

memoria
anual
2018

IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	4
DESCRIPCIÓN Y ESTRUCTURA DEL IBiS.....	6
Entidades consorciadas.....	7
Organización	7
Personal del IBiS.....	9
INVESTIGADORES DEL IBiS	10
PROGRAMAS Y GRUPOS DE INVESTIGACIÓN.....	14
1. Programa de enfermedades infecciosas y del sistema inmunitario	18
Enfermedades infecciosas.....	19
Infección por el VIH y farmacocinética de antivirales	23
Tuberculosis.....	29
Resistencia microbiana e infecciones complejas.....	32
Resistencias bacterianas y antimicrobianos.....	41
Enfermedades infecciosas e inmunodeficiencias.....	47
Estudio de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Virgen de Valme.....	50
Estudios neonatales.....	53
Inmunología e infecciosos.....	54
Epidemiología y salud pública.....	56
Enfermedades alérgicas.....	57
2. Programa de neurociencias	59
Envejecimiento neuronal	60
Fisiología molecular de la sinapsis	62
Fisiopatología de células madre neurales	66
Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.....	68
Mecanismos de mantenimiento neuronal.....	70
Neurobiología celular y biofísica	72
Disfunción sináptica y enfermedad	75
Terapia celular y fisiología molecular	77
Trastornos del movimiento	79
Bioinformática y biología computacional.....	83
Neurovascular.....	84
Homeostasis redox	89
Fisiopatología asociada a las acuoporinas.....	91



Neurocríticos.....	93	Patología músculo esquelética e innovación biotecnológica	185
Psicosis y neurodesarrollo.....	97	Realidad virtual aplicada a la planificación quirúrgica	186
Neurociencias e innovación	98	Estudio de la discapacidad y rehabilitación.....	188
Alzheimer y otros trastornos cognitivos.....	100	Dieta, nutrición y prevención de enfermedades en Atención Primaria (Grupo Al-Andalus)	190
Neurociencia aplicada.....	101	Investigación e innovación en informática e ingeniería biomédicas y economía de la salud.....	194
Laboratorio de traducción local sináptica.....	105		
Patología ocular severa y patología de alta prevalencia con compromiso ocular	107	5. Programa de enfermedades hepáticas, digestivas e inflamatorias.....	199
3. Programa de oncohematología y genética.....	110	Neuroinmunoendocrinología molecular	200
Biología molecular del cáncer	111	Cirugía oncológica. Terapia celular y trasplante de órganos	203
Genética clínica y medicina genómica.....	115	Inmunología	208
Genética humana y reproducción	117	Investigación clínica y traslacional en enfermedades hepáticas y digestivas - SeLiver Group	212
Terapia celular y nuevas dianas terapéuticas en onco-hematología	120	Métodos diagnósticos, tratamientos y nuevas dianas metabólicas en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD/NASH).....	218
Señalización y muerte celular en cáncer.....	125		
Patología molecular de los sarcomas y otros tumores	128	Unidad de gestión clínica de aparato digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla...	219
Expresión génica.....	131	Enfermedades del hígado	220
Terapias avanzadas y biomarcadores en oncología	133		
Síntesis y función de los ribosomas.....	138	SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN.....	222
		Servicio de bioinformática y biología computacional.....	223
Biología de los procesos hematológicos (BIOHEM).....	140	Servicio de citometría de flujo y separación celular	225
Cirugía avanzada en urología. Terapias en patología urológica.....	142	Servicio de cultivo de tejidos, células y otros microorganismos patógenos.....	227
Radiobiología. Predictores biológicos y funcionales de respuesta tumoral y tejidos sanos	145	Servicio de esterilización y limpieza.....	230
Laboratorio de investigación en neuropéptidos.....	147	Servicio de genómica y secuenciación	231
Investigación traslacional en imagen molecular	148	Servicio de grandes aparatos	234
Dermatología	149	Servicio de histología	236
Oncología de cabeza y cuello.....	151	Servicio de imagen diagnóstica	239
Tráfico de membranas	152	Laboratorio de usos múltiples (LUM).....	241
Técnicas radioterápicas especiales y guiadas por imagen.....	154	Servicio de microscopía óptica y confocal.....	244
Unidad de gestión clínica de oncología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.....	156	Servicio de producción y experimentación animal (Spea).....	247
Patología oncoginecológica y mamaria.....	157	Servicio de proteómica	251
		Servicio de radioactividad	253
4. Programa de patología cardiovascular y respiratoria/otras patologías sistémicas	158	PROGRAMAS DE FORMACIÓN Y DOCENCIA.....	254
Enfermedades endocrinas	159	Máster	255
Fisiopatología cardiovascular	162	Seminarios Científicos impartidos en 2018	258
Fisiopatología vascular	166	Actividades de los programas científicos	260
Enfermedades respiratorias.....	168	Foro de investigadores	264
Epidemiología clínica y riesgo vascular	175		
		RESUMEN CIENTÍFICO Y ECONÓMICO	268
Coloproctología.....	179	RESUMEN CIENTÍFICO SEGÚN PERSPECTIVA DE GÉNERO	272
Envejecimiento, pacientes pluripatológicos y con enfermedades avanzadas	182		

PRESENTACIÓN

Un año más la edición de la memoria del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) me ofrece la oportunidad de escribir esta introducción, resumir el estado actual de nuestro centro y comentar sobre los logros alcanzados en el año 2018.

Durante este periodo el IBiS ha continuado su desarrollo dentro del campus del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) a la vez que ha fortalecido sus relaciones con otras instituciones sanitarias de Sevilla, especialmente con el Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM), centro en el que ya existe un pequeño, pero sólido, núcleo IBiS que esperamos siga creciendo en el futuro. El análisis de las actividades desarrolladas y los indicadores muestran que el IBiS continúa con su progresión ascendente en cuanto a la producción científica y a la captación de recursos externos. Este hecho contribuye a la estabilización del centro y a situarlo entre los institutos de biomedicina más punteros del país. Como siempre, es necesario insistir que la consecución de estas metas es posible gracias al esfuerzo de todos: investigadores, técnicos, gestores y personal de mantenimiento, así como al apoyo de las instituciones consorciadas.

Durante el año 2018 el IBiS ha consolidado una nueva área de investigación, complementaria a las cuatro ya existentes, denominada “Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflamatorias”. Este programa completa el mapa de investigación traslacional en patologías prevalentes con 10 líneas de investigación que incluyen 20 proyectos colaborativos entre los 5 grupos del área consolidados.

De forma global, se ha incrementado el número de publicaciones y el impacto acumulado de las mismas. Además, se han mantenido, e incluso mejorado, los índices de calidad, con varios trabajos IBiS aparecidos en las revistas de mayor prestigio. Algunas publicaciones, como ocurrió con la que reporta el descubrimiento de los “scutoids”, han teni-

do un impacto mediático muy visible en prensa y TV internacional. En paralelo a la actividad científica hemos conseguido un nivel importante de captación de recursos externos. En relación con este capítulo me parece relevante destacar la capacidad que siguen mostrando nuestros investigadores para liderar proyectos europeos, como FAIR4Health o SELNET, altamente competitivos y financiados con varios millones de euros.

Por otra parte, las instalaciones y servicios comunes del IBiS continúan con una progresión excelente, ofreciendo un servicio de la máxima calidad y generando un alto volumen de facturación.

Junto a la labor científica continúan desarrollándose las actividades formativas de posgrado, materializadas en nuestro Máster en Investigación Biomédica y la presentación de más de 20 tesis doctorales dirigidas por investigadores IBiS. Durante 2018 se han impartido, en el centro, más de 80 seminarios que comprenden el ciclo de seminarios quincenales y los seminarios semanales de cada una de las cinco áreas/programas. Creo importante insistir en que los seminarios son una de las fuentes de riqueza intelectual más importante del IBiS que debe ser aprovechada al máximo por los investigadores del centro. Por ello, animo, una vez más, a todos a asistir y participar en esta actividad.

A finales de noviembre de 2018 se llevó a cabo la XV edición del Foro de Investigadores bajo el lema “Campus de la Salud HUVR-HUVVM/IBiS. ¿Quimera o realidad?”. El objetivo fue, siguiendo lo discutido en la edición anterior del Foro, insistir en el estrechamiento de las relaciones entre la investigación del IBiS y la práctica asistencial del HUVR o HUVVM. La XV edición contó con una de las asistencias más numerosas hasta la fecha y junto a las actividades típicas del Foro (mesas redonda, presentación de trabajos de áreas, publicaciones con mayor impacto, etc) se hizo una sesión de posters en el patio del Hospital General del HUVR

que fue muy concurrida por investigadores con distintos perfiles (básicos, clínicos, traslacionales, etc) y que transcurrió en un ambiente de discusión e interacción científica muy gratificante.

El Foro 2018 mostró el gran potencial de nuestro campus biomédico que hemos de cuidar y desarrollar en beneficio de la calidad de la asistencia, la investigación y la docencia que se lleva a cabo en el mismo. Como hemos indicado en repetidas ocasiones, para cumplir con este precepto es necesario potenciar una estrategia de captación de excelentes investigadores y líderes clínicos interesados en tener protagonismo en el avance del conocimiento científico.

Durante el mes de diciembre se celebró la IV Escuela de Biomedicina (UIMP-IBiS) centrada en el tema "Mechanisms linking aging and vascular disease" que contó con la participación de científicos españoles y extranjeros de primer nivel. Como en otras ediciones la escuela proporcionó un ambiente ideal para discutir sobre los mecanismos que causan enfermedades vasculares durante el envejecimiento y, como los logros en este campo de investigación pueden conducir al diseño de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas para prevenir las enfermedades vasculares y promover el envejecimiento saludable.

A lo largo del año, el IBiS ha acogido numerosas actividades de diseminación y divulgación del conocimiento así como las relacionadas con la interacción con la sociedad. Varios miembros del IBiS han recibido premios y distinciones honoríficas por su labor profesional y han colaborado en conferencias y actos en diferentes instituciones, apareciendo en muchas ocasiones en noticias de prensa, radio y TV. Junto a ello, hemos continuado con las visitas organizadas de alumnos de bachillerato y de grados universitarios. Como evento a resaltar está la visita en el mes de febrero del profesor Erwin Neher del Instituto Max-Planck de Göttingen (Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1991) con quien varios miembros del IBiS mantienen relaciones científicas y de amistad desde hace muchos años.

El año 2018 ha supuesto el afianzamiento de la estabilidad presupuestaria iniciada en 2017 y de la implicación de las instituciones consorciadas en el mantenimiento del IBiS. Igualmente, se ha conseguido la dotación de nuevas plazas universitarias y del CSIC, que permitirán procurar estabilidad profesional a los investigadores más relevantes del centro. Como ya es costumbre al finalizar esta introducción, creo adecuado recordar que el reto más importante que afronta el Instituto para los años venideros es el crecimiento en capital humano y en calidad científica, distribuidas de forma adecuada entre las diferentes áreas/programas de investigación y servicios. Hay que insistir en la necesidad de que la "mentalidad investigadora" impregne las actividades del campus HUVR/HUMV/IBiS.

Un año más, animo a los investigadores del IBiS a que continúen con su trabajo en aras del desarrollo personal y de la mejora continua a nivel científico, asistencial y docente de nuestro campus académico.

José López Barneo

Director



DESCRIPCIÓN Y ESTRUCTURA DEL IBiS

IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

El Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS, fue creado el 24 de Marzo de 2006 en virtud de un convenio firmado por la Consejería de Salud y la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía, el Servicio Andaluz de Salud, la Universidad de Sevilla y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Una vez finalizado el plazo del convenio de creación, con fecha 6 de marzo de 2014, las mismas instituciones han firmado un convenio que garantiza el desarrollo del IBiS, bajo un modelo de centro mixto y cooperativo entre las entidades firmantes.

En el convenio de desarrollo del IBiS, se destaca como aspecto clave y estratégico la ubicación en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, en adelante HUVR, ya que se postula como objetivo prioritario de ambos el desarrollo de la investigación biomédica traslacional. Se partía del principio de que para su desarrollo armónico, parte de la investigación biomédica del Estado Español debe llevarse a cabo en íntimo contacto y colaboración con el sistema de asistencia sanitaria y docencia a profesionales postgraduados. De esta forma en el 2016 se incorpora a la estructura del IBiS el Hospital Universitario Virgen Macarena, siempre para garantizar la traslación efectiva de los resultados de investigación en términos de beneficios para la salud de los ciudadanos, tanto de manera directa, mejora en la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades, como indirecta, facilitando la cooperación con las empresas farmacéuticas y biotecnológicas.

Otro elemento conceptual clave, definido a lo largo de los últimos años, ha sido el de la gestión de la investigación, que se considera debe ser técnicamente excelente pero además ligada a la institución hospitalaria. Por ello, la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI), que se encarga de la gestión de la investigación biomédica de los hospitales y distritos de Sevilla, ha sido seleccionada como la entidad gestora del IBiS.

MISIÓN DEL IBiS

Contribuir a potenciar la investigación biomédica en España, constituyéndose como un espacio de alto nivel de la investigación en el sur de Europa.

VISIÓN DEL IBiS

El IBiS se concibe como un espacio de investigación biomédica multidisciplinar, dentro del complejo que alberga al Hospital Universitario Virgen del Rocío, centro

IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA



de un alto nivel asistencial, docente e investigador, con el objetivo de llevar a cabo investigación competitiva de nivel internacional sobre las causas de las patologías más prevalentes en la población y el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para las mismas.

El IBiS se basa en la investigación fundamental al nivel molecular o celular con el objetivo de la transferencia inmediata de los conocimientos a la realidad clínica, potenciando al mismo tiempo la investigación de calidad clínica y epidemiológica.

OBJETIVOS

- Desarrollar una investigación de excelencia, tanto básica como clínica y de salud pública, con afán de una mejora continua de los estándares de calidad que permita la incorporación al IBiS de capital humano del suficiente nivel como para asegurar su subsistencia.
- Promover la colaboración institucional en la investigación biomédica, con el objetivo de conseguir mejores resultados y con más altas cotas de eficiencia.
- Incorporar la transferencia de resultados como parte inseparable del sistema de gestión del conocimiento, generado a través de la investigación, con el objetivo de que consiga tener un impacto positivo en la Salud de la ciudadanía.

En base a lo indicado anteriormente, son también objetivos esenciales del IBiS el contribuir al desarrollo socio-económico de nuestra Comunidad y al conocimiento biomédico internacional. Estamos comprometidos con que el IBiS sea un motor de progreso y confiamos en que, aunque lo ya conseguido sea destacable, lo mejor está todavía por venir.

ENTIDADES CONSORCIADAS

- CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS
- CONSEJERÍA DE ECONOMÍA, CONOCIMIENTO, EMPRESAS Y UNIVERSIDAD
- SERVICIO ANDALUZ DE SALUD
- UNIVERSIDAD DE SEVILLA
- CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

ORGANIZACIÓN

La estructura organizativa del Instituto de Biomedicina de Sevilla viene recogida en la cláusula quinta del “Convenio de colaboración entre la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa, la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, el Servicio Andaluz de Salud, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad de Sevilla para el desarrollo del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)” de 6 de Marzo de 2014, así como en el propio Reglamento de Régimen Interior.

El IBiS cuenta con los siguientes órganos de gobierno y dirección coherentes con el Real Decreto 339/2004, de 27 de febrero, sobre acreditación de institutos de investigación sanitaria:

- **Colegiados:** Consejo Rector, Consejo Científico, Consejo Asesor Externo y Claustro.
- **Unipersonales:** Director, Vicedirector y Gerente.

