ABRESCIA N.G.A.. The democratization of cryo-EM. *Nature Methods*. 2016;13(8):607-608.
- YANG H., LIU T., WANG J., LI T.W., FAN W., PENG H. ET AL. Deregulated methionine adenosyltransferase $\alpha 1$, c-Myc, and Maf proteins interplay promotes cholangiocarcinoma growth in mice and humans. *Hepatology*. 2016

A destacar

- CIC bioGUNE ha solicitado dos patentes sobre aproximación terapéutica en el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis que han sido licenciada a la empresa Mithoherapeutix.
- CIC bioGUNE en colaboración con OWL han desarrollado un test metabólico no invasivo para la identificación de subtipos de NASH.
- Galmed Pharmaceuticals y CIC bioGUNE firman un contrato para testado del mecanismo de acción de Aramchol en el tratamiento de NASH.
- El Dr. JM Falcón, Vice-Presidente de GEIXEX y miembro de la Junta Directiva de ISEV.
- La Dra. ML Martínez Chantar miembro de la organización Women in Hepatology.



INVESTIGADOR PRINCIPAL
**Navasa Anadon,
Miquel Àngel**

- Hospital Clínico y Provincial de Barcelona
Villarroel, 170
08036 Barcelona
- mnavasa@clinic.ub.es
- Web de grupo

PROGRAMAS P1



INTEGRANTES

Contratados: Gulfo Cabrales, José | Millán López, Olga | Muñoz Luque, Javier | Sabater Martínez, David

Adscritos: Brunet Serra, Mercedes | Colmenero Arroyo, Jordi Felix | Crespo Conde, Gonzalo | Fondevila Campo, Constantino | García-Valdecasas, Juan Carlos | Peralta Uroz, Carmen | Rimola Castella, Antoni | Rosello Catafau, Joan

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- AGUERO F., FORNER A., MANZARDO C., VALDIVIESO A., BLANES M., BARCENA R. ET AL. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2016;63(2):488-498.
- CORNIDE-PETRONIO M.E., NEGRETE-SANCHEZ E., MENDES-BRAZ M., CASILLAS-RAMIREZ A., BUJALDON E., MERONO N. ET AL. The Effect of High-Mobility Group Box 1 in Rat Steatotic and Nonsteatotic Liver Transplantation From Donors After Brain Death. *American Journal of Transplantation*. 2016.
- AGUERO F., RIMOLA A., STOCK P., GROSSI P., ROCKSTROH J.K., AGARWAL K. ET AL. Liver Retransplantation in Patients with HIV-1 Infection: An International Multicenter Cohort Study. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(2):679-687.
- FERRER-FABREGA J., FORNER A., LICCIONI A., MIQUEL R., MOLINA V., NAVASA M. ET AL. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*. 2016.

A destacar

Como resultado de los estudios realizados caracterizando los factores asociados a la tolerancia del injerto en el trasplante hepático, se ha iniciado un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico europeo que, bajo la dirección del Dr. A. Sánchez-Fueyo (Kings College London) y con nuestra participación, tiene con objeto demostrar la utilidad de dichos marcadores de tolerancia en la práctica clínica.

Se ha profundizado en las nuevas dianas de acción terapéutica basadas en la modulación de la adipocitoquinas en trasplante de hígado en órganos marginales. Los resultados obtenidos por el grupo de investigación han permitido además, la participación en programas competitivos destinados a la translación de los resultados experimentales a la práctica clínica, de forma que se pueda incrementar la utilización de hígados esteatósicos. En este sentido cabe destacar la creación por parte de la Dra. Peralta de un sistema de preservación estática basado en el control de la temperatura y la aplicación de ultrasonidos. Por otra parte se ha establecido el papel del polyethylenglycol en las soluciones de preservación para injertos, indicando que puede asegurar una mejor y más duradera conservación de los órganos.

Desde el punto de vista clínico caben destacar los estudios que evalúan el síndrome hepatorenal en los pacientes en lista de espera de trasplante, el tratamiento y el retrasplante de los pacientes coinfectados (HIV-HVC) y la validación prospectiva de los criterios de selección para trasplante de los pacientes con carcinoma hepatocelular.



INVESTIGADOR PRINCIPAL
Panes Díaz, Julián

- Hospital Clínico y Provincial de Barcelona
Villarroel, 170
08036 Barcelona
- jpanes@clinic.ub.es
- Web de grupo

PROGRAMAS
P2



INTEGRANTES

Contratados: Esteller Viñal, Miriam | Garrido Trigo, Alba | Giner Agudo, Ángel | Masamunt Estrella, María Carmen | Planell Picola, Nuria

Adscritos: Bordas Alsina, José María | Cabezón Cabello, Raquel | Delgado Rivilla, Salvadora | Feu Caballe, Faust | Lacima Vidal, Gloria | Llach Vila, Josep | Mora Buch, Rut | Ordás Jiménez, Ingrid | Pino Donnay, Susana | Piqué Badia, Josep Maria | Ricart Gómez, Elena | Salas Martínez, Azucena

Principales líneas de investigación

El grupo de investigación en enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Clínic de Barcelona concentra sus actividades de investigación en aspectos de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La investigación en aspectos de fisiopatología de la enfermedad está orientada al descubrimiento de aspectos que pueden tener un valor terapéutico directo. Así, los proyectos están dirigidos a la caracterización de los patrones de respuesta inmune en la enfermedad precoz y tardía que pueden ser útiles para personalizar los tratamientos basados en las características inmunológicas de la enfermedad, y en la identificación de los factores moleculares que contribuyen al mantenimiento de la remisión en estas enfermedades inflamatorias. En el apartado de diagnóstico el grupo lidera iniciativas en el uso de la resonancia magnética para la evaluación de las lesiones inflamatorias intestinales, y en el área de terapéutica el foco principal lo constituye el desarrollo de formas innovadoras de terapia celular para la enfermedad inflamatoria intestinal humana incluyendo el uso de células madre hematopoyéticas en un programa de trasplante en la enfermedad de Crohn refractaria, células dendríticas tolerogénicas, y células madre mesenquimales.