CONSEJO RECTOR

Presidente

D. Miguel Ángel Castro Arroyo

Rector Magnífico
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Vicepresidente

D. Manuel Torralbo Rodríguez

Secretario General de Universidades, Investigación y Tecnología
CONSEJERÍA DE ECONOMÍA Y CONOCIMIENTO

Vocales

Dña. Marina Álvarez Benito

Consejera de Salud de la Junta de Andalucía
CONSEJERÍA DE SALUD

Dña. Susana Alemany de la Peña

Coordinadora de Área científico-técnico de Biología y Biomedicina
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)



Dña. Francisca Antón Molina

Consejera de Salud de la Junta de Andalucía
CONSEJERÍA DE SALUD

D. Manuel García León

Director General de Investigación y Transferencia del Conocimiento
CONSEJERÍA DE ECONOMÍA Y CONOCIMIENTO

D. José López Barneo

Director del IBiS

D. Julián Martínez Fernández

Vicerrector de Investigación
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Dña. M^a Nieves Romero Rodríguez

Directora Gerente Hospital Universitario Virgen del Rocío

D. Víctor Ramón Velasco Rodríguez

Vicepresidente de Organización y Relaciones Institucionales
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)

Secretario

D. José Cañón Campos

Gerente del IBiS

CONSEJO CIENTÍFICO

El Consejo Científico es el órgano que auxilia al Director en el desarrollo de sus funciones y está formado por:

- Director del IBiS, quien ostenta la Presidencia
- Vicedirector del IBiS
- Gerente del IBiS, quien actúa de Secretario
- Investigadores Responsables - IRs
- Un representante del Equipo de Dirección del Hospital Universitario Virgen del Rocío nombrado por su Director Gerente
- Un representante del personal técnico elegido por las personas integrantes de dicho colectivo
- Un representante del personal de gestión elegido por las personas de dicho colectivo

CONSEJO ASESOR EXTERNO

- **D. Jesús Ávila de Grado.** Profesor de Investigación del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM). Madrid.
- **D. Elías Campo Guerri.** Catedrático de la Universidad de Barcelona. Director de Investigación del Hospital Clínico de Barcelona / IDIBAPS.
- **D^a. Amparo Cano García.** Catedrática de la Universidad Autónoma de Madrid. IIB. Alberto Sols.
- **D. Manuel Doblaré Castellano.** Catedrático de la Universidad de Zaragoza. Instituto Universitario de Investigación en Ingeniería de Aragón.
- **D. Francisco Fernández Avilés.** Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid. Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital Gregorio Marañón.
- **D^a M^a Isabel Illa Sendra.** Catedrática de Neurología de la Universidad Autónoma de Barcelona. Directora de Unidad del Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona.
- **D. Andrés M. Lozano.** Director del Departamento de Neurocirugía - Toronto Western Hospital / Universidad de Toronto.
- **D. José María Miró Moreno.** Consultor Senior de Enfermedades Infecciosas Profesor Titular de Universidad - Hospital Clínico de Barcelona.

CLAUSTRO

El Claustro es el foro de deliberación de los asuntos científicos, técnicos y de gestión del IBiS, y está constituido por la totalidad del personal investigador, técnico y de gestión. El claustro se reunió el 29 de noviembre de 2018.

EQUIPO DIRECTIVO

- Director: **D. José López Barneo**
Catedrático de la Universidad de Sevilla / Coordinador General de Investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- Gerente: **D. José Cañón Campos**
Gerente del Instituto de Biomedicina de Sevilla - IBiS / Gerente de la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla - FISEVI.





ENTIDAD DE GESTIÓN

Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla - FISEVI.

PERSONAL DEL IBiS

A 31 de diciembre de 2018.

PERSONAL INVESTIGADOR	TOTAL
Investigadores responsables IBiS	35
Investigadores responsables emergentes IBiS	2
Co-investigadores responsables IBiS	19
Investigadores adscritos coordinadores grupos	35
Total personal investigador tiempo completo	260
Total personal investigador tiempo parcial	448
Total personal técnico	134
DIRECTIVO	
Director	1
Gerente	1
Total	2
GESTIÓN	
Secretaria de dirección*	1
Secretaria de gerencia	1
Habilitado-pagador CSIC	1
Gestores de proyectos*	3
Técnico evaluación de resultados	1
Ingeniero Industrial	1
Técnico informático	1
Técnico transferencia tecnología	1
Conserje	1
Total	10

SERVICIOS APOYO A LA INVESTIGACIÓN		
Servicio de producción y experimentación animal	Directora	1
	Veterinario	1
	Técnicos	8
Microscopía óptica y confocal	Técnico	1
Esterilización y limpieza	Técnicos	3
Grandes aparatos*	Técnico	1
Citometría de flujo y separación celular	Técnico	1
Cultivo de tejidos*	Técnicos	2
Genómica y secuenciación	Técnico	1
Histología	Técnico	1
Laboratorio de usos múltiples	Técnico	1
Proteómica	Técnico	1
Bioinformática	Técnico	1
Diagnóstico por imagen	Técnico	1
Radioactividad*	Técnico	1
Total		23
TOTAL PERSONAL DEL IBiS*		968

* Algunas de estas personas tienen dedicación en varios servicios del IBiS.



INVESTIGADORES DEL IBiS

INVESTIGADORES RESPONSABLES (IR)

Es Investigador responsable (IR) del IBiS el profesional perteneciente al Hospital Universitario Virgen del Rocío, Hospital Universitario Virgen Macarena, el profesor de la Universidad de Sevilla (con o sin plaza vinculada) y el personal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, que lidere un grupo de investigación, y desarrolle toda su actividad científica experimental en las instalaciones del IBiS.

- **Enrique de Álava Casado.** Director-Jefe de Servicio de la Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica Intercentros. Hospital Universitario Virgen del Rocío y Área Sanitaria de Osuna. Coordinador de la Plataforma de Sevilla del Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Profesor titular de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla.
- **Guillermo Antiñolo Gil.** Director de la Unidad de Gestión Clínica de Genética, Medicina Fetal y Reproducción en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesor Titular de Ginecología. Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla.
- **Javier Aznar Martín.** Catedrático de Microbiología y Jefe de Servicio de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla/Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Salud Borrego López.** Jefa de Sección del Laboratorio de Genética y Reproducción. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Matilde Bustos de Abajo.** Científica Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).
- **Enrique J. Calderón Sandubete.** Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna y Profesor Asociado de Medicina. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla.
- **Amancio Carnero Moya.** Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).
- **Sebastián Chávez de Diego.** Catedrático de Genética de la Universidad de Sevilla.
- **José Miguel Cisneros Herreros.** Director de la Unidad de Gestión Clínica Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva - Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Jesús de la Cruz Díaz.** Catedrático de Genética de la Universidad de Sevilla.
- **Miriam Echevarría Irusta.** Catedrática de Fisiología Médica y Biofísica e Investigadora Asociada. Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla.



- **Rafael Fernández Chacón.** Catedrático de Fisiología. Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla.
- **M^a Francisca González Escribano.** Facultativa Especialista de Área de Inmunología - Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Juan Miguel Guerrero Montávez.** Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular y Jefe de Servicio de Bioquímica Clínica. Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla/Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Miguel Ángel Japón Rodríguez.** Facultativo Especialista de Área de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **José López Barneo.** Catedrático de Fisiología Médica y Biofísica y Jefe de Servicio (Coordinador General de Investigación). Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla/Hospital Universitario Virgen del Rocío. Director del Instituto de Biomedicina de Sevilla - IBiS.
- **Luis Fernando López Cortés.** Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna y Profesor Asociado de Medicina. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.
- **Javier Martín Broto.** Adjunto del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **María A. Martínez.** Científica Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).
- **Pablo Mir Rivera.** Facultativo Especialista de Área de Neurología y Profesor Asociado de Medicina. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla.
- **Antonio Miranda Vizuete.** Doctor en Biología. Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas – CSIC.
- **Joan Montaner Villalonga.** Director del Programa de Ictus IBiS/ Hospital Universitario Virgen del Rocío. Jefe de Servicio de Neurología y Jefe de la Unidad de Gestión Clínica de Neurología y Neurofisiología de los hospitales Virgen del Rocío-Macarena.
- **Antonio Ordóñez Fernández.** Catedrático de Cirugía. Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.
- **Remedios Otero Candelera.** Facultativa Especialista de Área de Neumología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesora Asociada – Universidad de Sevilla.
- **Jerónimo Pachón Díaz.** Catedrático de Medicina. Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.

- **Francisco Javier Padillo Ruiz.** Jefe de Servicio de Cirugía General y Digestivo y Catedrático de Cirugía. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.
- **Ricardo Pardal Redondo.** Profesor Titular de Fisiología Médica y Biofísica. Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.
- **Alberto Pascual Bravo.** Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).
- **Álvaro Pascual Hernández.** Director de la UGC de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva - Hospital Universitario Virgen Macarena. Catedrático vinculado de la Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.
- **José Antonio Pérez Simón.** Director de la UGC de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesor Titular de la Facultad de Medicina – Universidad de Sevilla.
- **Ana María Rojas Mendoza.** Científica Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).
- **Manuel Romero Gómez.** Director de la UGC de Aparato Digestivo de Hospital Universitario Virgen del Rocío. Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.
- **Juan José Toledo Aral.** Catedrático de Fisiología Médica y Biofísica e Investigador Asociado. Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla/Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Juan Ureña López.** Catedrático de Fisiología Médica y Biofísica e Investigador Asociado. Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla/Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **José Luis Venero Recio.** Catedrático de Bioquímica, Bromatología y Toxicología. Facultad de Farmacia - Universidad de Sevilla.
- **Javier Vitorica Ferrández.** Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia - Universidad de Sevilla.

CO-INVESTIGADORES RESPONSABLES (Co-IR)

El Co-investigador responsable (Co-IR) del IBiS tendrá que reunir las mismas características que están determinadas para un Investigador responsable. En los grupos de investigación podrá existir más de un Co-IR.

- **M^a Isabel Aguilera García.** Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora del Programa Nicolás Monardes del Sistema Andaluz de Salud vinculado a la UGC de Inmunología.



- **David Cano González.** Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
- **Antonio Carrillo Vico.** Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina – Universidad de Sevilla.
- **Antonio Castellano Orozco.** Catedrático de Fisiología Médica y Biofísica e Investigador Asociado. Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.
- **Elisa Cordero Matía.** Facultativa Especialista de Área de Enfermedades Infecciosas - Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesora Asociada – Universidad de Sevilla.
- **Luis María Escudero Cuadrado.** Investigador Ramón y Cajal de la Universidad de Sevilla. Investigador Principal en el Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología - Universidad de Sevilla.
- **Pilar Gómez Garre.** Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora del Programa Nicolás Monardes del Sistema Andaluz de Salud vinculado a la UGC de Neurología.
- **F. Manuel Gómez.** Profesor Titular de Fisiología Médica y Biofísica. Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.
- **Manuel Enrique Jiménez Mejías.** Facultativo Especialista de Área de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva - Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **José Luis López-Campos Bodineau.** Facultativo Especialista de Área de Neumología y Profesor Asociado. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla.
- **Francisco Javier Medrano Ortega.** Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna y Profesor Asociado de Medicina. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.
- **Jordi Muntané Relat.** Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador del Programa Nicolás Monardes del Sistema Andaluz de Salud vinculado a la UGC de Cirugía General.
- **Yolanda Pacheco López.** Doctora en Farmacia. Investigadora del Programa Nicolás Monardes del Sistema Andaluz de Salud. Adscrita a la UGC de Inmunología.
- **Jesús Rodríguez Baño.** Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas de la UGC de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Profesor Titular de la Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.

- **Ezequiel Ruiz-Mateos Carmona.** Doctor en Bioquímica. Investigador del Programa Nicolás Monardes del Sistema Andaluz de Salud, vinculado a la UGC de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Carmen Sáez Torres.** Doctora en Medicina. Investigadora del Programa Nicolás Monardes del Sistema Andaluz de Salud. Adscrita a la UGC de Anatomía Patológica.
- **Tarik Smani Hajami.** Profesor Titular en el Departamento de Fisiología Médica y Biofísica de la Universidad de Sevilla.
- **Pablo Stiefel García-Junco.** Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna y Profesor Asociado de Medicina. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.

INVESTIGADORES ADSCRITOS (IA)

Es Investigador adscrito (IA) el profesional perteneciente a las unidades asistenciales del Hospital Universitario Virgen del Rocío, o de otros hospitales o centros asociados a la Universidad de Sevilla que habiéndolo solicitado, a través de la dirección del IBiS, sean nombrados como tales por el Consejo Rector.

Los Investigadores adscritos podrán utilizar todas las instalaciones comunes e infraestructuras que se encuentren en el IBiS.

- **Máximo Bernabeu Wittel.** Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna. Jefe de Estudios de Formación Especializada. Profesor Asociado. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla.
- **Isabel Borrego Dorado.** Doctora en Medicina. Directora de la Unidad de Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear – Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Manuel Caro Magdaleno.** Facultativo Especialista de Área de la UGC Intercentro de Oftalmología – Hospital Universitario Virgen Macarena.
- **Juan Ramón Castillo Ferrando.** Director de Unidad de Gestión Clínica de Farmacología Clínica - Hospital Universitario Virgen del Rocío. Catedrático de Farmacología - Universidad de Sevilla.
- **Manuel Conde Herrera.** Jefe de Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública - Universidad de Sevilla.
- **Luis de la Cruz Merino.** Coordinador de Oncología Médica – Hospital Universitario Virgen Macarena. Profesor Asociado – Universidad de Sevilla.





- **Carmen Echevarría Ruiz de Vargas.** Directora de la UGC de Medicina Física y Rehabilitación - Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesora Asociada al departamento de Radiología y Medicina Física - Universidad de Sevilla.
- **Ildefonso Espigado Tocino.** Jefe de Sección de Hematología Clínica - Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.
- **Francisco Esteban Ortega.** Director de la UGC de Otorrinolaringología - Hospital Universitario Virgen del Rocío. Catedrático Vinculado - Universidad de Sevilla.
- **Emilio Franco Macías.** Doctor en Medicina. Facultativo Especialista de Área de neurología - Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **M^a Victoria Gil Navarro.** Facultativa Especialista del Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Miguel Ángel Giráldez Sánchez.** Facultativo Especialista de Área en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Jesús Gómez Mateos.** Director de la Unidad Clínica de Gestión de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Virgen de Valme. Profesor Asociado - Universidad de Sevilla.
- **M^a Dolores Jiménez Hernández.** Jefa de Servicio de Neurología y Neurofisiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesora Titular - Universidad de Sevilla.
- **José Lapetra Peralta.** Médico Especialista en Medicina de Familia. Centro de Salud San Pablo. Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla.
- **Antonio Leal Plaza.** Doctor en Ciencias Físicas. Profesor Titular del Departamento de Fisiología de la Universidad de Sevilla.
- **Francisco Javier Márquez Rivas.** Jefe de Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Virgen del Rocío y Virgen Macarena de Sevilla. Investigador Asociado - Universidad de Sevilla.
- **M^a Ángeles Martínez Maestre.** Dra. en Medicina y Cirugía. Directora de la UGC de Ginecología y Patología Mamaria. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesora Asociada de Obstetricia y Ginecología - Universidad de Sevilla.
- **Rafael Antonio Medina López.** Director Unidad Clínica Urología-Nefrología del Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **M^a Luz Montesinos Gutiérrez.** Doctora en Biología. Profesora Titular de Fisiología. Universidad de Sevilla.
- **Manuel Muñiz Guinea.** Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor Titular del Departamento de Biología Celular de la Universidad de Sevilla.

- **Miguel Muñoz Sáez.** Doctor en Medicina y Cirugía. Facultativo Especialista de Área de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Ángeles Muñoz Sánchez.** Jefa de Servicio de Urgencias del Hospital de Rehabilitación y Traumatología - Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesora Asociada - Universidad de Sevilla.
- **Olaf Neth.** Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas, Reumatología e Inmunodeficiencias, Hospital Infantil. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **M^a José Ortiz Gordillo.** Jefa de Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Carlos Luis Parra Calderón.** Jefe de Servicio del Grupo de Innovación Tecnológica del Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Juan Manuel Pascasio Acevedo.** Facultativo Especialista de Área del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesor Asociado de Medicina - Universidad de Sevilla.
- **Antonio Pavón Delgado.** Facultativo Especialista de Área de la UGC de Neonatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Fernando de la Portilla de Juan.** Jefe de Sección de Coloproctología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesor Asociado de Cirugía - Universidad de Sevilla.
- **Joaquín Ángel Quiralte Enríquez.** Director de la Unidad de Gestión Clínica de Alergología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Manuel Rodríguez Téllez.** Facultativo Especialista de Área de la UGC del Aparato Digestivo - Hospital Universitario Virgen Macarena.
- **Miguel Ruiz Veguilla.** Facultativo Especialista de Área de Psiquiatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- **Julián Sánchez Conejo-Mir.** Director-Jefe de Servicio de la Unidad de Gestión Clínica de Dermatología. Catedrático de Dermatología - Universidad de Sevilla.



PROGRAMAS Y GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

El IBiS se centra básicamente en cinco grandes **programas de investigación**:

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y DEL SISTEMA INMUNITARIO

Coordinador: Álvaro Pascual Hernández



NEUROCIENCIAS

Coordinador: Juan José Toledo Aral



ONCOHEMATOLOGÍA Y GENÉTICA

Coordinador: José Antonio Pérez Simón



PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR Y RESPIRATORIA/OTRAS PATOLOGÍAS SISTÉMICAS

Coordinador: Antonio Ordóñez Fernández



ENFERMEDADES HEPÁTICAS, DIGESTIVAS E INFLAMATORIAS

Coordinador: Manuel Romero Gómez





GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

Cada programa de investigación incluye a su vez varios grupos dirigidos por un Investigador responsable (IR) o un Coordinador de grupo adscrito (IA).

1. PROGRAMA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y DEL SISTEMA INMUNITARIO

Grupos de investigación del IBiS:

- 1. Enfermedades infecciosas**
IR: Jerónimo Pachón Díaz
Co-IR: Elisa Cordero Matía
 - 2. Infección por el VIH y farmacocinética de antivirales**
IR: Luis Fernando López Cortés
Co-IR: Ezequiel Ruíz Mateos
 - 3. Tuberculosis**
IR: Javier Aznar Martín.
 - 4. Resistencia microbiana e infecciones complejas**
IR: Álvaro Pascual Hernández (Coordinador del Programa)
Co-IR: Jesús Rodríguez Baño
 - 5. Resistencias bacterianas y antimicrobianos.**
IR: José Miguel Cisneros Herreros
Co-IR: Manuel Enrique Jiménez Mejías
-
- 6. Enfermedades infecciosas e inmunodeficiencias**
IA: Olaf Neth
 - 7. Estudio de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Virgen de Valme**
IA: Jesús Gómez Mateos
 - 8. Grupos de estudios neonatales**
IA: Antonio Pavón Delgado
 - 9. Inmunología e infecciosos**
IA: M^a Victoria Gil Navarro
 - 10. Epidemiología y salud pública**
IA: Manuel Conde Herrera
 - 11. Enfermedades alérgicas**
IA: Joaquín Quiralte Enríquez

2. PROGRAMA DE NEUROCIENCIAS

Grupos de investigación del IBiS:

- 1. Envejecimiento neuronal**
IR: José Luis Venero Recio
 - 2. Fisiología molecular de la sinapsis**
IR: Rafael Fernández Chacón
 - 3. Fisiopatología de células madre neurales**
IR: Ricardo Pardal Redondo
 - 4. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer**
IR: Francisco Javier Vitorica Ferrández
 - 5. Mecanismos de mantenimiento neuronal**
IR: Alberto Pascual Bravo
Co-IR: Luis M. Escudero Cuadrado
 - 6. Neurobiología celular y biofísica**
IR: José López Barneo
 - 7. Disfunción sináptica y enfermedad**
IR: María A. Martínez
Co-IR: F. Manuel Gómez
 - 8. Terapia celular y fisiología molecular**
IR: Juan José Toledo Aral (Coordinador del Programa)
 - 9. Trastornos del movimiento**
IR: Pablo Mir Rivera
Co-IR: Pilar Gómez Garre
 - 10. Bioinformática y biología computacional**
IR: Ana M^a Rojas Mendoza
 - 11. Neurovascular**
IR: Joan Montaner Villalonga
 - 12. Homeostasis redox**
IR: Antonio Miranda Vizuete
 - 13. Fisiopatología asociada a las acuoporinas**
IR: Miriam Echevarría Irusta
-
- 14. Neurocríticos**
IA: Francisco Murillo Cabezas
 - 15. Psicosis y neurodesarrollo**
IA: Miguel Ruiz Veguilla



**16. Neurociencias e innovación**IA: M^a Dolores Jiménez Hernández**17. Alzheimer y otros trastornos cognitivos**

IA: Emilio Franco Macías

18. Neurociencia aplicada

IA: Francisco Javier Márquez Rivas

19. Laboratorio de traducción local sináptica

IA: María Luz Montesinos Gutiérrez

20. Patología ocular severa y patología de alta prevalencia con compromiso ocular

IA: Manuel Caro Magdaleno

3. PROGRAMA DE ONCOHEMATOLOGÍA Y GENÉTICA

Grupos de investigación del IBiS:

1. Biología molecular del cáncer

IR: Amancio Carnero Moya

2. Genética clínica y medicina genómica

IR: Salud Borrego López

3. Genética humana y reproducción

IR: Guillermo Antiñolo Gil

4. Terapia celular y nuevas dianas terapéuticas en onco-hematología

IR: José Antonio Pérez Simón (Coordinador del Programa)

5. Señalización y muerte celular en cáncer

IR: Miguel Ángel Japón Rodríguez

Co-IR: Carmen Sáez Torres

6. Patología molecular de los sarcomas y otros tumores

IR: Enrique de Álava Casado.

7. Expresión génica

IR: Sebastián Chávez de Diego

8. Terapias avanzadas y biomarcadores en oncología

IR: Javier Martín Broto

9. Síntesis y función de los ribosomas

IR: Jesús de la Cruz Díaz

10. Biología de los procesos hematológicos (BioHem)

IA: Ildfonso Espigado Tocino

11. Cirugía avanzada en Urología. Terapias en patología urológica

IA: Rafael Antonio Medina López

12. Radiobiología. Predictores biológicos y funcionales de respuesta tumoral y tejidos sanosIA: M^a José Ortiz Gordillo**13. Laboratorio de investigación en neuropéptidos**

IA: Miguel Muñoz Sáez

14. Investigación traslacional en imagen molecular

IA: Isabel Borrego Dorado

15. Dermatología

IA: Julián Sánchez Conejo-Mir

16. Oncología de cabeza y cuello

IA: Francisco Esteban Ortega

17. Tráfico de membranas

IA: Manuel Muñiz Guinea

18. Técnicas radioterápicas especiales y guiadas por imagen

IA: Antonio Leal Plaza

19. Unidad de gestión clínica de oncología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla

IA: Luis de la Cruz Merino

20. Patología oncoginecológica y mamaria.IA: M^a Ángeles Martínez Maestre**4. PROGRAMA DE PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR Y RESPIRATORIA/OTRAS PATOLOGÍAS SISTÉMICAS**

Grupos de investigación del IBiS:

1. Enfermedades endocrinas

Co-IR: David Cano González

2. Fisiopatología cardiovascular

IR: Antonio Ordóñez Fernández (Coordinador del Programa)

Co-IR: Tarik Smani Hajami

3. Fisiopatología vascular

IR: Juan Ureña López

Co-IR: Antonio Castellano Orozco

4. Enfermedades respiratorias

IR: Remedios Otero Candelera

Co-IR: José Luis López-Campos Bodineau





5. Epidemiología clínica y riesgo vascular

IR: Enrique Calderón Sandubete

CO-IR: Pablo Stiefel García-Junco

CO-IR: Francisco Javier Medrano Ortega

6. Coloproctología

IA: Fernando de la Portilla de Juan

7. Envejecimiento, pacientes pluripatológicos y con enfermedades avanzadas sanos

IA: Máximo Bernabeu Wittel

8. Patología músculo esquelética e innovación biotecnológica

IA: Miguel Ángel Giráldez Sánchez

9. Realidad virtual aplicada a la planificación quirúrgica

10. Estudio de la discapacidad y rehabilitación

IA: Carmen Echevarría Ruiz de Vargas

11. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades en Atención Primaria (Grupo Al-Andalus)

IA: José Lapetra Peralta

12. Investigación e innovación en informática e ingeniería biomédicas y economía de la salud

IA: Carlos Luis Parra Calderón

5. Métodos diagnósticos, tratamientos y nuevas dianas metabólicas en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD/NASH)

IR: Matilde Bustos de Abajo

6. Unidad de gestión clínica de aparato digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena

IA: Manuel Rodríguez Téllez

7. Enfermedades del hígado

IA: Juan Manuel Pascasio Acevedo

5. PROGRAMA DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS, DIGESTIVAS E INFLAMATORIAS

Grupos de investigación del IBiS:

1. Neuroinmunoendocrinología molecular

IR: Juan Miguel Guerrero Montávez

Co-IR: Antonio Carrillo Vico

2. Cirugía oncológica. Terapia celular y trasplante de órganos

IR: Francisco Javier Padillo Ruiz

CO-IR: Jordi Muntané Relat

3. Inmunología

IR: María Francisca González Escribano

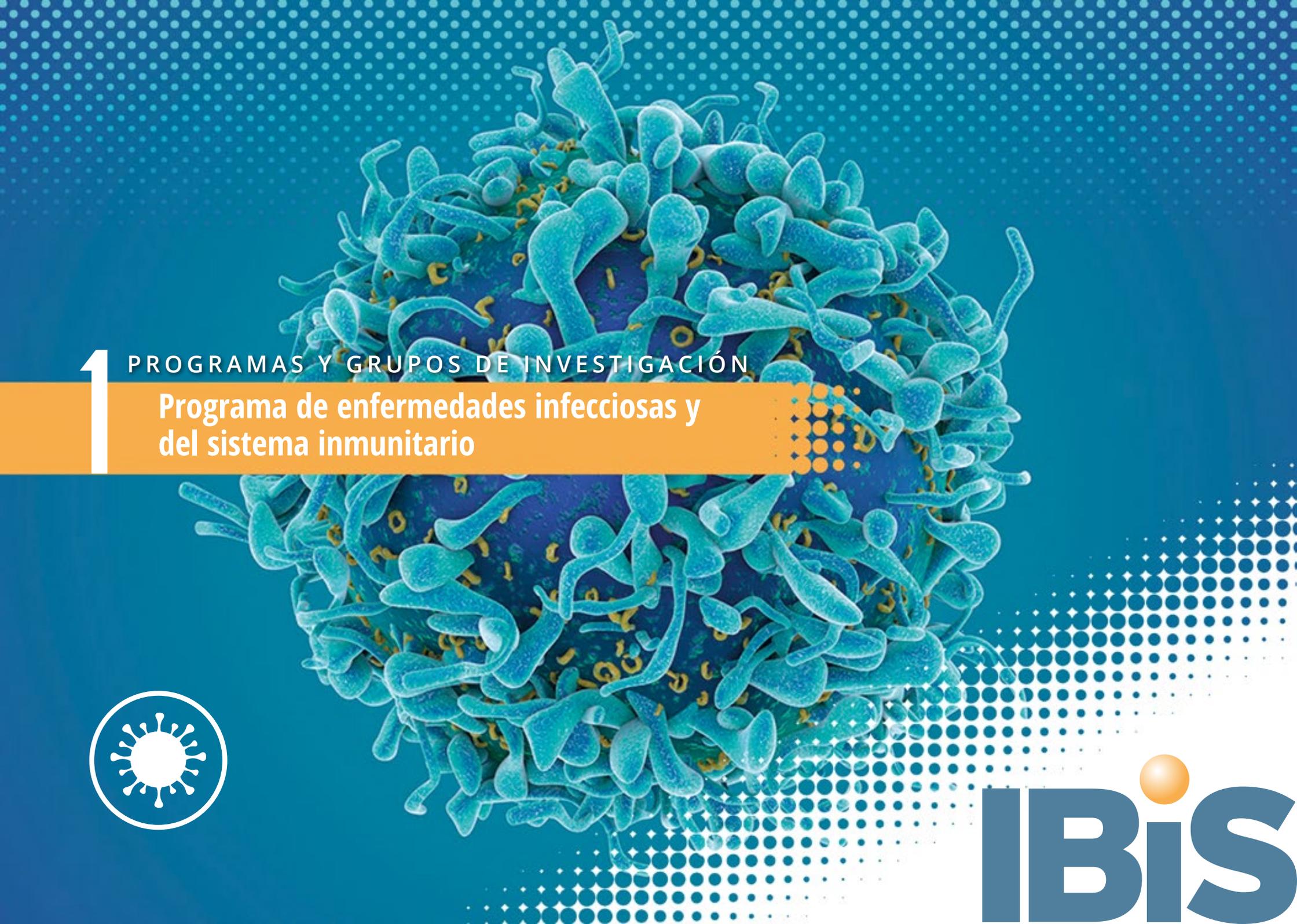
Co-IR: Isabel Aguilera García

Co-IR: Yolanda Pacheco López

4. Investigación clínica y traslacional en enfermedades hepáticas y digestivas - SeLiver Group

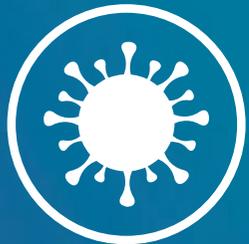
IR: Manuel Romero Gómez (Coordinador del Programa)





PROGRAMAS Y GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

Programa de enfermedades infecciosas y
del sistema inmunitario



IBiS



Investigador responsable

Jerónimo Pachón Díaz

Catedrático de Medicina. Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla.

Co-investigadora responsable

María Elisa Cordero Matía

Doctora en Medicina y Cirugía. FEA (HUVR).

Miembros del grupo

- **Aguilar Guisado, Manuela.** Dra. en Medicina y Cirugía. FEA/Intensificación.
- **Ayerbe Algaba, Rafael.** Ldo. en Biotecnología. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Carretero Ledesma, Marta.** Lda. en Biología. Técnico.
- **Fontseré Recuenco, Sara.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Gil Marqués, M^a Luisa.** Lda. en Biotecnología. FPU.
- **Jiménez Díaz, Lorena.** Lda. en Biotecnología. Técnico de Apoyo.
- **Marrugal Lorenzo, José Antonio.** Ldo. en Biología. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Martín Gandul, Cecilia.** Doctora en Biología molecular. Postdoctoral.
- **Miró Canturri, Andrea.** Lda. en Ciencias Biomédicas. Técnico.
- **Rigual Abolafio, M^a del Mar.** Lda. en Biología. Técnico.
- **Roca Oporto, Cristina.** Lda. en Medicina y Cirugía. Río Hortega.
- **Rodríguez Hernández, M^a Jesús.** Doctora en Medicina. FEA.
- **Rodríguez Villodres, Ángel.** Ldo. en Biología. BIR.
- **Romero Soria, Lidia. Lda. en Medicina.** Predoctoral cargo a proyecto.
- **Sánchez Céspedes, Javier.** Doctor en Biología. Investigador US.
- **Serna Gallego, Ana.** Dra. en Biología. Técnico.
- **Smani, Younes.** Doctor en Biología. Miguel Servet I.

RESUMEN

Las líneas de investigación del grupo son las siguientes:

1. Infecciones por bacterias multirresistentes: patogenia y virulencia, aproximaciones terapéuticas y preventivas no antimicrobianas.
2. Infecciones en pacientes onco-hematológicos y trasplantados.
3. Desarrollo de nuevos antimicrobianos.

Sub-líneas de investigación y responsables de las mismas:

- a) Resistencias Microbianas: patogénesis y virulencia: IP - Jerónimo Pachón.
- b) Resistencias Microbianas: aproximaciones no antimicrobianas: IP - Younes Smani.
- c) Resistencias Microbianas: desarrollo de vacunas y anticuerpos monoclonales: IP - Jerónimo Pachón.
- d) Infecciones en trasplantes: IP - Elisa Cordero Matía, Manuela Aguilar Guisado y María Jesús Rodríguez Hernández.
- e) Infecciones por adenovirus: IP - Javier Sánchez Céspedes.
- f) Trasplante de microbiota intestinal: IP - María Jesús Rodríguez Hernández.