Publicaciones científicas más relevantes

- JAUREGUI-AMEZAGA A., ROVIRA M., MARIN P., SALAS A., PINO-DONNAY S., FEU F. ET AL. Improving safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with Crohn's disease. Gut. 2016.
- DANESE S., FIOCCHI C., PANES J.. Drug development in IBD: From novel target identification to early clinical trials. Gut. 2016.
- MORA-BUCH R., DOTTI I., PLANELL N., CALDERON-GOMEZ E., JUNG P., MASAMUNT M.C. ET AL. Epithelial IL-1R2 acts as a homeostatic regulator during remission of ulcerative colitis. Mucosal Immunology. 2016;9(4):950-959.
- PANES J., GARCIA-OLMO D., VAN ASSCHE G., COLOMBEL J.F., REINISCH W., BAUMGART D.C. ET AL. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: A phase 3 randomised, double-blind controlled trial. The Lancet. 2016.
- DOTTI I., MORA-BUCH R., FERRER-PICON E., PLANELL N., JUNG P., MASAMUNT M.C. ET AL. Alterations in the epithelial stem cell compartment could contribute to permanent changes in the mucosa of patients with ulcerative colitis. Gut. 2016.

A destacar

El grupo de investigación en enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Clínic de Barcelona ha continuado el desarrollo de un activo programa de terapia celular. Se ha constituido en el grupo con mayor experiencia a nivel mundial en trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos para el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria, y hemos aportado recomendaciones de modificación de los protocolos de trasplante que resultan en una mayor seguridad, sin comprometer la eficacia. También hemos tenido una contribución significativa en colaboración con la industria en el desarrollo de la terapia con células madre mesenquimales para el tratamiento de la enfermedad perianal fistulizante. Esta novedosa aproximación terapéutica consigue el cierre de las fistulas en pacientes en los que previamente habían fracasado todas las formas de tratamiento médico disponibles. Nuestro grupo también ha contribuido al progreso del conocimiento en el área de la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal mediante estudios basados en el uso de organoides. Hemos demostrado que existen cambios permanentes en el epitelio de pacientes con colitis ulcerosa que son condicionados por alteraciones en el compartimento de células madre intestinales. Estos cambios pueden contribuir a perpetuar la enfermedad.

El grupo ha tenido también aportaciones significativas para mejorar la práctica clínica mediante la participación en el desarrollo de la guía clínica de la European Crohn's and Colitis Organization sobre el uso de fármacos biosimilares, así como en documentos de consenso relacionados con la valoración de la gravedad de la enfermedad inflamatoria intestinal a lo largo del tiempo.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Parés Darnacullea, Albert

📍 Hospital Clínico y Provincial
de Barcelona
Villarroel, 170
08036 Barcelona

✉️ pares@ub.edu

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P1



INTEGRANTES

Contratados: Ruiz Gaspa, Silvia

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- TRIVEDI P.J., CORPECHOT C., PARES A., HIRSCHFIELD G.M. Risk stratification in autoimmune cholestatic liver diseases: Opportunities for clinicians and trialists. *Hepatology*. 2016;63(2):644-659.
- NEVENS F., ANDREONE P., MAZZELLA G., STRASSER S.I., BOWLUS C., INVERNIZZI P. ET AL. A Placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(7):631-643.
- BOLIER R, TOLENAARS D, KREMER AE, SARIS J, PARÉS A, VERHEIJ J ET AL. Enteroendocrine cells are a potential source of serum autotaxin in men. *Biochimica et biophysica acta*. 2016;.
- GUAÑABENS N, MUMM S, GIFRE L, RUIZ-GASPÀ S, DEMERTZIS JL, STOLINA M ET AL. Idiopathic Acquired Osteosclerosis in a Middle-Aged Woman with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016;.
- GUAÑABENS N, RUIZ-GASPÀ S, GIFRE L, MIQUEL R, PERIS P, MONEGAL A ET AL. Sclerostin Expression in Bile Ducts of Patients with Chronic Cholestasis May Influence the Bone Disease in Primary Biliary Cirrhosis. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016.

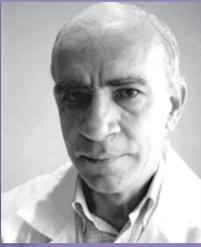
A destacar

Participación en un proyecto de excelencia financiado por el Instituto de Salud Carlos III orientado a construir un marco para el diseño de nanomedicinas basadas en péptidos del complejo mayor de histocompatibilidad (pMHC) para diferentes enfermedades autoinmunes incluyendo la colangitis biliar primaria, demostrar que se pueden usar ratones humanizados para la selección de células basadas en pMHC con nanomedicinas para futuros ensayos clínicos, e identificar el tipo de pacientes con mayor probabilidad de responder a esta terapéutica.

Creación de un registro español de enfermedades colestásicas y autoinmunes hepáticas (ColHai) dentro de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) en colaboración con el CIBEREHD.

Se ha participado en las redes internacionales de colangitis biliar primaria (Global-PBC) de colangitis esclerosante primaria (IPSCSG) y del grupo internacional de hepatitis autoinmune que ha iniciado un registro de ámbito mundial. Asimismo, el Dr. Parés forma parte del comité de dirección de la European Reference Network on Rare Hepatological Diseases (RARE-LIVER) aprobado el Comité de los Estados Miembros para las Redes Europeas de Referencia (ERN).

La Dra. Nuria Guañabens ha sido galardonada con el Steven Boonen Award en investigación, concedido por la European Calcified Tissue Society (ECTS) durante el congreso celebrado en Roma (Italia).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Parrilla Paricio, Pascual

 Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Ctra. Madrid-Cartagena, S/N
30120 El Palmar

 pascual.parrilla2@carm.es

 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P4

INTEGRANTES

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- ROBLES-CAMPOS R, BRUSADIN R, LÓPEZ-CONESA A, PARRILLA P. Modified ALPPS Procedures Avoiding Division of Portal Pedicles. *Ann Surg.* 2017 Feb;265(2): e21
- CASCALES-CAMPOS PA, SÁNCHEZ-FUENTES PA, GIL J, GIL E, LÓPEZ-LÓPEZ V, RODRIGUEZ GOMEZ-HIDALGO N, FUENTES D, PARRILLA P. Effectiveness and failures of a fast track protocol after cytoreduction and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancies. *Surg Oncol.* 2016 Dec;25(4):349-354
- TYRKALSKA SD, CANDEL S, ANGOSTO D, GÓMEZ-ABELLÁN V, MARTÍN-SÁNCHEZ F, GARCÍA-MORENO D, ZAPATA-PÉREZ R, SÁNCHEZ-FERRER Á, SEPULCRE MP, PELEGRÍN P, MULERO V. Neutrophils mediate Salmonella Typhimurium clearance through the GBP4 inflammasome-dependent production of prostaglandins. *Nat Commun.* 2016 Jul 1; 7:12077.
- DE TORRE-MINGUELA C, BARBERÀ-CREMADES M, GÓMEZ AI, MARTÍN-SÁNCHEZ F, PELEGRÍN P. Macrophage activation and polarization modify P2X7 receptor secretome influencing the inflammatory process. *Sci Rep.* 2016 Mar 3; 6:22586.
- MARTÍNEZ-BOSCH N, FERNÁNDEZ-ZAPICO ME, NAVARRO P, YÉLAMOS J. Poly(ADP-Ribose) Polymerases: New Players in the Pathogenesis of Exocrine Pancreatic Diseases. *Am J Pathol.* 2016 Feb;186(2):234-41.

A destacar

Las líneas de investigación de nuestro grupo se centran en 5 áreas, estrechamente relacionadas: Esófago de Barrett y su progresión a adenocarcinoma de esófago, Inflamación y cáncer, Poli(ADP-ribosa) polimerasas y cáncer, Regeneración hepática y cáncer hepático, y Trasplante hepático. Durante 2016, hemos continuado el desarrollo del proyecto dirigido a estudiar la estabilidad del epitelio esofágico y recidiva del esófago de Barrett tras su ablación por radiofrecuencia, así como la identificación de las alteraciones genéticas inducidas por dicho tratamiento. En relación a inflamación y cáncer, estamos estudiando la regulación de la respuesta inflamatoria por ATP extracelular y la señalización a través del receptor de P2X7. Entre los resultados más destacados en esta línea, hemos demostrado que el inflamosoma NLRP3 se libera como una señal de daño, actuando como un complejo oligomérico extracelular, amplificando la respuesta inflamatoria. En relación al estudio del papel de las enzimas Poli(ADP-ribosa) Polimerasas en cáncer, estamos explorando las interacciones letales entre PARP y la respuesta al daño en el DNA en el tratamiento del cáncer. Entre los resultados obtenidos, hemos demostrado un papel de PARP-1 en el cáncer de páncreas. Más recientemente, hemos iniciado una línea dirigida a estudiar las propiedades inmunomoduladoras de la proteínas PARP y sus implicaciones en la respuesta anti-tumoral. Otras aportaciones del grupo se han centrado en cáncer hepático, dirigidas a estudiar la regeneración hepática y la progresión tumoral tras la oclusión portal en pacientes con resección hepática en dos tiempos. Por último, se continúa trabajando en tolerancia en el trasplante hepático centrándonos en realizar un análisis prospectivo de los factores inmunológicos y de expresión génica implicados en la tolerancia operacional en pacientes con trasplante hepático.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Pastor Anglada, Marçal

📍 Universidad de Barcelona
Facultad de Biología.
Diagonal, 645
08028 Barcelona

☎ (+34) 93 402 15 43

✉ mpastor@ub.edu

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P4



INTEGRANTES

Contratados: Iglesias Garanto, Ingrid | Pérez Torras, Sandra

Adscritos: Casado Merediz, Francisco Javier

Principales líneas de investigación

- Papel del transportoma celular en la oncogénesis y en la enfermedad inflamatoria gastrointestinal. Se analiza el interactoma de transportadores cuya expresión se encuentra alterada en inflamación y en tumores. Esta línea combina el concepto de “transceptor” con la demostración de la existencia de redes proteicas eventualmente relevantes en patología hepática y gastrointestinal.
- Señalización purinérgica en enfermedades hepáticas y gastrointestinales. Se analiza el purinoma y la señalización purinérgica en la fisiología del hígado y del intestino y sus posibles alteraciones en patología inflamatoria y oncológica.
- Farmacología molecular y farmacogenética de los transportadores de fármacos. Se estudia la interacción fármaco-transportador, así como el impacto funcional de las variantes polimórficas descritas en humanos. El objetivo es comprender como el panel de expresión de transportadores y de sus variantes condicionan la respuesta terapéutica a fármacos.
- Generación de modelos preclínicos para el estudio de nuevos fármacos antitumorales.
 - Diseño de modelos celulares para estudios preclínicos de biodisponibilidad.
 - Basándonos en el creciente interés de la industria farmacéutica y de las agencias reguladoras para establecer ensayos preclínicos de interacción fármaco-fármaco, en MPET estamos desarrollando modelos de barreras epiteliales para anticipar interacciones farmacocinéticas.
 - Nuevos modelos animales para el estudio preclínico de nuevos fármacos.MPET dispone de una plataforma de modelos ortotópicos derivados de adenocarcinomas pancreático humanos para llevar a cabo estudios preclínicos de nuevas terapias.