PUBLICACIONES

Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, Martínez-Martínez L, Vidal E, Almenar L, Almirante B, Cantón R, Carratalá J, Castón JJ, Cercenado E, Cervera C, Cisneros JM, Crespo-Leiro MG, Cuervas-Mons V, Elizalde-Fernández J, Fariñas MC, Gavalda J, Goyanes MJ, Gutiérrez-Gutiérrez B, Hernández D, Len O, López-Andújar R, López-Medrano F, Martín-Dávila P, Montejo M, Moreno A, Oliver A, Pascual A, Pérez-Nadales E, Román-Broto A, San-Juan R, Serón D, Solé-Jover A, Valerio M, Muñoz P, Torre-Cisneros J, Spanish Society of Transplantation (SET), Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC), Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016). *Transplant Rev (Orlando)*. 2018 Jan;32(1):36-57.

FI: 2,364 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Escherichia coli causing meningitis in an adult: A case report and experimental characterization of its virulence. Ayerbe Algaba R, Álvarez-Marín R, Praena J, Smani Y. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Jul 6. pii: S0213-005X(18)30209-X.

FI: 1,707 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Synergistic Activity of Niclosamide in Combination With Colistin Against Colistin-Susceptible and Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. Ayerbe-Algaba R, Gil-Marqués ML, Jiménez-Mejías ME, Sánchez-Encinales V, Parra-Millán R, Pachón-Ibáñez ME, Pachón J, Smani Y. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Oct 3;8:348.

FI: 3,520 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Phenotypic changes associated with Colistin resistance due to Lipopolysaccharide loss in *Acinetobacter baumannii*. Carretero-Ledesma M, García-Quintanilla M, Martín-Peña R, Pulido MR, Pachón J, McConnell MJ. *Virulence*. 2018 Dec 31;9(1):930-942.

FI: 3,947 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

***In vitro* Activity of Pentamidine Alone and in Combination With Aminoglycosides, Tigecycline, Rifampicin, and Doripenem Against Clinical Strains of Carbapenemase-Producing and/or Colistin-Resistant Enterobacteriaceae.** Cebrero-Cangueiro T, Álvarez-Marín R, Labrador-Herrera G, Smani Y, Cordero-Matía E, Pachón J, Pachón-Ibáñez ME. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Oct 18;8:363.

FI: 3,520 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Relationship Between the Quorum Network (Sensing/Quenching) and Clinical Features of Pneumonia and Bacteraemia Caused by *A. baumannii*. Fernández-García L, Ambroa A, Blasco L, Bleriot I, López M, Álvarez-Marín R, Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Vila J, Rodríguez-Baño J, Garnacho-Montero J, Cisneros JM, Pascual A, Pachón J, Bou G, Smani Y, Tomás M. *Front Microbiol*. 2018 Dec 17;9:3105.

FI: 4,019 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. García-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratalà J, Castro C, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Fernández JM, Fortún J, Garnacho-Montero J, Gavalda J, Gudiol C, Guinea J, Gómez-López A, Muñoz P, Pemán J, Rovira M, Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Jun 27. pii: S0213-005X(18)30200-3.

FI: 1,707 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Peptidoglycan recycling contributes to intrinsic resistance to fosfomicin in *Acinetobacter baumannii*. Gil-Marqués ML, Moreno-Martínez P, Costas C, Pachón J, Blázquez J, McConnell MJ. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Nov 1;73(11):2960-2968.

FI: 5,217 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Effect of Hypoxia on the Pathogenesis of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* In Vitro and in Murine Experimental Models of Infection. Gil-Marqués ML, Pachón-Ibáñez ME, Pachón J, Smani Y. *Infect Immun*. 2018 Sep 21;86(10). pii: e00543-18.

FI: 3,256 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Administration of taurolidine-citrate lock solution for prevention of central venous catheter infection in adult neutropenic haematological patients: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial (TAURCAT). Gudiol C, Nicolae S, Royo-Cebrecos C, Aguilar-Guisado M, Montero I, Martín-Gandul C, Perayre M, Berbel D, Encuentra M, Arnan M, Cisneros-Herreros JM, Carratalà J. *Trials*. 2018 May 2;19(1):264.

FI: 2,067 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

A 5-Year Prospective Multicenter Evaluation of Influenza Infection in Transplant Recipients. Kumar D, Ferreira VH, Blumberg E, Silveira F, Cordero E, Pérez-Romero P, Aydiillo T, Danziger-Isakov L, Limaye AP, Carratala J, Muñoz P, Montejo M, López-Medrano F, Farinas MC, Gavalda J, Moreno A, Levi M, Fortún J, Torre-Cisneros J, Englund JA, Natori Y, Husain S, Reid G, Sharma TS, Humar A. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 15;67(9):1322-1329.

FI: 9,117 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

Multinational case-control study of risk factors for the development of late invasive pulmonary aspergillosis following kidney transplantation. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, van Delden C, Merino E, Pérez-Sáez MJ, Montero M, Coussement J, de Abreu Mazzolin M, Cervera C, Santos L, Sabé N, Scemla A, Cordero E, Cruzado-Vega L, Martín-Moreno PL, Len Ó, Rudas E, Ponce de León A, Arriola M, Lauzurica R, David MD, González-Rico C, Henríquez-Palop F, Fortún J, Nucci M, Manuel O, Paño-Pardo JR, Montejo M, Vena A, Sánchez-Sobrino B, Mazuecos A, Pascual J, Horcajada JP, Lecompte T, Moreno A, Carratalà J, Blanes M, Hernández D, Hernández-Méndez EA, Fariñas MC, Perelló-Carrascosa M, Muñoz P, Andrés A, Aguado JM, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI), Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC), Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Swiss Transplant Cohort Study (STCS). *Clin Microbiol Infect*. 2018 Feb;24(2):192-198.

FI: 5,394 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO





Inhibition of adenovirus infection by mifepristone. Marrugal-Lorenzo JA, Serna-Gallego A, González-González L, Buñuales M, Poutou J, Pachón J, González-Aparicio M, Hernández-Alcoceba R, Sánchez-Céspedes J. *Antiviral Res.* 2018 Nov;159:77-83.

FI: 4,307 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Kinetic of the CMV-specific T-cell immune response and CMV infection in CMV-seropositive kidney transplant recipients receiving rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy: A pilot study. Martín-Gandul C, Pérez-Romero P, Mena-Romo D, Molina-Ortega A, González-Roncero FM, Suñer M, Bernal G, Cordero E, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Transpl Infect Dis.* 2018 Jun;20(3):e12883.

FI: 1,869 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Impact of pretransplant CMV-specific T-cell immune response in the control of CMV infection after solid organ transplantation: a prospective cohort study. Molina-Ortega A, Martín-Gandul C, Mena-Romo JD, Rodríguez-Hernández MJ, Suñer M, Bernal C, Sánchez M, Sánchez-Céspedes J, Pérez Romero P, Cordero E. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Oct 5. pii: S1198-743X(18)30657-8.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Efficacy of Colistin and Its Combination With Rifampin in Vitro and in Experimental Models of Infection Caused by Carbapenemase-Producing Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae. Pachón-Ibáñez ME, Labrador-Herrera G, Cebrero-Cangueiro T, Díaz C, Smani Y, Del Palacio JP, Rodríguez-Baño J, Pascual A, Pachón J, Conejo MC. *Front Microbiol.* 2018 May 15;9:912.

FI: 4,019 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Analysis of spontaneous resolution of cytomegalovirus replication after transplantation in CMV-seropositive patients with pretransplant CD8+IFNG+ response. Páez-Vega A, Poyato A, Rodríguez-Benot A, Guirado L, Fortún J, Len O, Abdala E, Fariñas MC, Cordero E, de Gracia C, Hernández D, González R, Torre-Cisneros J, Cantisán S, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016), Spanish Renal Disease Network (REDinREN, RD16/0009). *Antiviral Res.* 2018 Jul;155:97-105.

FI: 4,307 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Intracellular Trafficking and Persistence of Acinetobacter baumannii Requires Transcription Factor EB. Parra-Millán R, Guerrero-Gómez D, Ayerbe-Algaba R, Pachón-Ibáñez ME, Miranda-Vizuet A, Pachón J, Smani Y. *mSphere.* 2018 Mar 28;3(2). pii: e00106-18.

FI: 3,575 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Synergistic activity of an OmpA inhibitor and colistin against colistin-resistant Acinetobacter baumannii: mechanistic analysis and in vivo efficacy. Parra-Millán R, Vila-Farrés X, Ayerbe-Algaba R, Varese M, Sánchez-Encinales V, Bayó N, Pachón-Ibáñez ME, Teixidó M, Vila J, Pachón J, Giralte E, Smani Y. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Dec 1;73(12):3405-3412.

FI: 5,217 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Immunization with lipopolysaccharide-free outer membrane complexes protects against Acinetobacter baumannii infection. Pulido MR, García-Quintanilla M, Pachón J, McConnell MJ. *Vaccine.* 2018 Jul 5;36(29):4153-4156.

FI: 3,285 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **MS I 2015 SMANI, YOUNES MS15/00132**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 202.500,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

- **OVEREXPRESSION OF OUTER MEMBRANE PROTEIN A (OMPA) AS A RISK FACTOR FOR MORTALITY IN BACTEREMIA BY ESCHERICHIA COLI AND KLEBSIELLA PNEUMONIAE**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, CP15-00132

Importe: 121.500,00 €

Duración del proyecto (meses): 42

- **EFICACIA TERAPÉUTICA DE MV5 Y SUS DERIVADOS COMO TERAPIA COMBINADA CON COLISTINA EN UN MODELO EXPERIMENTAL MURINO DE INFECCIÓN GRAVE POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 212.052,50 €

Duración del proyecto (meses): 40

- **EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA OXICLOZANIDA COMO TERAPIA COMBINADA CON COLISTINA IN VITRO Y EN MODELOS EXPERIMENTALES MURINOS DE INFECCIONES GRAVES**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 64.735,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **NUEVOS COMPUESTOS INNOVADORES DERIVADOS DE LA PIPERAZINA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES CAUSADAS POR VIRUS OPORTUNISTAS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 33.550,00 €

Duración del proyecto (meses): 24

- **FPU 2013 GIL MARQUES, M^a LUISA FPU13/04545**

Financiador: MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y FORMACIÓN PROFESIONAL

Importe: 78.192,56 €

Duración del proyecto (meses): 50



- **I-PFIS 2015 LABRADOR HERRERA, GEMA IFI15/00128**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 82.400,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **IMPACTO DE LA RESPUESTA INMUNITARIA EN LA INCIDENCIA DE NEUMONÍA VIRAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON GRIPE ESTACIONAL**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 60.450,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **CARACTERIZACIÓN E IMPACTO DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL ESPECÍFICA DE CMV EN EL CONTROL DE LA INFECCIÓN POR CMV EN EL RECEPTOR DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO DE BAJO RIESGO**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 178.051,50 €

Duración del proyecto (meses): 40

- **ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN POR ADENOVIRUS, SU CINÉTICA DE REPLICACIÓN, Y LA RESPUESTA INMUNE CELULAR: IMPACTO EN LA PROGRESIÓN CLÍNICA DE PACIENTES ADULTOS RECEPTORES DE TPH**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 116.160,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CON ELEVADA ESPECIFICIDAD PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LA ETIOLOGÍA VIRAL DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 76.835,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **EFEECTO DEL PH DE LA ORINA EN LA EFECTIVIDAD CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DEL TRATAMIENTO DE INFECCIONES URINARIAS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE RIÑÓN**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 83.490,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **PLAT ISCIII 2017 PACHON DÍAZ, JERÓNIMO PT17/0017/0012**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 983.600,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN DEL CATÉTER VENOSO CENTRAL EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS MEDIANTE EL SELLADO DEL CATÉTER CON TAUROLIDINA: ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO. PR232/12 - 2016/276.**

Financiador: Hospital de BELLVITGE / IDIBELL, Hospitalet de llobregat

Duración del proyecto (meses): 18 MESES

TESIS

- **HYPOXIA EFFECT ON GENETIC REGULATION AND VIRULENCE IN ACINETOBACTER BAUMANNII AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA, IN VITRO AND IN VIVO, AND ON INNATE IMMUNE RESPONSE IN INFECTIONS CAUSED BY BOTH PATHOGENS**

Doctorando: MARÍA LUISA GIL MARQUÉS

Fecha de lectura: 06/11/2018

Director: PACHÓN DÍAZ JERÓNIMO, PACHÓN IBÁÑEZ M^a EUGENIA, MCCONNELL MICHAEL

- **IMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL PRETRASPLANTE ESPECÍFICA DE CITOMEGALOVIRUS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO DE RIESGO INTERMEDIO DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS**

Doctorando: ALEJANDRO MOLINA ORTEGA

Fecha de lectura: 22/11/2018

Director: CORDERO MATÍA ELISA, PÉREZ ROMERO PILAR

PATENTES

- **PIPERAZINE DERIVATIVES AS ANTIVIRAL AGENTS WITH INCREASED THERAPEUTIC ACTIVITY**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Fecha Solicitud: 21/09/2018 – 23/08/2018

Número de Registro: EP17707003.4 - JP2018-562722



Investigador responsable

Luis Fernando López Cortés

Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna y Profesor Asociado de Medicina. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla.

Co-Investigador Responsable

Ezequiel Ruiz-Mateos Carmona

Investigador Estabilizado Programa Nicolás Monardes. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva.

Miembros del grupo

- **Domínguez Molina, Beatriz.** Lda. en Farmacia. FPU.
- **Espinosa Aguilera, Nuria.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Fernández Magdaleno, Tamara.** Técnico superior de Laboratorio. Técnico.
- **Gutiérrez Valencia, Alicia.** Doctora en Farmacia. Investigadora.
- **Herrera Hidalgo, Laura.** Lda en Farmacia. FIR.
- **Herrero Romero, Marta.** Lda en Farmacia. FEA.
- **Jiménez León, M^a Reyes.** Lda en Bioquímica. PFIS.
- **Llaves Flores, Silvia.** Dra. en Documentación. Técnico.
- **Milanés Guisado, Yusnelkys.** Lda. en Documentación. Técnico.
- **Neukam, Karin.** Dra. en Farmacia. Miguel Servet I.
- **De Pablo Bernal, Rebeca.** Dra. en Veterinaria. PIF.
- **Rafii-el-Idrissi Benhnia, Mohammed.** Doctor en Biología. Contratado doctor.
- **Rivas Jeremías, Inmaculada.** Lda. en Farmacia. Técnico.
- **Rubio Ponce, Sofía.** Dra. en Medicina. Monitora EECC.
- **Serna Gallego, Ana.** Dra. en Biología. Técnico.
- **Tarancón Díez, Laura.** Lda. en Bioquímica. PFIS.
- **Trujillo Rodríguez, María.** Lda. en Bioquímica. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Viciana Fernández, Pompeyo Eduardo.** Dr. en Medicina y Cirugía. Jefe de Sección (HUVR).

RESUMEN

- Línea de inmunopatogenia y mecanismos de control del VIH.

Se han realizado distintos estudios enfocados en la respuesta inmune de los pacientes VIH, concretamente, centrándonos en aquellos pacientes denominados discordantes, los cuales tienen una recuperación inmunológica tras el inicio del tratamiento antirretroviral inferior a la esperada. Por un lado, los estudios llevados a cabo se han enfocado en caracterizar e identificar los factores que se ven involucrados en esta respuesta inmune discordante, el cual sigue en marcha y se han introducido nuevas variables que podrían estar involucradas en este fenómeno, y por otro lado se ha llevado a cabo un estudio en el cual se le ha realizado una intervención terapéutica a estos pacientes con el fin de mejorar dicha respuesta, en el que los resultados a 48 semanas no han sido los esperados. Dichos proyectos se mencionan a continuación:

- Importancia de los diferentes factores implicados en la respuesta inmune discordante en pacientes con infección por el VIH (Código: UCE-VIH-2-2014).
- Eficacia del tratamiento con células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo en pacientes con infección por el VIH y respuesta inmunológica discordante. Resultados preliminares de un ensayo clínico fase I/II.



Dentro de la línea de la inmunopatogénia del VIH, en el 2018 se ha obtenido financiación para estudiar si las simplificaciones del tratamiento, además de tener una eficacia virológica similar a los tratamientos estándares, también tienen una similitud en las respuestas inmune, en la disminución de la activación inmunológica, inflamación y reservorio del VIH que tienen los pacientes con infección por el VIH.