Publicaciones científicas más relevantes

- FERNANDEZ-CALOTTI P., CASULLERAS O., ANTOLIN M., GUARNER F., PASTOR-ANGLADA M. Galectin-4 interacts with the drug transporter human concentrative nucleoside transporter 3 to regulate its function. *FASEB Journal*. 2016;30(2):544-554.
- CATALA A., PASTOR-ANGLADA M., CAVIEDES-CARDENAS L., MALATESTA R., RIVES S., VEGA-GARCIA N. ET AL. FLT3 is implicated in cytarabine transport by human equilibrative nucleoside transporter 1 in pediatric acute leukemia. *Oncotarget*. 2016;7(31):49786-49799.
- GRANE-BOLADERAS N., PEREZ-TORRAS S., LOZANO J.J., ROMERO M.R., MAZO A., MARIN J.J.G. ET AL. Pharmacogenomic analysis of the responsiveness of gastrointestinal tumor cell lines to drug therapy: A transportome approach. *Pharmacological Research*. 2016; 113:364-375.
- GRANE-BOLADERAS N., SPRING C.M., HANNA W.J.B., PASTOR-ANGLADA M., COE I.R.. Novel nuclear hENT2 isoforms regulate cell cycle progression via controlling nucleoside transport and nuclear reservoir. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(23):4559-4575.
- PÉREZ-TORRAS S, IGLESIAS I, LLOPIS M, LOZANO JJ, ANTOLÍN M, GUARNER F ET AL. Transportome Profiling Identifies Profound Alterations in Crohn's Disease Partially Restored by Commensal Bacteria. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016.

A destacar

En 2016 se han identificado nuevas redes génicas que incorporan transportadores de membrana, constituyendo lo que llamamos el transportoma celular. Este transportoma está íntimamente unido a la maquinaria celular implicada en proliferación, incluyendo dianas farmacológicas. Estas redes pueden encontrarse alteradas en enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Crohn, siendo estas alteraciones reversibles por el efecto de la microbiota. Estas redes también incorporan el llamado purinoma, cuya integridad también puede verse alterada en inflamación y cáncer. Un significativo avance se ha llevado a cabo utilizando la tecnología MYTH (“Membrane Yeast Two Hybrid”), para identificar el interactoma de proteínas de membrana. MYTH se ha utilizado para caracterizar nuevos interactores para hENT2, demostrándose que pueden formarse heterómeros en el núcleo celular, condicionantes de la disponibilidad de nucleótidos y de la progresión del ciclo celular. Estas observaciones nos abren nuevas perspectivas para comprender de qué manera esta maquinaria puede participar en la oncogénesis. Utilizando técnicas más convencionales (proteómica) se ha identificado la Galectina-4 como proteína de interacción y moduladora a la vez del transportador de tiopurinas, hCNT3, siendo su función relevante en la biodisponibilidad de fármacos anti-inflamatorios. El uso de MYTH para completar los estudios de interactoma ha sido recientemente premiado con un proyecto de la Fundación Ramón areces en su convocatoria de 2016 de Ciencias de la Vida. Este proyecto se desarrollará a partir del año 2017. Muchos de estos estudios se corresponden con colaboraciones intra-murales (CIBEREHD). Una colaboración inter-CIBER (CBIEREHD – CIBERER) nos ha permitido entender cómo en terapias combinadas que incorporan inhibidores de receptores tirosina quinasa (p.e. el receptor FLT3) puede ser relevante el orden de administración de fármacos, especialmente si las propias tirosina quinasa pueden estar condicionando el transporte y la activación de fármacos antineoplásicos convencionales (p.e. citarabina).



INVESTIGADOR PRINCIPAL
Pérez Gisbert, Javier

📍 Servicio Madrileño de Salud
Hospital Universitario La Princesa
C/ Diego de León 62
28006 Madrid

☎ (+34) 91 309 39 11

✉ javier.p.gisbert@gmail.com

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P2



INTEGRANTES

Contratados: Calvo Albinelli, Jorge | Durán Vegue, Almudena | Marín Gómez, Alicia C. | McNicholl, Adrian Ger | Montalbán Arques, Ana M^a | Pérez Nyssen, Olga | Ribot Rodríguez, Rosa | Rodríguez Perera, Eva M^a

Adscritos: Abad Santos, Francisco | Bernardo, David | Chaparro Sánchez, María | González Guijarro, Luis Alberto | Santander Vaquero, Cecilio | Torrado Durán, Santiago

Principales líneas de investigación

El Grupo de Enfermedades-Inflamatorias-Esofagogastrointestinales del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid (y su red de investigadores adscritos) está enfocado al estudio de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y la infección por *Helicobacter pylori*.

HITOS

- Plataforma AEG-REDCap
 - Dirección y coordinación de la Plataforma de Investigación Colaborativa AEG-REDCap (>50 proyectos y 1.000 investigadores).
 - Gestión de la línea estratégica y convenio AEG-REDCap en el CIBEREHD.
- Infección por *Helicobacter pylori*
 - Coordinación internacional del Registro Europeo de *Helicobacter* (Hp-EuReg: 250 centros, 27 países).
 - Detección y tratamiento in situ e in vivo con nanomateriales multifuncionales.
 - Efecto del tratamiento erradicador en la microbiota intestinal.
 - Validación de nuevos métodos diagnósticos.
 - Prevalencia/transmisión/resistencia y factores sociosanitarios de la infección.
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal
 - Investigación Clínica. Coordinación y participación en más de 20 ensayos clínicos y estudios en distintas fases de investigación, integrando numerosos centros CIBER, destacando:
"Estudio prospectivo y multicéntrico sobre la epidemiología y características "ómicas" de la EII..." (FIS16/01296). / "Suspensión del tratamiento anti-TNF en pacientes con EII: Ensayo clínico multicéntrico..." (FIS15/00560). / "Predicción de respuesta a corto y largo plazo al tratamiento con fármacos anti-TNF..."
Estudio Predicrohn (FIS12/02557). / "Seguridad a largo plazo del tratamiento anti-TNF en los niños..." (coordinando 30 centros europeos). / "Estudio epidemiológico de la incidencia de EII en España"

(coordinando 200 centros).

- Investigación traslacional. Desde el laboratorio de este grupo actualmente se dirigen proyectos relacionados con:

Respuesta inmune / Mecanismos de producción de anticuerpos frente al tratamiento anti-TNF y su relación con la respuesta terapéutica. / Caracterización de subpoblaciones de células dendríticas y macrófagos intestinales así como sus precursores sanguíneos. / Identificación de los mecanismos que median el reclutamiento intestinal de poblaciones circulantes de células dendríticas y monocitos. / Identificación de péptidos producidos por la microbiota intestinal con capacidad inmunomoduladora sobre la mucosa intestinal. / Nuevos Biomarcadores basados en /Perfil migracional de poblaciones inmunes circulantes. / Presencia de anticuerpos específicos frente a proteínas bacterianas. / Dianas terapéuticas / Identificación de mecanismos alterados en el fenotipo y función de células dendríticas y macrófagos intestinales.

Publicaciones científicas más relevantes

- FALLONE C.A., CHIBA N., VAN ZANTEN S.V., FISCHBACH L., GISBERT J.P., HUNT R.H. ET AL. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69.e14.
- NYSSSEN O.P., MCNICHOLL A.G., MEGRAUD F., SAVARINO V., ODERDA G., FALLONE C.A. ET AL. Sequential versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(6).
- GISBERT J.P., MARIN A.C., CHAPARRO M.. The risk of relapse after Anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(5):632-647.
- FERNANDEZ-BANARES F., CASANOVA M.J., ARGUEDAS Y., BELTRAN B., BUSQUETS D., FERNANDEZ J.M. ET AL. Current concepts on microscopic colitis: Evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016;43(3):400-426.
- FEAGAN B.G., SANDBORN W.J., GASINK C., JACOBSTEIN D., LANG Y., FRIEDMAN J.R. ET AL. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20):1946-1960.

A destacar

En 2016, a iniciativa de este grupo, se firmó el convenio con la Plataforma de Investigación Colaborativa AEG-REDCap (dirigida desde grupo), por el que se establece una línea estratégica en el CIBEREHD. Esta plataforma incluye ya más de 50 proyectos de investigación y 1.000 investigadores.

El grupo ha consolidado su liderazgo en investigación clínica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y en la infección por *H. pylori*, coordinando varios estudios multicéntricos e internacionales integrando otros grupos CIBER.

En el área de *H. pylori*, se ha coordinado y participado en varias conferencias de consenso (canadiense/europea/española). El Registro Europeo de Helicobacter ha superado los 20.000 pacientes incluidos y se ha realizado la monitorización y análisis de sus datos.

En EII, el grupo ha coordinado y participado en numerosos ensayos clínicos en distintas fases y en estudios observacionales. Se han obtenido fondos públicos en convocatorias competitivas. Se han iniciado estudios encaminados a conocer la epidemiología de la EII, y generado una colección de muestras biológicas para investigar los mecanismos involucrados en la aparición de la enfermedad. Además, se han coordinado estudios dirigidos a optimizar el tratamiento biológico, así como a identificar cuando puede suspenderse. Esta investigación se realiza en el marco de la Línea estratégica de investigación en EII del CIBEREHD. Finalmente, el grupo ha participado en diversas guías clínicas internacionales sobre EII.

En el trabajo de laboratorio, hemos desarrollado varias colaboraciones con diversos centros nacionales e internacionales. Se ha obtenido financiación de diversas Asociaciones/Sociedades científicas. Se ha incorporado a 2 nuevos técnicos de laboratorio y a un investigador Postdoctoral, permitiéndonos profundizar en el estudio de las subpoblaciones de células dendríticas y macrófagos intestinales, así como en los mecanismos que median su reclutamiento hacia la mucosa desde sus precursores sanguíneos; además de identificar nuevos péptidos inmunomoduladores secretados por la microbiota intestinal.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Romero Gómez, Manuel

📍 Fund. Pública Andaluza para la
Gestión de la Investigación en
Salud de Sevilla
Hospital Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot, S/N
41013 Sevilla

☎ (+34) 95 592 30 77

✉ mromerogomez@us.es

🌐 [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P3



INTEGRANTES

Contratados: Gallego Durán, Rocío | Gil Gómez, Antonio

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

Principales líneas de investigación

- El grupo de investigación del Hospital de Valme centra su actividad investigadora en dos líneas principales: Hepatitis C y la enfermedad por depósito de grasa no alcohólica (NAFLD). El desarrollo de hepatocarcinoma a partir de estas enfermedades representa también en la actualidad un área prioritaria de investigación para el grupo. Por otro lado, se llevan a cabo estudios que pertenecen a otras áreas dentro de las enfermedades hepáticas y digestivas (complicaciones de la cirrosis – encefalopatía hepática-, infección por *Helicobacter pylori*, y enfermedad inflamatoria intestinal).
- En la línea de la Hepatitis C nos centramos en proyectos cuyo objetivo es la identificación de elementos (genes y/o proteínas) que pudieran representar nuevas dianas terapéuticas. Para ello seguimos dos aproximaciones complementarias: una basada en un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS), y la otra en el estudio de las interacciones moleculares entre proteínas virales con la vía de señalización dependiente de insulina.