- Evaluación de la recuperación inmunológica del mantenimiento de una terapia antirretroviral triple versus simplificación a biterapia en pacientes con infección por el VIH con viremia indetectable (PI18/01298).

También estamos realizando estudios acerca de los mecanismos inmunoviológicos implicados en el control espontáneo del VIH: "Controladores del VIH". Para ello, aparte de muestras de pacientes que atienden a nuestras consultas, también utilizamos muestras del Biobanco de la Red Española de Investigación del Sida (RIS), estas muestras pertenecen a pacientes de la cohorte ECRIS (Cohorte de pacientes controladores de la RIS) y que cuenta con más de 800 pacientes controladores, de los cuales un 60% tiene muestras en Biobanco. Desde nuestro grupo somos los coordinadores de esta cohorte a nivel nacional.

En el escenario de pérdida de control espontáneo de la carga viral, seguimos trabajando con un abordaje multidisciplinar y de trabajo en red en el entorno de la RIS que ha hecho posible el original diseño del estudio. Nos ha permitido conocer características tanto desde un punto de vista inflamatorio, metabólico, lipídico, virológico, y de la inmunidad adaptativa (respuesta celular T), causantes del control espontáneo persistente del VIH. Se han identificado características inmunológicas que preceden a la pérdida de control.

El conjunto de estos datos se ha traducido en la identificación de biomarcadores que predicen la pérdida de control espontáneo y que nos permiten predecir que controladores serían tributarios a tratamiento antirretroviral, así como aquellos que controlan el virus persistentemente ("controladores persistentes"). Estos biomarcadores han dado lugar al desarrollo de una patente. Adicionalmente, hemos descrito factores inmunológicos asociados a control espontáneo simultáneo del VIH y del virus de la hepatitis C (VHC), lo que hemos denominado fenotipo "supercontrolador", este fenotipo abre la puerta al diseño de estrategias inmunoterapéuticas frente a ambos virus.

Además, se identificaron dianas celulares candidatas a revertir los cambios fenotípicos que conducen a la pérdida de control e intentar aplicar a sujetos no controladores con objeto de conseguir una cura funcional de la infección. En este sentido hemos desarrollado un ensayo clínico prueba de concepto, mediante el uso

de Vedolizumab, anticuerpo contra una integrina que está disminuida en controladores persistentes y que ha demostrado prometedores resultados en el modelo de simio en relación a la curación funcional. Este ensayo clínico se titula, "Ensayo clínico fase II para evaluar la seguridad y eficacia de Vedolizumab combinado con tratamiento antirretroviral para conseguir la curación funcional en personas infectadas por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo". Este ensayo se realiza en colaboración con la Unidad de Ensayos Clínicos, Unidad de Farmacia y Unidad de Digestivo de nuestro hospital. Estamos terminando el periodo de reclutamiento de pacientes y estamos obteniendo los primeros resultados tras la interrupción del tratamiento antirretroviral e infusiones de Vedolizumab, los resultados son aún muy preliminares.

Adicionalmente, estamos ahondando en los mecanismos asociados con la inmunidad innata implicados en el fenómeno controlador, concretamente en el papel que juega las células plasmacitoides dendríticas (pDCs), realizando estudios funcionales tanto en pacientes con distintos fenotipos de progresión VIH como en donantes sanos. Además hemos comprobado como las pDCs están implicadas en el control del VHC y como esta respuesta se puede modular mediante distintos agonistas de receptores tipo Toll.

En un estudio colaborativo a nivel autonómico en el seno de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) hemos reclutado sujetos controladores de élite con objeto de analizar si pudieran existir, dentro de los pacientes que controlan el virus persistentemente, algunos individuos que hayan sido capaces de erradicar el virus, para ello estamos analizando muestras de sangre periférica, semen y tejidos.

Por último, en relación con los mecanismos inmunológicos implicados en la aparición de eventos no SIDA hemos identificado a los monocitos como una de las fuentes principales de mediadores inflamatorios en el paciente bajo cART supresor y hemos observado como la eliminación del VHC disminuye la activación monocitaria aunque no de forma total. Estos hallazgos abren la vía al diseño de terapias inmunomoduladoras o basadas en distintos regímenes antirretrovirales que favorezcan la menor activación del monocito con objeto de disminuir la prevalencia de ENOS a largo plazo. Este hecho cobra especial relevancia en eventos cardiovasculares donde hemos visto que los niveles de monocitos, expresión de CCR5 en CD8+ y un polimorfismo asociado a TLR-4 se asocia a eventos cardiovasculares en pacientes bajo cART supresor. Adicionalmente, hemos constatado en una gran cohorte la importancia del polimorfismo CCR5Δ32 en la mortalidad de los pacientes infectados por VIH bajo tratamiento antirretroviral.





- Línea de infección por el virus del Papiloma Humano (VPH) en pacientes infectados por VIH y otras coinfecciones víricas.

Se ha llevado a cabo un estudio sobre el análisis de la infección por virus del Papiloma Humano (VPH) en pacientes infectados por VIH. La incidencia del cáncer anal (CaA) en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con infección por el VIH esta progresivamente aumentando, alcanzando tasas superiores a 100 CaA por 100.000 personas/año, cuando en población general es de sólo 1,2 casos /100.000 personas año. El desencadenante es la infección persistente por, alguno o varios, de los 13 serotipos del virus del papiloma humano (VPH), llamados de "alto riesgo" de cáncer (VPH-ARI). El virus induce la transformación del epitelio de transición escamo-columnar a áreas displásicas, conocidas como lesiones escamosas intraepiteliales de bajo (low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL) o de alto grado (high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL). La mayoría de las LSIL regresarán espontáneamente, mientras que las HSIL representan las verdaderas lesiones precancerosas.

Existen controversias sobre cual son los métodos de despistaje de displasia anal que permitan identificar que personas presentan un mayor riesgo de desarrollar CaA. Aunque la anoscopia de alta resolución (AAR) en combinación con biopsia se considera el estándar de diagnóstico en la actualidad, su uso rutinario no es factible. Coordinado por la IR y por el colaborador Dr. Pompeyo Viciano, se ha implementado una cohorte prospectiva (Seville Cohort of People Living with HIV at Risk for Anal Cancer "SeVIHanal Cohort", clinicaltrials.gov: NCT03713229) de personas HSH infectados por el VIH que iniciaron un programa de despistaje de displasia anal, mediante la toma de citología anal en combinación con AAR/biopsia, anual y bianual según sus hallazgos.

Asimismo, se dispone de análisis de HPV- ARI. Actualmente, la cohorte cuenta con más de 3.000 intervenciones. El objetivo es desarrollar un algoritmo para el cribado de pacientes que permita reducir el número de determinaciones y tratamientos innecesarios, a la vez que optimizar el diagnóstico de CaA y ampliar el conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad.

Además, se han realizado estudios epidemiológicos, virológicos, inmunológicos y genéticos asociados a hepatitis virales, virus de la hepatitis A (VHA) y B (VHB) en pacientes infectados por el VIH. Los pacientes infectados por VIH presentan menores tasas de respuesta vacunal. Pretendemos analizar los predictores a la respuesta vacunal frente al VHA y VHB, así como analizar un potencial aumento en las tasas de respuesta tras nuevas pautas intensificadas especialmente frente al VHB. Adicionalmente, estamos analizando respuesta a vacuna frente al VHA en pacientes infectados por el VIH en la época de epidemia.

- Línea de farmacocinética de antivirales y antimicrobianos.

Nuestro grupo de investigación tiene una amplia trayectoria en estudios farmacocinéticos en el desarrollo, puesta a punto y validación de los métodos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplados a espectrómetro de masas (LC/MS-MS) para la detección y cuantificación de distintos fármacos. Durante este año hemos realizado un ensayo clínico para evaluar la estabilidad de dos antimicrobianos, ceftriaxona y ampicilina en pacientes domiciliarios:

- Ensayo clínico Fase II para evaluar la farmacocinética de una pauta antibiótica aplicable al tratamiento antibiótico intravenoso domiciliario de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis*. No Eudra TC: 2017-003127-29.

Finalmente, destacar que nuestro IR forma parte y continúa colaborando activamente en la Cohorte (CoRIS), la Red Española de Investigación en SIDA (RIS) y su Biobanco.

PUBLICACIONES

Consensus document on the diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases in adults, children and adolescents. AIDS Study Group (GESIDA), National Aids Plan null, STI Study group of the SEIMC (GEITS), Spanish Group for the Investigation of Sexual Transmission Diseases of the Spanish Academy of Dermatology and Venerology, Spanish Society for Pediatric Infectious (SEIP). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Nov;36(9):576-585.

FI: 1,707 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Impact of interferon-free regimens on the glomerular filtration rate during treatment of chronic hepatitis C in a real-life cohort. Álvarez-Ossorio MJ, Sarmiento E Castro R, Granados R, Macías J, Morano-Amado LE, Ríos MJ, Merino D, Álvarez EN, Collado A, Pérez-Pérez M, Téllez F, Martín JM, Méndez J, Pineda JA, Neukam K, HEPVIR-DAA, GEHEP-MONO, RIS-HEP07 and RIS-HEP13 Study Groups. *J Viral Hepat*. 2018 Jun;25(6):699-706.

FI: 4,237 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Role of APOBEC3H in the Viral Control of HIV Elite Controller Patients. Benito JM, Hillung J, Restrepo C, Cuevas JM, León A, Ruiz-Mateos E, Palacios-Muñoz R, Górgolas M, Sanjuán R, Rallón N. *International journal of medical sciences*;2018 Ene 1;15(2):95-100.

FI: 2,284 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Class-modeling analysis reveals T-cell homeostasis disturbances involved in loss of immune control in elite controllers. Benito JM, Ortiz MC, León A, Sarabia LA, Ligos JM, Montoya M, García M, Ruiz-Mateos E, Palacios R, Cabello A, Restrepo C, Rodríguez C, Del Romero J, Leal M, Muñoz-Fernández MA, Alcamí J, García F, Górgolas M, Rallón N, ECRIS integrated in the Spanish AIDS Research Network. *BMC Med*. 2018 Feb 28;16(1):30.

FI: 9,088 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI



Immune Correlates of Natural HIV Elite Control and Simultaneous HCV Clearance-Supercontrollers. Domínguez-Molina B, Ferrando-Martínez S, Tarancón-Díez L, Hernández-Quero J, Genebat M, Vidal F, Muñoz-Fernández MA, Leal M, Koup R, Ruiz-Mateos E. *Front Immunol.* 2018 Dec 10;9:2897.

FI: 5,511 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Toll-Like Receptor 7 (TLR-7) and TLR-9 Agonists Improve Hepatitis C Virus Replication and Infectivity Inhibition by Plasmacytoid Dendritic Cells. Domínguez-Molina B, Machmach K, Perales C, Tarancón-Díez L, Gallego I, Sheldon JL, Leal M, Domingo E, Ruiz-Mateos E. *J Virol.* 2018 Nov 12;92(23). pii: e01219-18.

FI: 4,368 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

No difference in effectiveness of treatment simplification to boosted or unboosted atazanavir plus lamivudine in virologically suppressed in HIV-1-infected patients. Gutiérrez-Valencia A, García C, Viciano P, Milanés-Guisado Y, Fernández-Magdaleno T, Espinosa N, Pasquau J, López-Cortés LF. *PLoS One.* 2018 Sep 20;13(9):e0203452.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Darunavir/cobicistat showing similar effectiveness as darunavir/ritonavir monotherapy despite lower trough concentrations. Gutiérrez-Valencia A, Trujillo-Rodríguez M, Fernández-Magdaleno T, Espinosa N, Viciano P, López-Cortés LF. *J Int AIDS Soc.* 2018 Feb;21(2).

FI: 5,131 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Improved CD4 T cell profile in HIV-infected subjects on maraviroc-containing therapy is associated with better responsiveness to HBV vaccination. Herrero-Fernández I, Rosado-Sánchez I, Genebat M, Tarancón-Díez L, Rodríguez-Méndez MM, Pozo-Balado MM, Lozano C, Ruiz-Mateos E, Leal M, Pacheco YM. *J Transl Med.* 2018 Aug 29;16(1):238.

FI: 4,197 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Pegylated Interferon- α -Induced Natural Killer Cell Activation Is Associated With Human Immunodeficiency Virus-1 DNA Decline in Antiretroviral Therapy-Treated HIV-1/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. Hua S, Viganò S, Tse S, Zhengyu O, Harrington S, Negrón J, García-Broncano P, Marchetti G, Genebat M, Leal M, Resino S, Ruiz-Mateos E, Lichterfeld M, Yu XG. *Clin Infect Dis.* 2018 Jun 1;66(12):1910-1917.

FI: 9,117 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Eradication of Hepatitis C Virus (HCV) Reduces Immune Activation, Microbial Translocation, and the HIV DNA Level in HIV/HCV-Coinfected Patients. López-Cortés LF, Trujillo-Rodríguez M, Báez-Palomo A, Benmarzouk-Hidalgo OJ, Domínguez-Molina B, Milanés-Guisado Y, Espinosa N, Viciano P, Gutiérrez-Valencia A. *J Infect Dis.* 2018 Jul 13;218(4):624-632.

FI: 5,186 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Absolute CD4+ T cell count overstate immune recovery assessed by CD4+/CD8+ ratio in HIV-infected patients on treatment. Milanés-Guisado Y, Gutiérrez-Valencia A, Trujillo-Rodríguez M, Espinosa N, Viciano P, López-Cortés LF. *PLoS One.* 2018 Oct 22;13(10):e0205777.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Switching to fixed-dose bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48-week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, Ruane P, Podzamczek D, Brinson C, Custodio J, Liu H, Andreatta K, Martin H, Cheng A, Quirk E. *Lancet HIV.* 2018 Jul;5(7):e357-e365.

FI: 11,355 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Prevalence of hepatitis C virus infection according to the year of birth: identification of risk groups. Neukam K, Ridruejo E, Pérez P, Campos RH, Martínez AP, Di Lello FA. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Feb;37(2):247-254.

FI: 2,537 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Factors Leading to the Loss of Natural Elite Control of HIV-1 Infection. Pernas M, Tarancón-Díez L, Rodríguez-Gallego E, Gómez J, Prado JG, Casado C, Domínguez-Molina B, Olivares I, Coiras M, León A, Rodríguez C, Benito JM, Rallón N, Plana M, Martínez-Madrid O, Dapena M, Iribarren JA, Del Romero J, García F, Alcamí J, Muñoz-Fernández M, Vidal F, Leal M, López-Galíndez C, Ruiz-Mateos E. *J Virol.* 2018 Feb 12;92(5). pii: e01805-17.

FI: 4,368 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Circulating metabolomic profile can predict dyslipidemia in HIV patients undergoing antiretroviral therapy. Rodríguez-Gallego E, Gómez J, Domingo P, Ferrando-Martínez S, Peraire J, Viladés C, Veloso S, López-Dupla M, Beltrán-Debón R, Alba V, Vargas M, Castellano AJ, Leal M, Pacheco YM, Ruiz-Mateos E, Gutiérrez F, Vidal F, Rull A, CORIS-NADES events Study Group. *Atherosclerosis.* 2018 Jun;273:28-36.

FI: 4,467 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Increased frequencies of Th17 cells and IL17a-producing regulatory T-cells preceding the immunodiscordant response to antiretroviral treatment. Rosado-Sánchez I, Herrero-Fernández I, Tarancón-Díez L, Moreno S, Iribarren JA, Dalmau D, Vera-Méndez F, Leal M, Pacheco YM. *J Infect.* 2018 Jan;76(1):86-92.

FI: 4,603 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Association of heterozygous CCR5 Δ 32 deletion with survival in HIV-infection: A cohort study. Ruiz-Mateos E, Tarancón-Díez L, Álvarez-Ríos AI, Domínguez-Molina B, Genebat M, Pulido I, Abad MA, Muñoz-Fernández MA, Leal M. *Antiviral Res.* 2018 Feb;150:15-19.