Publicaciones científicas más relevantes

- Ratzu V., Harrison S.A., Francque S., Bedossa P., Leher P., Serfaty L. et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147-1159e5.
- Eslam M., Mangia A., Berg T., Chan H.L.Y., Irving W.L., Dore G.J. et al. Diverse impacts of the rs58542926 E167K variant in TM6SF2 on viral and metabolic liver disease phenotypes. *Hepatology*. 2016;64(1):34-46.
- Vilar-Gomez E, Yasells-Garcia A, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B et al. Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2016.
- Medina-Caliz I., Robles-Diaz M., Garcia-Munoz B., Stephens C., Ortega-Alonso A., Garcia-Cortes M. et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*. 2016.
- Vilar-Gomez E., Adams L.A. Pioglitazone: An addition to our toolbox for patients with diabetes and nonalcoholic steatohepatitis? *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(5):373-374.

A destacar

El proyecto titulado “Transición esteatohepatitis no alcohólica-hepatocarcinoma: biomarcadores y dianas terapéuticas” ha sido financiado por el Instituto Carlos III (PI16-01842), y el proyecto “Uso de terapia epigenética avanzada para el tratamiento de la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica” por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PC-0148-2016-0148). Se ha concedido el premio de la Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten al proyecto “Estudio epigenético de la enfermedad celíaca. Nuevos métodos de diagnóstico y de seguimiento de la dieta sin gluten”.

En el área de hepatitis virales, estudiamos las diferentes etapas que componen el ciclo viral y su abordaje con el uso de la quercetina. Colaboramos en el International Liver disease genetics consortium, identificando diversos factores genéticos asociados a la progresión de la enfermedad, y la identificación de un nuevo algoritmo para estratificar el estadio de fibrosis. Desarrollamos un estudio del riesgo vascular en la hepatitis C (HepCar), cuyos resultados preliminares han sido presentados en congresos.

Respecto al NAFLD, se ha desarrollado un modelo predictivo de reversión, se han validado biomarcadores de imagen (DEMILI®) y se ha evaluado el uso de agonistas de PPAR-alfa y gamma como posible tratamiento para la resolución del NASH. A nivel epigenético hemos identificado varios marcadores (miRNA) que están siendo validados.

En el contexto del cáncer hepático, se ha identificado el lncRNA-H19 cuya role en esta patología está siendo estudiado. A nivel proteómico se ha detectado un metabolito que puede predecir la aparición de hepatocarcinoma a 4 años.

En la encefalopatía hepática mínima, se ha llevado a cabo un estudio genético para predecir su aparición. Se ha asociado la frecuencia crítica de parpadeo con la progresión de la enfermedad y con el riesgo de caídas; y se ha identificado un marcador predictivo del grado de encefalopatía (sobrecarga oral de glutamina).



INVESTIGADOR PRINCIPAL
**Salmerón Escobar,
Francisco Javier**

📍 Fundación para la
Investigación Biosanitaria en
Andalucía Oriental (FIBAO)
Hospital Clínico San Cecilio
Dr. Azpitarte, 4-4ª Planta.
Edificio Licinio de la Fuente
18012 Granada

☎ (+34) 958 02 31 64

✉ fsalmero@ugr.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P3



INTEGRANTES

Contratados: Quiles Pérez, Rosa

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

Principales líneas de investigación

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

Publicaciones científicas más relevantes

- MUNOZ-GAMEZ J.A., LOPEZ VIOTA J., BARRIENTOS A., CARAZO A., SANJUAN-NUNEZ L., QUILES-PEREZ R. ET AL. Synergistic cytotoxicity of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor ABT-888 and temozolomide in dual-drug targeted magnetic nanoparticles. *Liver International*. 2016;35(4):1430-1441.
- ALONSO S., RIVEIRO-BARCIELA M., FERNANDEZ I., RINCON D., REAL Y., LLERENA S. ET AL. Effectiveness and safety of sofosbuvir-based regimens plus an NS5A inhibitor for patients with HCV genotype 3 infection and cirrhosis. Results of a multicenter real-life cohort. *Journal of Viral Hepatitis*. 2016.
- OCETE-HITA E., SALMERON-FERNANDEZ M.J., URRUTIA-MALDONADO E., DE RUEDA P.M., SALMERON-RUIZ M., MARTINEZ-PADILLA M.C. ET AL. Analysis of Immunogenetic Factors in Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in the Paediatric Population. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016.
- MUNOZ-GAMEZ J.A., SALMERON J., RUIZ-EXTREMERA A. Hepatitis C during pregnancy, vertical transmission and new treatment possibilities. *Medicina Clinica*. 2016.
- BLANCO-REINA E., MEDINA-CLAROS A.F., VEGA-JIMENEZ M.A., OCANA-RIOLA R., MARQUEZ-ROMERO E.I., RUIZ-EXTREMERA A. Drug utilization pattern in children and off-label use of medicines in a pediatric intensive care unit. *Medicina Intensiva*. 2016;40(1):1-8.

A destacar

A lo largo del año 2016 el grupo ha mantenido de forma activa los proyectos clínicos y experimentales relacionados con nuestra principal línea de investigación, “Hepatitis virales en niños y adultos”:

- Proyecto Intrasalud PI10/00717 titulado “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.”
- PI13/01925: 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.
- GLD15-00307: Validation study of biomarkers associated both with increased risk of mother-to-child HCV transmission and with increased risk of persistent HCV infection in children vertically transmitted.

Además, se han iniciado otros dos proyectos, uno autonómico (PI0515/2014, Junta de Andalucía) y otro nacional (PI15/01361, FIS) relacionados con la línea de investigación “Relación de las Poblaciones de Pre-Adipocitos y el Infiltrado Inmunológico del Tejido Adiposo Con la Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico en Obesos Mórbidos”.

Entre las líneas de investigación colaborativas destaca la plataforma para la recogida de datos de pacientes con hepatitis B crónica (CIBERHEP), Registro Nacional de Hepatitis C (Hepa-C) y Registro Nacional de Carcinoma Hepatocelular (Registro HCC).



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Sánchez de Medina López
Huertas, Fermín**

📍 Universidad de Granada
Facultad de Farmacia
Campus de Cartuja s/n
18071 Granada

☎ (+34) 95 824 17 47

✉ fsanchez@ugr.es

🌐 Web de grupo

PROGRAMAS
P2



INTEGRANTES

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

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

Principales líneas de investigación

- Nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente el uso de productos naturales.
- Efecto de los corticoides sobre la función de barrera intestinal.
- Alteraciones fisiopatológicas en la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente cambios en la expresión de la fosfatasa alcalina y trastornos del transporte hidroelectrolítico.
- Estrategia de intervención en obesidad y síndrome metabólico mediante el uso de productos naturales: influencia de la microbiota intestinal.
- Alteraciones de la barrera intestinal en pancreatitis aguda.
- Biosimilares.

Publicaciones científicas más relevantes

- MARTIN M., RODRIGUEZ-NOGALES A., GARCES V., GALVEZ N., GUTIERREZ L., GALVEZ J. ET AL. Magnetic study on biodistribution and biodegradation of oral magnetic nanostructures in the rat gastrointestinal tract. *Nanoscale*. 2016;8(32):15041-15047.
- OCON B., ARANDA C.J., GAMEZ-BELMONTE R., SUAREZ M.D., ZARZUELO A., MARTINEZ-AUGUSTIN O. ET AL. The glucocorticoid budesonide has protective and deleterious effects in experimental colitis in mice. *Biochemical Pharmacology*. 2016.
- ALGIERI F., RODRIGUEZ-NOGALES A., GARRIDO-MESA J., CAMUESCO D., VEZZA T., GARRIDO-MESA N. ET AL. Intestinal anti-inflammatory activity of calcium pyruvate in the TNBS model of rat colitis: Comparison with ethyl pyruvate. *Biochemical Pharmacology*. 2016.
- CARRASCO-BENSO M.P., RIVERO-GUTIERREZ B., LOPEZ-MINGUEZ J., ANZOLA A., DIEZ-NOGUERA A., MADRID J.A. ET AL. Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. *FASEB Journal*. 2016;30(9):3117-3123.
- HIDALGO-CANTABRANA C., ALGIERI F., RODRIGUEZ-NOGALES A., VEZZA T., MARTINEZ-CAMBLOR P., MARGOLLES A. ET AL. Effect of aropy Exopolysaccharide-producing *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* strain orally administered on dss-induced colitis mice model. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7(JUN).

A destacar

La actividad investigadora del grupo se ha traducido en 18 artículos, algunos de ellos fruto del establecimiento de colaboraciones tanto con otros grupos de investigación nacionales e internacionales. Es destacable que la mayoría de las publicaciones están encuadradas en el primer cuartil, incluyendo 7 en el primer decil.

Entre los logros más destacables del grupo en 2016 se encuentran los siguientes. Hemos establecido la importancia de la microbiota en la respuesta inflamatoria intestinal, en su doble vertiente de fuente de estimulación inmunológica y de regulación de la dinámica epitelial. Se han explorado los efectos nocivos de los corticoides en la colitis experimental y se ha generado un modelo de ratón con delección genética condicional del receptor epitelial de glucocorticoides. Se ha caracterizado la distribución y degradación de nanopartículas magnéticas en el intestino murino. Hemos establecido la eficacia antiinflamatoria intestinal del bisfosfonato pamidronato en modelos experimentales, así como del piruvato cálcico. Asimismo, se han realizado nuevos estudios centrados en los efectos antiinflamatorios de productos naturales, incluyendo prebióticos y probióticos, así como extractos naturales.

Nuestra actividad investigadora se ha financiado con diversos proyectos de investigación, de naturaleza tanto pública (MINECO, Junta de Andalucía) como privada. Durante 2016 el grupo ha obtenido 2 nuevos proyectos del plan nacional y regional.



INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Sangro Gómez-Acebo,
Bruno Carlos**

- Clínica Universidad de Navarra
C/ Pio XII, 36
31008 Pamplona
- (+34) 948 25 54 00 ext 4764
- hepatologia@unav.es
- [Web de grupo](#)

PROGRAMAS
P4



INTEGRANTES

Contratados: Álvarez Sola, Gloria | Barbero López, Roberto | D'avola, Delia | Santa María Monasterio, Eva | Uriarte Díaz Varela, Iker

Adscritos: Ávila Zaragoza, Matías Antonio | Berasain Lasarte, Carmen | Civeira Murillo, María Pilar | Concepción González, Axel Rolando | Corrales Izquierdo, Fernando José | Fontanellas Romas, Antonio | García Fernández De Barrena, Maite | García González, Javier Nicolás | Herrero Santos, José Ignacio | Iñarrairaegui Bastarrica, Mercedes | López Martínez, María | Quiroga Vila, Jorge | Rodríguez Ortigosa, Carlos Manuel | Sáez de Blas, Elena | Sarvide Plano, Sarai

Principales líneas de investigación

- Estudio de los mecanismos celulares y moleculares de la respuesta hepática frente a la lesión aguda y crónica, y de la hepatocarcinogénesis.
- Diseño de estrategias hepatoprotectoras frente a situaciones de daño/fallo hepático agudo e identificación de dianas terapéuticas para frenar la progresión de la enfermedad hepática crónica y su transformación maligna.
- Desarrollo de terapias hepatoprotectoras incluyendo el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF1) y la terapia celular con progenitores endoteliales.
- Caracterización de los efectos de las modificaciones aminotermiales de las proteínas y sus implicaciones en el desarrollo del hepatocarcinoma y regeneración hepática y desarrollo de inhibidores de dichos enzimas como nuevas moléculas antitumorales.
- Desarrollo clínico de nuevos fármacos con dianas terapéuticas específicas.