FI: 4,307 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO



Control of HIV-1 Pathogenesis in Viremic Nonprogressors Is Independent of Gag-Specific Cytotoxic T Lymphocyte Responses. Salgado M, García-Minambres A, Dalmau J, Jiménez-Moyano E, Viciano P, Alejos B, Clotet B, Prado JG, Martínez-Picado J. *J Virol.* 2018 May 29;92(12). pii: e00346-18.

FI: 4,368 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Role of toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism in the development of cardiovascular diseases in HIV-infected patients. Tarancón-Díez L, De Pablo-Bernal RS, Jiménez JL, Álvarez-Ríos AI, Genebat M, Rosado-Sánchez I, Muñoz-Fernández MÁ, Ruiz-Mateos E, Leal M. *AIDS.* 2018 May 15;32(8):1035-1041.

FI: 4,914 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Long-term Persistent Elite HIV-controllers: The Right Model of Functional Cure. Tarancón-Díez L, Domínguez-Molina B, Viciano P, López-Cortés L, Ruiz-Mateos E. *EBioMedicine.* 2018 Feb;28:15-16.

FI: 6,183 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Losses to follow-up of HIV-infected people in the Spanish VACH cohort over the period between 2013 and 2014: The importance of sociodemographic factors. Teira R, Espinosa N, Gutiérrez MM, Montero M, Martínez E, González F, Lozano de León F, Téllez F, Galindo MJ, Peraire J, Deig E, Muñoz-Sánchez P, para el Grupo de estudio VACH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 Dec 1. pii: S0213-005X(18)30268-4.

FI: 1,707 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Altered Expression of CD300a Inhibitory Receptor on CD4+ T Cells From Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Patients: Association With Disease Progression Markers. Vitallé J, Terrén I, Gamboa-Urquijo L, Orrantía A, Tarancón-Díez L, Genebat M, Ruiz-Mateos E, Leal M, García-Obregón S, Zenarruza-beitia O, Borrego F. *Front Immunol.* 2018 Jul 23;9:1709.

FI: 5,511 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C BASADO EN ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN CONDICIONES DE USO REAL: COHORTE PROSPECTIVA GEHEP-MONO (GEHEP-001)**

Financiador: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Importe: 30.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• **PAPEL DE LAS CÉLULAS PLASMACITOIDES DENDRÍTICAS EN EL CONTROL ESPONTÁNEO DE LA REPLICACIÓN DEL VIH Y EN SU PATOGENESIS. RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS MECANISMOS IMPLICADOS, (PDC EN EL CONTROL Y PATOGENESIS DEL VIH)**

Financiador: GILEAD SCIENCES INTERNATIONAL LTD

Importe: 49.990,50 €

Duración del proyecto (meses): 24

• **NM 2017 RUIZ-MATEOS CARMONA, EZEQUIEL C-0032-2017**

Financiador: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Importe: 115.483,50 €

Duración del proyecto (meses): 48

• **PIF-III 2010 DE PABLO BERNAL, REBECA CTS-6313**

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 85.140,00 €

Duración del proyecto (meses): 12

• **PFIS 2014 TARANCÓN DÍEZ, LAURA FI14/00431**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 82.400,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

• **PFIS 2017 JIMÉNEZ LEÓN, MARÍA REYES FI17/00186**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 82.400,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

• **EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS HUMANO Y LESIONES ASOCIADAS EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES VIH POSITIVOS CON MAYOR RIESGO DE DESARROLLO DE CÁNCER ANAL. ESTUDIO DE MARCADORES VIRALES ASOCIADOS A PROGRESIÓN CLÍNICA**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 3.630,00 €

Duración del proyecto (meses): 54

• **SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON CÉLULAS MESENQUIMALES TRONCALES ALOGÉNICAS DE TEJIDO ADIPOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH Y RESPUESTA INMUNOLÓGICA DISCORDANTE**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 157.300,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

• **PAPEL DE LAS CÉLULAS PLASMACITOIDES DENDRÍTICAS EN EL CONTROL ESPONTÁNEO DE LA REPLICACIÓN DEL VIH Y EN SU PATOGENESIS. RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS MECANISMOS IMPLICADOS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 147.015,00 €

Duración del proyecto (meses): 36





- **SIDA - RED 2016 LÓPEZ CORTÉS, LUIS FERNANDO RD16/0025/0020**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 471.250,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

TESIS

- **CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CONTROLADORES DEL VIH. MECANISMOS IMPLICADOS EN EL CONTROL ESPONTÁNEO DEL VIH Y VIRUS DE LA HEPATITIS C**

Doctorando: BEATRIZ DOMÍNGUEZ MOLINA

Fecha de lectura: 17/12/2018

Director: RUIZ-MATEOS CARMONA EZEQUIEL, LEAL NOVAL MANUEL

PATENTES

- **METHODS FOR THE PROGNOSIS OF HIV-INFECTED SUBJECTS**

Titular: SAS, UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI, HJ23

Fecha Solicitud: 17/09/2018 -- 17/03/2019

Número de Registro: EP 18382669.2



Investigador responsable

Javier Aznar Martín

Catedrático de Microbiología y Jefe de Servicio de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla / Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Gálvez Benítez, Lydia.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Gómez Gómez, M^a José.** Lda. en Farmacia. FEA (HUVR).
- **González Galán, Verónica.** Doctora en Microbiología. FEA (HUVR).
- **Lepe Jiménez, José Antonio.** Doctor en Farmacia. Jefe de Sección (HUVR).
- **López González, M^a Mercedes.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Martín Gutiérrez, Guillermo.** Doctor en Biología. Río Hortega.
- **Merino Díaz, Laura.** Doctora en Farmacia. FEA (HUVR).
- **Navarro Martínez, Verónica.** Técnico Superior de laboratorio. Técnico de Apoyo.
- **Rodríguez Rey, Ana M^a.** Lda. en Biología. BIR.
- **Ruiz Pérez de Pipaón, Maite.** Doctora en Farmacia. FEA (HUVR).
- **Torres Sánchez, M^a José.** Doctora en Biología. Profesora Titular (Universidad de Sevilla).

RESUMEN

La trayectoria científica del grupo desde el año 2011 se ha centrado principalmente en estudios de investigación aplicados a la clínica y principalmente en el campo de la epidemiología molecular para el estudio de patógenos causantes de brotes comunitarios y nosocomiales.

Así mismo, hemos evaluado y desarrollado métodos de diagnóstico y de identificación de patógenos causantes de infecciones fúngicas graves y neumonías asociadas a ventilación mecánica.

Nuestro grupo participa en los programas de optimización del uso de los antimicrobianos y evaluamos nuevas alternativas terapéuticas en patógenos multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*.

A lo anterior, habría que sumar las actividades derivadas de los estudios de epidemiología molecular de las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacteriosis, al ser nuestro laboratorio centro de referencia a nivel andaluz para la detección y tratamiento de la tuberculosis.



PUBLICACIONES

Antimicrobial susceptibility trends and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases among Gram-negative organisms recovered during the SMART study in Spain (2011-2015). Cantón R, Loza E, Aznar J, Barrón-Adúriz R, Calvo J, Castillo FJ, Cercenado E, Cisterna R, González-Romo F, López-Hontangas JL, Suárez-Barrenechea AI, Tubau F, Molloy B, López-Mendoza D, SMART-Spain Working Group. *Rev Esp Quimioter*. 2018 Apr;31(2):136-145.

FI: 0,605 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Pneumonia in mechanically ventilated patients: no diagnostic and prognostic value of different quantitative tracheal aspirates thresholds. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, López-García I, Miranda JC, González-Galán V, Corcia-Palomo Y, Alonso-Araujo I, Martín-Villén L, Aznar-Martín J, Amaya-Villar R. *Infect Dis (Lond)*. 2018 Jan;50(1):44-51.

FI: 1,932 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Novel Indicators for Enhancing the Clinical Outcome Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs. Molina J, Peñalva G, Lepe JA, Valencia R, Gil-Navarro MV, Cisneros JM. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Jun;39(6):758-759.

FI: 3,084 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Implication of a national outbreak of *Serratia marcescens* associated with a contaminated solution of chlorhexidine in a paediatric hospital. Morillo Á, Torres MJ, Alonso Salas MT, Conde M, Aznar J. *An Pediatr (Barc)*. 2018 Mar;88(3):171-172.

FI: 1,318 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Application of BioFireFilmArray Blood Culture Identification panel for rapid identification of the causative agents of ventilator-associated pneumonia. Pulido MR, Moreno-Martínez P, González-Galán V, Fernández Cuenca F, Pascual Á, Garnacho-Montero J, Antonelli M, Dimopoulos G, Lepe JA, McConnell MJ, Cisneros JM, MagicBullet Working Group. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Nov;24(11):1213.e1-1213.e4.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Susceptibility to R-pyocins of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from cystic fibrosis patients. Redero M, López-Causapé C, Aznar J, Oliver A, Blázquez J, Prieto AI. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Oct 1;73(10):2770-2776.

FI: 5,217 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Identification of clinical isolates of *Aspergillus*, including cryptic species, by matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Vidal-Acuña MR, Ruiz-Pérez de Pipaón M, Torres-Sánchez MJ, Aznar J. *Med Mycol*. 2018 Oct 1;56(7):838-846.

FI: 2,799 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Infective Endocarditis in Patients With Bicuspid Aortic Valve or Mitral Valve Prolapse. Zegri-Reiriz I, de Alarcón A, Muñoz P, Martínez Sellés M, González-Ramallo V, Miro JM, Falces C, González Rico C, KortajarenaUrkola X, Lepe JA, Rodríguez Álvarez R, Reguera Iglesias JM, Navas E, Domínguez F, García-Pavía P, Spanish Collaboration on Endocarditis—Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis infecciosa en España (GAMES). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 19;71(24):2731-2740.

FI: 16,834 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

PROYECTOS

- **CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA CELULAR Y COBERTURA EPIDEMIOLÓGICA PARA EL DESARROLLO PRECLÍNICO DE UNA NUEVA VACUNA FRENTE A LA BACTERIA MULTIRRESISTENTE ACINETOBACTER BAUMANNII**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 14.082,37 €

Duración del proyecto (meses): 12

- **DISEÑO DE FACTORÍAS CELULARES PARA LA PRODUCCIÓN DE PIOCINAS CONTRA PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTIRRESISTENTES.**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD

Importe: 38.438,99 €

Duración del proyecto (meses): 40

- **DESARROLLO PRECLÍNICO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES HUMANIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR ACINETOBACTER BAUMANNII.**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 185.432,50 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **DESARROLLO Y VALIDACIÓN CLÍNICA DE UN MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE RESISTENCIA EN MICOBACTERIA**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 81.070,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **NUEVA ESTRATEGIA, BASADA EN PCRS ESPECÍFICAS APLICADAS AL COMPLEJO M. TUBERCULOSIS PARA LA VIGILANCIA ACTIVA DE LA TRANSMISIÓN DE TUBERCULOSIS EN LA POBLACIÓN DEL ÁREA DEL H.U. VIRGEN DEL ROCÍO DE SEVILLA**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 65.971,73 €

Duración del proyecto (meses): 36



- **ACINETOCLINIC: TRANSICIÓN A FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA PARA LICENCIA DE LA PRIMERA VACUNA CONTRA ACINETOBACTER BAUMANNII DROGORRESISTENTE**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA

Importe: 147.104,40 €

Duración del proyecto (meses): 38

- **COMPORTAMIENTO DE LA LEPTOPIROSIS EN ISLA MAYOR, PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD**

Financiador: FUNDACIÓN PROGRESO Y SALUD

Importe: 29.667,70 €

Duración del proyecto (meses): 36

TESIS

- **AMPLIACIÓN Y VALIDACIÓN DE UNA NUEVA BASE DE DATOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ASPERGILLUS SPP. MEDIANTE EM MALDI-TOF**

Doctorando: MARÍA DE LOS REYES VIDAL ACUÑA

Fecha de lectura: 28/05/2018

Director: RUIZ PÉREZ DE PIPAÓN MAITE, TORRES SÁNCHEZ MARÍA JOSÉ, JAVIER AZNAR

Investigador responsable

Álvaro Pascual Hernández

Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva - Hospital Universitario Virgen Macarena. Catedrático vinculado - Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

Co-investigador responsable

Jesús Rodríguez Baño

Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva - Hospital Universitario Virgen Macarena. Catedrático vinculado - Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Alemán Rodríguez, Aurora.** Dpda. en Enfermería. Técnico de Apoyo.
- **Ballesta Mudarra, Sofía.** Dra. en Biología. Titulado Superior. Docencia e Investigación.
- **Bravo-Ferrer Acosta, José M^a.** Lda. en Biología. Cargo a proyecto.
- **Cruzado Arzola, Cristina.** Dpda. en Enfermería. Técnico de Apoyo.
- **De Cueto López, Marina.** Dra. en Medicina. FEA.
- **De la Serna Bazán, Almudena.** Lda. en derecho. Gestora de proyectos.
- **Del Barrio Aranda, Myriam.** Lda. en Farmacia. Cargo a proyecto.
- **Del Toro López M^a Dolores.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Delgado Valverde, M^a Mercedes.** Dra. en Farmacia. Río Hortega.
- **Díaz Díaz, Sara.** Lda. en Biología. Cargo a proyecto.
- **Docobo Pérez, Fernando Manuel.** Dr. en Biología. Contratado Doctor.
- **Fernández Cuenca, Felipe.** Dr. en Biología. FEA.
- **Gálvez Acebal, Juan.** Dr. en Medicina. FEA.
- **García Luque, Isabel.** Dr. en Ciencias Químicas. Profesor Titular.
- **Gual de Bennasar, Ana.** Lda. en Biología. BIR.
- **Gutiérrez Gutiérrez, Belén.** Dra. en Medicina. Postdoctoral. Río Hortega.
- **Lanz García, Joaquín Felipe.** Dr. en Medicina. FEA.
- **López Cerero, Lorena.** Dra. en Medicina. FEA.
- **López Cortés, Luis Eduardo.** Dr. en Medicina. FEA.
- **López Hernández, M^a Inmaculada.** Dra. en Medicina. FEA.
- **López Hermoso, Clara.** Dra. en Farmacia. Técnico de Apoyo.
- **Machuca Bárcena, Jesús.** Dr. en Biología. Juan Rodés.
- **Montoya García, M^a José.** Dra. en Medicina. Profesor Titular.
- **Morales Barroso, Isabel M^a.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Navarro Sánchez-Ortiz, M^a Dolores.** Dra. en Medicina. Cargo a proyecto.
- **Ortiz Padilla, Myriam.** Lda. en Biomedicina. PFIS.
- **Palacios Baena, Zaira Raquel.** Dra. en Medicina. Río Hortega.
- **Palomo Jiménez, Virginia.** FP1. Técnico Auxiliar de Enfermería. Técnico de apoyo.
- **Pérez Palacios, Patricia.** Lda. en Farmacia. MIR.
- **Portillo Calderón, Inés M^a.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Poyatos Ruiz, Laura L.** Lda. en Farmacia. Técnico de Apoyo.
- **Recacha Villamor, Esther.** Lda. en Biología. BIR.
- **Retamar Gentil, Pilar.** Dra. en Medicina. Juan Rodés.
- **Rodríguez Martínez, José Manuel.** Dr. en Biología. Docente Investigador.
- **Salamanca Rivera, Elena.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Sojo Dorado, Jesús.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Vázquez Gámez, M^a Ángeles.** Dra. en Medicina. Profesor Titular.



RESUMEN

Durante 2018 se han continuado los análisis de la cohorte internacional INCREMENT de bacteriemias por enterobacterias multirresistentes, coordinada desde el grupo, que han dado lugar a varias publicaciones (incluyendo Clin Infect Dis, Infect Control Hosp Epidemiol, Int J Antimicrob Agents) que han contribuido a cambiar la práctica clínica en el tratamiento de estas infecciones. Se ha finalizado el reclutamiento de pacientes del proyecto INCREMENT-SOT, otro proyecto multicéntrico que estudia estas infecciones en pacientes trasplantados; y se ha continuado el trabajo de campo en los proyectos financiados por JPI-AMR: MODERN, ST131TS y EMERGENET (los dos primeros estudian la transmisión de enterobacterias BLEE y de E. coli ST131, respectivamente, en familias y residencias, y el tercero investiga la diseminación entre hospitales de bacterias resistentes). En esta línea hemos dado comienzo a un proyecto sobre la posible utilidad terapéutica de la inhibición de la respuesta SOS como estrategia para la reversión de la resistencia antimicrobiana en bacilos gram negativos multiresistentes.

Se terminó el reclutamiento del proyecto FIS PROBAC; se han realizado las queries y se han cerrado las bases de datos, iniciándose recientemente los análisis; asimismo hemos completado la inclusión de pacientes en la cohorte internacional prospectiva EURECA financiada por el IMI y el ensayo aleatorizado FOREST, estando ambos en fase de revisión de queries y cierre de centros. El proyecto FIS SIMPLIFY ha continuado con el reclutamiento.



Se han iniciado los proyectos FIS NOBAC en su primera fase (inclusión de datos de uso de antimicrobianos en pacientes con hemocultivo negativo) y FOSFO-MIC.

Se han iniciado dos nuevos proyectos financiados por IMI dentro de COMBAC-TE-NET: uno coordinado desde el grupo, denominado ARTHRIS para la identificación de incidencia y predictores de infección de prótesis articular por *S. aureus* para el desarrollo posterior de ensayos clínicos con una vacuna; y otro en el que somos partners para evaluar la factibilidad de un ensayo fase III con una vacuna para la protección de la infección invasiva por *E. coli*. En línea con las infecciones protésicas, participamos también en un proyecto SEIMC denominado "Estudio clínico, farmacológico y microbiológico del tratamiento optimizado con β -lactámicos en combinación con colistina de la infección osteoarticular con y sin material ortopédico por bacilos gram negativos resistentes a fluoroquinolonas.

Entre las estrategias para la evasión de resistencias, se ha presentado un proyecto de investigación para el uso de coadyuvantes como estatinas en el tratamiento con betalactámicos frente a infecciones por *S aureus* resistentes a meticilina. En esta línea de búsqueda de alternativa al tratamiento antimicrobiano, se ha finalizado el estudio de valoración de la eficacia de la terapia fotodinámica en la descolonización de úlceras crónicas colonizadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: evaluación in vitro y en modelo experimental.

Durante el 2018 se inició el Proyecto "Mapa de diseminación de *Klebsiella pneumoniae* productor de KPC-3 en Andalucía mediante secuenciación masiva: eficacia frente a técnicas de tipado convencionales" financiado por la Consejería de Salud. Este proyecto pretende establecer el mapa epidemiológico de la diseminación del *K. pneumoniae* del clon ST512 productor de KPC-3 que está causando brotes en hospitales de diferentes provincias del Sistema Andaluz de Salud.

En relación con el impacto del consumo de antibióticos, hemos iniciado un estudio para determinar la huella de los mismos en los sistemas de conducción de agua en los vertidos hospitalarios y sifones de aislados resistentes a carbapenémicos. Finalmente, participamos en un proyecto financiado por el CDTI sobre desarrollo de herramientas informáticas en optimización del uso de antimicrobianos.

PUBLICACIONES

Susceptibility testing and detection of β -lactam resistance mechanisms in Enterobacteriaceae: a multicentre national proficiency study. Díez-Aguilar M, Conejo MC, Morosini MI, Tormo Palop N, Gimeno C, Cantón R, Pascual Á. Int J Antimicrob Agents. 2018 Apr;51(4):612-619.

FI: 4,253 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Prevalence and transmission dynamics of *Escherichia coli* ST131 among contacts of infected community and hospitalized patients. Torres E, López-Cerero L, Morales I, Navarro MD, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clin Microbiol Infect. 2018 Jun;24(6):618-623.

FI: 5,394 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

QuantIFERON-TB Gold In-Tube as a Confirmatory Test for Tuberculin Skin Test in Tuberculosis Contact Tracing: A Noninferiority Clinical Trial. Muñoz L, Santin M, Alcaide F, Ruiz-Serrano MJ, Gijón P, Bermúdez E, Domínguez-Castellano A, Navarro MD, Ramírez E, Pérez-Escolano E, López-Prieto MD, Gutiérrez-Rodríguez J, Anibarro L, Calviño L, Trigo M, Cifuentes C, García-Gasalla M, Payeras A, Gasch O, Espasa M, Agüero R, Ferrer D, Casas X, González-Cuevas A, García-Zamalloa A, Bikuña E, Lecuona M, Galindo R, Ramírez-Lapausa M, Carrillo R; OPTIMIST Study Team. Clin Infect Dis. 2018 Jan 18;66(3):396-403.

FI: 9,117 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

OXA-48-Like-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Southern Spain in 2014-2015. Machuca J, López-Cerero L, Fernández-Cuenca F, Mora-Navas L, Mediavilla-Gradolph C, López-Rodríguez I, Pascual Á. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Dec 21;63(1). pii: e01396-18.

FI: 4,256 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, Martínez-Martínez L, Vidal E, Almenar L, Almirante B, Cantón R, Carratalá J, Castón JJ, Cercenado E, Cervera C, Cisneros JM, Crespo-Leiro MG, Cuervas-Mons V, Elizalde-Fernández J, Fariñas MC, Gavalda J, Goyanes MJ, Gutiérrez-Gutiérrez B, Hernández D, Len O, López-Andujar R, López-Medrano F, Martín-Dávila P, Montejo M, Moreno A, Oliver A, Pascual A, Pérez-Nadales E, Román-Broto A, San-Juan R, Serón D, Solé-Jover A, Valerio M, Muñoz P, Torre-Cisneros J; Spanish Society of Transplantation (SET); Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016). Transplant Rev (Orlando). 2018 Jan;32(1):36-57.

FI: 2,364 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Antimicrobial photodynamic activity of Rose Bengal, alone or in combination with Gentamicin, against planktonic and biofilm *Staphylococcus aureus*. Pérez-Laguna V, García-Luque I, Ballesta S, Pérez-Artiaga L, Lampaya-Pérez V, Samper S, Soria-Lozano P, Rezusta A, Gilaberte Y. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2018 Mar;21:211-216.

FI: 2,895 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Prevalence of ST131 Clone Producing Both ESBL CTX-M-15 and AAC(6')Ib-cr Among Ciprofloxacin-Resistant *Escherichia coli* Isolates from Yemen. Alsharapy SA, Yanat B, López-Cerero L, Nasher SS, Díaz-De-Alba P, Pascual Á, Rodríguez-Martínez JM, Touati A. Microb Drug Resist. 2018 Jun 8.

FI: 2,344 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO



The methodology of surveillance for antimicrobial resistance and healthcare-associated infections in Europe (SUSPIRE): a systematic review of publicly available information. Núñez-Núñez M, Navarro MD, Palomo V, Rajendran NB, Del Toro MD, Voss A, Sharland M, Sifakis F, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J, EPI-Net, Combacte-Magnet and EUCIC Group for SUSPIRE. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Feb;24(2):105-109.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. Stanic Benic M, Milanic R, Monnier AA, Gysens IC, Adriaenssens N, Versporten A, Zanichelli V, Le Maréchal M, Huttner B, Tebano G, Hulscher ME, Pulcini C, Schouten J, Vlahovic-Palcevski V; DRIVE-AB WP1 group. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jun 1;73(suppl_6):vi50-vi58.

FI: 5,217 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Unsolicited consultation by infectious diseases specialist improves outcomes in patients with bloodstream infection: A prospective cohort study. Jiménez-Aguilar P, Romero-Palacios A, De-la-Calle JJ, Martínez-Rubio MC, Girón-González JA, Rodríguez-Baño J. *J Infect.* 2018 Dec;77(6):503-508.

FI: 4,603 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Evaluation of the impact of a nationwide massive online open course on the appropriate use of antimicrobials. Pérez-Moreno MA, Peñalva-Moreno G, Praena J, González-González A, Martínez-Cañavate MT, Rodríguez-Baño J, Cisneros JM. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Aug 1;73(8):2231-2235.

FI: 5,217 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Sustained virological response to direct-acting antiviral regimens reduces the risk of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV-coinfected patients with cirrhosis. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Villalobos M, Omar M, Rincón P, Rivero A, Pérez-Pérez M, Raffo M, López-Montesinos I, Palacios R, Gómez-Vidal MA, Macías J, Pineda JA; Members of the HEPAVIR-Cirrhosis Study Group. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Sep 1;73(9):2435-2443.

FI: 5,217 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

High quality of life, treatment tolerability, safety and efficacy in HIV patients switching from triple therapy to lopinavir/ritonavir monotherapy: A randomized clinical trial. Pasquau J, Hidalgo-Tenorio C, Montes ML, Romero-Palacios A, Vergas J, Sanjoaquín I, Hernández-Quero J, Aguirrebengoa K, Orihuela F, Imaz A, Ríos-Villegas MJ, Flores J, Fariñas MC, Vázquez P, Galindo MJ, García-Mercé I, Lozano F, de Los Santos I, de Jesus SE, García-Vallecillos C; QoLKAMON STUDY GROUP. *PLoS One.* 2018 Apr 12;13(4):e0195068.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

In Reply-Statin Use Associated With a Decreased Risk of Community-Acquired Staphylococcus aureus Bacteremia. Smit J, Schönheyder HC, Nielsen H, Sjøgaard M, López-Cortés LE, Rodríguez-Baño J, Thomsen RW, Frøstlev T. *Mayo Clin Proc.* 2018 Apr;93(4):542.

FI: 7,199 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients. Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, Caraceni P, Tedeschi S, Paul M, Schramm C, Bruns T, Merli M, Cobos-Trigueros N, Seminari E, Retamar P, Muñoz P, Tumbarello M, Burra P, Torrani Cerenzia M, Barsic B, Calbo E, Maraolo AE, Petrosillo N, Galán-Ladero MA, D'Offizi G, Bar Sinai N, Rodríguez-Baño J, Verucchi G, Bernardi M, Viale P, ESGIBS/BICHROME Study Group. *Clin Microbiol Infect.* 2018 May;24(5):546.e1-546.e8.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae: Validation of Scores and Proposal for Management. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, Castón JJ, Guzmán-Puche J, Torre-Giménez J, Kindelán L, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Torre-Cisneros J. *Clin Infect Dis.* 2018 Apr 3;66(8):1204-1210.

FI: 9,117 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Resistant Cytomegalovirus Infection After Renal Transplantation: Literature Review. Cintra-Cabrera M, Suárez-Benjumea A, Bernal-Blanco G, González-Roncero FM, Toapanta-Gaibor NG, Súñer-Poblet M, Pérez-Valdivia MÁ, Fernández-Cuenca F, Gentil-Govantes MÁ, Rocha-Castilla JL. *Transplant Proc.* 2018 Mar;50(2):575-577.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Prediction of recurrent clostridium difficile infection at the bedside: the GEIH-CDI score. Cobo J, Merino E, Martínez C, Cózar-Llistó A, Shaw E, Marrodán T, Calbo E, Bereciartúa E, Sánchez-Muñoz LA, Salavert M, Pérez-Rodríguez MT, García-Rosado D, Bravo-Ferrer JM, Gálvez-Acebal J, Henríquez-Camacho C, Cuquet J, Pino-Calm B, Torres L, Sánchez-Porto A, Fernández-Félix BM, Nosocomial Infection Study Group. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Mar;51(3):393-398.

FI: 4,253 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Usefulness of guideline recommendations for prognosis in patients with candidemia. Cuervo G, García-Vidal C, Puig-Asensio M, Merino P, Vena A, Martín-Peña A, Montejo JM, Ruiz A, Lázaro-Perona F, Fortún J, Fernández-Ruiz M, Suárez AI, Castro C, Cardozo C, Gudiol C, Aguado JM, Paño JR, Pemán J, Salavert M, Garnacho-Montero J, Cisneros JM, Soriano A, Muñoz P, Almirante B, Carratalà J, REIPI, the GEMICOMED (SEIMC) and the Spanish CANDI-Bundle Group. *Med Mycol.* 2018 Nov 10.

FI: 2,799 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance. De Waele JJ, Akova M, Antonelli M, Cantón R, Carlet J, De Backer D, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, Kesecioglu J, Lipman J, Mer M, Paiva JA, Poljak M, Roberts JA, Rodríguez Baño J, Timsit JF, Zahar JR, Bassetti M. *Intensive Care Med.* 2018 Feb;44(2):189-196.

FI: 15,008 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI



Management of bloodstream infections by infection specialists: an international ESCMID cross-sectional survey. Diallo K, Thilly N, Luc A, Beraud G, Ergonul Ö, Giannella M, Kofteridis D, Kostyanov T, Paño-Pardo JR, Retamar P, Kern W, Pulcini C, ESGAP, ESGBIS. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 May;51(5):794-798.

FI: 4,253 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Susceptibility testing and detection of β -lactam resistance mechanisms in Enterobacteriaceae: a multicentre national proficiency study. Díez-Aguilar M, Conejo MC, Morosini MI, Tormo Palop N, Gimeno C, Cantón R, Pascual Á. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Apr;51(4):612-619.

FI: 4,253 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Reporting antimicrobial susceptibilities and resistance phenotypes in Acinetobacter spp: a nationwide proficiency study. Fernández-Cuenca F, Tomás M, Caballero-Moyano FJ, Bou G, Pascual Á, Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *J Antimicrob Chemother.* 2018 Mar 1;73(3):692-697.

FI: 5,217 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Relationship Between the Quorum Network (Sensing/Quenching) and Clinical Features of Pneumonia and Bacteraemia Caused by A. baumannii. Fernández-García L, Ambroa A, Blasco L, Bleriot I, López M, Álvarez-Marín R, Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Vila J, Rodríguez-Baño J, Garnacho-Montero J, Cisneros JM, Pascual A, Pachón J, Bou G, Smani Y, Tomás M. *Front Microbiol.* 2018 Dec 17;9:3105.

FI: 4,019 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Relationship between Tolerance and Persistence Mechanisms in Acinetobacter baumannii Strains with AbkAB Toxin-Antitoxin System. Fernández-García L, Fernández-Cuenca F, Blasco L, López-Rojas R, Ambroa A, López M, Pascual Á, Bou G, Tomás M. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Apr 26;62(5). pii: e00250-18..

FI: 4,255 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

A pragmatic approach for mortality prediction after surgery in infective endocarditis: optimizing and refining EuroSCORE. Fernández-Hidalgo N, Ferrería-González I, Marsal JR, Ribera A, Aznar ML, de Alarcón A, García-Cabrera E, Gálvez-Acebal J, Sánchez-Espín G, Reguera-Iglesias JM, De La Torre-Lima J, Lomas JM, Hidalgo-Tenorio C, Vallejo N, Miranda B, Santos-Ortega A, Castro MA, Tornos P, García-Dorado D, Almirante B. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Oct;24(10):1102.e7-1102.e15.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Prevalence of Aminoglycoside-Modifying Enzymes in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Producing Extended Spectrum β -Lactamases Collected in Two Multicenter Studies in Spain. Fernández-Martínez M, Ruiz Del Castillo B, Lecea-Cuello MJ, Rodríguez-Baño J, Pascual Á, Martínez-Martínez L, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). *Microb Drug Resist.* 2018 May;24(4):367-376.

FI: 2,344 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Outpatient parenteral antimicrobial therapy in Enterococcus faecalis infective endocarditis. Gil-Navarro MV, López-Cortés LE, Luque-Márquez R, Gálvez-Acebal J, de Alarcón-González A. *J Clin Pharm Ther.* 2018 Apr;43(2):220-223.

FI: 1,661 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Antimicrobial stewardship in Spain: Programs for Optimizing the use of Antibiotics (PROA) in Spanish hospitals. Horcajada JP, Grau S, Paño-Pardo JR, López A, Oliver A, Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. *Germes.* 2018 Sep 3;8(3):109-112.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

The impact of initial antibiotic treatment failure: Real-world insights in patients with complicated urinary tract infection. Karve S, Ryan K, Peeters P, Baelen E, Rojas-Farreras S, Potter D, Rodríguez-Baño J. *J Infect.* 2018 Feb;76(2):121-131.