- Inmunoterapia mediante inhibidores de puntos de control inmunológicos (checkpoint inhibitors) y mediante vacunas peptídicas universales y personalizadas.
- Mejora de los procedimientos y materiales de terapia intraarterial de los tumores hepáticos: radioembolización y quimioembolización.
- Perfeccionamiento de los procedimientos y resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer hepático incluyendo el trasplante hepático y la cirugía de resección en pacientes con y sin cirrosis.

Publicaciones científicas más relevantes

- D'AVOLA D., LOPEZ-FRANCO E., SANGRO B., PANEDA A., GROSSIOS N., GIL-FARINA I. ET AL. Phase I open label liver-directed gene therapy clinical trial for acute intermittent porphyria. *Journal of Hepatology*. 2016.
- DE LA TORRE M.A., BUADES-MATEU J., DE LA ROSA P.A., LUE A., BUSTAMANTE F.J., SERRANO M.T. ET AL. A comparison of survival in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein invasion treated by radioembolization or sorafenib. *Liver International*. 2016.
- URTASUN R., ELIZALDE M., AZKONA M., LATASA M.U., GARCIA-IRIGOYEN O., URIARTE I. ET AL. Splicing regulator SLU7 preserves survival of hepatocellular carcinoma cells and other solid tumors via oncogenic miR-17-92 cluster expression. *Oncogene*. 2016;35(36):4719-4729.
- FORNER A., REIG M., VARELA M., BURREL M., FELIU J., BRICENO J. ET AL. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Medicina Clínica*. 2016.
- BIGAUD E., CORRALES F.J.. Methylthioadenosine (MTA) regulates liver cells proteome and methylproteome: Implications in liver biology and disease. *Molecular and Cellular Proteomics*. 2016;15(5):1498-1510.

A destacar

La actividad investigadora del grupo se ha mantenido intensa. Se ha obtenido financiación competitiva de organismos nacionales y la Comisión Europea, y se han fortalecido las colaboraciones con grupos extranjeros y nacionales, dentro y fuera del CIBEREHD. Seguimos trabajando en mecanismos de carcinogénesis, dilucidando el papel de moléculas como SLU7 o YAP1 y su regulación epigenética, se ha abierto una línea de estudio del papel de los lncRNA, y se ha comenzado a trabajar en una herramienta de predicción de respuesta al tratamiento del hepatocarcinoma con moléculas dirigidas. A partir de la acción estratégica concedida, se avanza en estudios colaborativos de clasificación molecular del colangiocarcinoma e identificación de dianas terapéuticas. En inmunología e inmunoterapia del hepatocarcinoma se colabora en la identificación del posible mecanismo inmunológico de inducción de recidiva tras tratamiento con antivirales de acción directa en pacientes con hepatocarcinoma, se van a comunicar los resultados finales de los ensayos clínicos con inhibidores de checkpoints, comienza el reclutamiento de un ensayo para tratamiento con una vacuna multipeptídica y se han organizado ensayos precoces de combinaciones de estas moléculas con otros agentes, buscando sinergias terapéuticas. Sigue activa la colaboración con ingenieros para el desarrollo de sistemas de dinámica de fluidos computacional para mejora de los tratamientos intraarteriales. Se ha comunicado el resultado del primer ensayo clínico de tratamiento de la porfiria aguda intermitente y se está avanzando en el desarrollo de un sistema mejorado de transferencia génica, que se pretende llevar a la experimentación clínica en breve. Se participa en estudios colaborativos que pretenden mejorar los resultados del trasplante hepático, especialmente en pacientes con cáncer hepático Finalmente, se ha colaborado a escribir la actualización de la Guía Española de Tratamiento del hepatocarcinoma, que formará parte del portafolio de las Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud.

Grupos Vinculados

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

Llorenç Caballería Rovira

Universitat Autònoma de Barcelona

Carmelo García Monzón

Servicio Madrileño de Salud, Madrid

Alfredo Minguela Puras

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

**Programa de Investigación de Fisiopatología Gastrointestinal:
Enfermedad Inflamatoria y Trastornos de la Motilidad**

Ana Belén Beltrán Niclós

Fundación para la Investigación del Hospital la Fe, Valencia

María Esteve Comas

Fundación privada Institut de Recerca Biomèdica, Barcelona

**Programa de Investigación de Epidemiología, Prevención y Tratamiento
de la Infección por Virus de la Hepatitis**

Jose Luis Calleja

Universidad de Alcalá, Madrid

Programa de Investigación de Oncología Hepática y Digestiva

Francisco Javier Padillo Ruiz

Fund. Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla



ciberehd

Centro de Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Hepáticas y Digestivas



Unión Europea

Fondo Europeo
de Desarrollo Regional
"Una manera de hacer Europa"

ciber

Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)
Instituto de Salud Carlos III
C/ Monforte de Lemos 3-5. Pabellón 11
28029 Madrid
www.ciberisciii.es | www.ciberehd.org