FI: 4,603 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

From CLSI to EUCAST, a necessary step in Spanish laboratories. Larrosa MN, Benito N, Cantón R, Canut A, Cercenado E, Fernández-Cuenca F, Guinea J, López-Navas A, Moreno MÁ, Oliver A, Martínez-Martínez L. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 Nov 5. pii: S0213-005X(18)30278-7.

FI: 1,707 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Executive summary of outpatient parenteral antimicrobial therapy: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the Spanish Domiciliary Hospitalisation Society. López Cortés LE, Mujal Martínez A, Fernández Martínez de Mandojana M, Martín N, Gil Bermejo M, Solà Aznar J, Villegas Bruguera E, Peláez Cantero MJ, Retamar Gentil P, Delgado Vicente M, González-Ramallo VJ, Ponce González MÁ, Mirón Rubio M, Gómez Rodríguez de Mendarozqueta MM, Goenaga Sánchez MÁ, Sanroma Mendizábal P, Delgado Mejía E, Pajarón Guerrero M, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), the Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD) Group. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 May 18. pii: S0213-005X(18)30168-X.

FI: 1,707 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Evolution of the Quorum network and the mobilome (plasmids and bacteriophages) in clinical strains of Acinetobacter baumannii during a decade. López M, Rueda A, Florido JP, Blasco L, Fernández-García L, Trastoy R, Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Vila J, Pascual A, Bou G, Tomás M. *Sci Rep.* 2018 Feb 6;8(1):2523.

FI: 4,122 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Control of the spread of resistant pathogens in health centers: Beyond the standard prevention measures. López-Cerero L. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 Apr;36(4):207-208.

FI: 1,707 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO



Next step, OPAT programs as a tool of stewardship programs. López-Cortés LE, Luque R, Cisneros JM, DOMUS OPAT Group. *Clin Infect Dis*. 2018 Dec 10.

FI: 9,117 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

The role of tigecycline in the management of Clostridium difficile infection: a retrospective cohort study. Manea E, Sojo-Dorado J, Jipa RE, Benea SN, Rodríguez-Baño J, Hristea A. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Feb;24(2):180-184.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of fosfomicin in non-critically ill patients with bacteremic urinary infection caused by multidrug-resistant Escherichia coli. Merino-Bohórquez V, Docobo-Pérez F, Sojo J, Morales I, Lupión C, Martín D, Cameán M, Hope W, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Nov;24(11):1177-1183.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Intestinal colonization due to Escherichia coli ST131: risk factors and prevalence. Morales Barroso I, López-Cerero L, Navarro MD, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pascual A, Rodríguez-Baño J. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Nov 15;7:135.

FI: 3,568 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Survival following Staphylococcus aureus bloodstream infection: A prospective multinational cohort study assessing the impact of place of care. Nambiar K, Seifert H, Rieg S, Kern WV, Scarborough M, Gordon NC, Kim HB, Song KH, Tilley R, Gott H, Liao CH, Edgeworth J, Nsutebu E, López-Cortés LE, Morata L, Walker AS, Thwaites G, Llewelyn MJ, Kaasch AJ, International Staphylococcus aureus collaboration (ISAC) study group (with linked authorship to members in the Acknowledgements) and the ESCMID Study Group for Bloodstream Infections and Sepsis (ESGBIS). *J Infect*. 2018 Dec;77(6):516-525.

FI: 4,603 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Left endocarditis, changes in the new millennium. Noureddine-López M, de la Torre-Lima J, Ruiz-Morales J, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, de Alarcón González CA, por el Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). *Med Clin (Barc)*. 2018 May 25. pii: S0025-7753(18)30288-4.

FI: 1,168 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Potential interactions in a cohort of elderly hiv-positive patients. Núñez-Núñez M, Castañeda-Macías I, Sandoval-Fernández Del Castillo S. *Farm Hosp*. 2018 Jul 1;42(4):163-167.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Analysis of quality antimicrobial agent use in the emergency department of a tertiary care hospital. Oltra Hostalet F, Núñez-Núñez M, Portillo Cano MDM, Navarro Bustos C, Rodríguez-Baño J, Retamar Gentil P. *Emergencias*. 2018 Oct;30(5):297-302.

FI: 3,608 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Efficacy of Colistin and Its Combination With Rifampin in Vitro and in Experimental Models of Infection Caused by Carbapenemase-Producing Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae. Pachón-Ibáñez ME, Labrador-Herrera G, Cebrero-Cangueiro T, Díaz C, Smani Y, Del Palacio JP, Rodríguez-Baño J, Pascual A, Pachón J, Conejo MC. *Front Microbiol*. 2018 May 15;9:912.

FI: 4,019 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Impact of de-escalation on prognosis of patients with bacteraemia due to Enterobacteriaceae: a post-hoc analysis from a multicenter prospective cohort. Palacios-Baena ZR, Delgado-Valverde M, Valiente Méndez A, Almirante B, Gómez-Zorrilla S, Borrell N, Corzo JE, Gurguú M, de la Calle C, García-Álvarez L, Ramos L, Gozalo M, Morosini MI, Molina J, Causse M, Pascual Á, Rodríguez-Baño J, REIPI/GEIRAS-SEIMC BACTERIEMIA-MIC group. *Clin Infect Dis*. 2018 Dec 8.

FI: 9,117 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

How are trainees in clinical microbiology and infectious diseases supervised in Europe? An international cross-sectional questionnaire survey by the Trainee Association of ESCMID. Palacios-Baena ZR, Zapf TC, Ong DSY, Maraolo AE, Rönnerberg C, Çimen C, Pulcini C, Rodríguez-Baño J, Sanguinetti M, Trainee Association of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Dec;37(12):2381-2387.

FI: 2,537 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. Papst L, Beović B, Pulcini C, Durante-Mangoni E, Rodríguez-Baño J, Kaye KS, Daikos GL, Raka L, Paul M, ESGAP, ESGBS, ESGIE and the CRGNB treatment survey study group. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Oct;24(10):1070-1076.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Evaluation of the impact of a nationwide massive online open course on the appropriate use of antimicrobials. Pérez-Moreno MA, Peñalva-Moreno G, Praena J, González-González A, Martínez-Cañavate MT, Rodríguez-Baño J, Cisneros JM. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Aug 1;73(8):2231-2235.

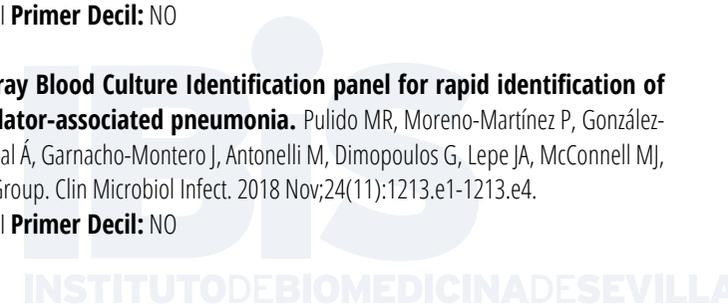
FI: 5,217 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

ESCMID-an international Europe-based society committed to fostering cross-border collaboration and education to improve patient care. Poljak M, Akova M, Friedrich AW, Rodríguez-Baño J, Sanguinetti M, Tacconelli E, Zinkernagel A. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jan;24(1):1-2.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Application of BioFire FilmArray Blood Culture Identification panel for rapid identification of the causative agents of ventilator-associated pneumonia. Pulido MR, Moreno-Martínez P, González-Galán V, Fernández Cuenca F, Pascual Á, Garnacho-Montero J, Antonelli M, Dimopoulos G, Lepe JA, McConnell MJ, Cisneros JM, MagicBullet Working Group. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Nov;24(11):1213.e1-1213.e4.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO



**Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis.**

Ramos-Martínez A, Muñoz Serrano A, de Alarcón González A, Muñoz P, Fernández-Cruz A, Valerio M, Fariñas MC, Gutiérrez-Cuadra M, Miró JM, Ruiz-Morales J, Sousa-Regueiro D, Montejo JM, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Domínguez F, Spanish Collaboration on Endocarditis – Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES). *J Infect Chemother*. 2018 Jul;24(7):555-562.

FI: 1,777 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae.

Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Feb 14;31(2). pii: e00079-17.

FI: 20,642 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

Duration of Colonization by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Healthy Newborns and Associated Risk Factors: A Prospective Cohort Study.

Rodríguez-Revuelta MJ, López-Cerero L, Serrano L, Luna-Lagares S, Pascual A, Rodríguez-Baño J. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Nov 20;5(12):ofy312.

FI: 3,240 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Incidence and Risk Factors for Acquisition of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Newborns in Seville, Spain: A Prospective Cohort Study.

Rodríguez-Revuelta MJ, López-Cerero L, Serrano L, Luna-Lagares S, Pascual A, Rodríguez-Baño J. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Dec;52(6):835-841.

FI: 4,253 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Direct bacterial identification from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry: A systematic review and meta-analysis.

Ruiz-Aragón J, Ballester-Téllez M, Gutiérrez-Gutiérrez B, de Cueto M, Rodríguez-Baño J, Pascual Á. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Oct;36(8):484-492.

FI: 1,707 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Predictors of outcome in patients with severe sepsis or septic shock due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae.

Russo A, Falcone M, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, Viale PL, Oliver A, Ruiz-Garbajosa P, Gasch O, Gozalo M, Pitout J, Akova M, Peña C, Cisneros JM, Hernández-Torres A, Farcomeni A, Prim N, Origüen J, Bou G, Tacconelli E, Tumbarello M, Hamprecht A, Karaiskos I, de la Calle C, Pérez F, Schwaber MJ, Bermejo J, Lowman W, Hsueh PR, Mora-Rillo M, Rodríguez-Gómez J, Souli M, Bonomo RA, Paterson DL, Carmeli Y, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Venditti M, REIPI/ESGBIS/INCREMENT investigators. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Nov;52(5):577-585.

FI: 4,253 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Cost-Effectiveness Analysis of Bezlotoxumab Added to Standard of Care Versus Standard of Care Alone for the Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection in High-Risk Patients in Spain.

Salavert M, Cobo J, Pascual Á, Aragón B, Maratia S, Jiang Y, Aceituno S, Grau S. *Adv Ther*. 2018 Nov;35(11):1920-1934.

FI: 3,085 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Comparison of Predictors and Mortality Between Bloodstream Infections Caused by ESBL-Producing Escherichia coli and ESBL-Producing Klebsiella pneumoniae.

Scheuerman O, Schechner V, Carmeli Y, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, Viale PL, Oliver A, Ruiz-Garbajosa P, Gasch O, Gozalo M, Pitout J, Akova M, Peña C, Molina J, Hernández-Torres A, Venditti M, Prim N, Origüen J, Bou G, Tacconelli E, Tumbarello M, Hamprecht A, Karaiskos I, de la Calle C, Pérez F, Schwaber MJ, Bermejo J, Lowman W, Hsueh PR, Navarro-San Francisco C, Bonomo RA, Paterson DL, Pascual A, Rodríguez-Baño J, REIPI/ESGBIS/INCREMENT investigators. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Jun;39(6):660-667.

FI: 3,084 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Review of antimicrobial resistance surveillance programmes in livestock and meat in EU with focus on humans.

Schrijver R, Stijntjes M, Rodríguez-Baño J, Tacconelli E, Babu Rajendran N, Voss A. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jun;24(6):577-590.

FI: 5,394 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis.

Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outtersson K, Patel J, Cavalieri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N, WHO Pathogens Priority List Working Group. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):318-327.

FI: 25,148 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

Surveillance for control of antimicrobial resistance.

Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, Schrijver R, van Mourik M, Voss A, Sharland M, Rajendran NB, Rodríguez-Baño J, EPI-Net COMBACTE-MAGNET Group. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):e99-e106.

FI: 25,148 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

Clinical predictors of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in nosocomial and health-care-associated pneumonia: a multicenter, matched case-control study.

Torre-Cisneros J, Natera C, Mesa F, Trikić M, Rodríguez-Baño J. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Jan;37(1):51-56.

FI: 2,537 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Social media posts and online search behaviour as early-warning system for MRSA outbreaks.

van de Belt TH, van Stockum PT, Engelen LJP, Lancee J, Schrijver R, Rodríguez-Baño J, Tacconelli E, Saris K, van Gelder MMHJ, Voss A. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 May 30;7:69.

FI: 3,568 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO



Prognostic implications of a negative echocardiography in patients with infective endocarditis. Vicent L, Saldivar HG, Bouza E, Muñoz P, Cuerpo G, de Alarcón A, Vidal B, Cobo M, Goenaga MÁ, Carrasco-Chinchilla F, Montejo M, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Vinuesa-García D, Martínez-Sellés M, GAMES investigators (Appendix 1). Eur J Intern Med. 2018 Jun;52:40-48.

FI: 3,282 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• COMBACTE CARE - COMBATting BACTERIAL RESISTANCE IN EUROPE –CARBAPENEM RESISTANCE

Financiador: COMISIÓN EUROPEA
 Importe: 2.892.983,00 €
 Duración del proyecto (meses): 60

• NIVELES SÉRICOS DE IL8 E IL18BP COMO PREDICTORES DEL RIESGO DE FRACTURA DE CADERA

Financiador: FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL
 Importe: 6.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 24

• MEJORA DE LA OSTEOINTEGRACIÓN EN IMPLANTES ÓSEOS. INVESTIGACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE CILINDROS DE TITANIO Y ALEACIONES DE ESTE MATERIAL

Financiador: FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL
 Importe: 8.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 12

• COMBACTE MAGNET- COMBATting BACTERIAL RESISTANCE IN EUROPE - MOLECULES AGAINST GRAM NEGATIVE INFECTIONS

Financiador: COMISIÓN EUROPEA
 Importe: 1.001.700,00 €
 Duración del proyecto (meses): 84

• COMBACTE - COMBATting BACTERIAL RESISTANCE IN EUROPE

Financiador: COMISIÓN EUROPEA
 Importe: 497.750,00 €
 Duración del proyecto (meses): 84

• COMBACTE MAGNET - COMBATting BACTERIAL RESISTANCE IN EUROPE - MOLECULES AGAINST GRAM NEGATIVE INFECTIONS

Financiador: COMISIÓN EUROPEA
 Importe: 1.001.700,00 €
 Duración del proyecto (meses): 84

• ESTUDIO DE VIABILIDAD TÉCNICA Y PLAN DE COMERCIALIZACIÓN DE UN PORTAL PARA LA GENERACIÓN DE CUADERNOS DE RECOGIDA DE DATOS PERSONALIZADOS

Financiador: FUNDACIÓN PARA LA INNOVACIÓN Y LA PROSPECTIVA EN SALUD EN ESPAÑA
 Importe: 29.638,00 €
 Duración del proyecto (meses): 12

• INHIBICION DE LA RESPUESTA SOS COMO ESTRATEGIA PARA LA REVERSION DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN CLONES EXITOSOS DE BACILOS GRAM NEGATIVOS MULTIRESISTENTES

Financiador: Instituto de Salud Carlos III
 Importe: 93.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

• SEGUIMIENTO DE BROTES DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTOR DE KPC-3 MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA: EFICACIA FRENTE A TÉCNICAS DE TIPADO CONVENCIONALES.

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS
 Importe: 56.473,41 €
 Duración del proyecto (meses): 36

• ESCHERICHIA COLI ST131: A MODEL FOR HIGH-RISK TRANSMISSION DYNAMICS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 99.999,24 €
 Duración del proyecto (meses): 36

• UNDERSTANDING AND MODELLING RESERVOIRS, VEHICLES AND TRANSMISSION OF ESBL-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN THE COMMUNITY AND LONG TERM CARE FACILITIES

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 149.998,86 €
 Duración del proyecto (meses): 36

• RH 2016 DELGADO VALVERDE, M^a MERCEDES CM16/00047

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 53.732,00 €
 Duración del proyecto (meses): 24

• RH 2017 PALACIOS BAENA, ZAIRA RAQUEL CM17/00130

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 53.732,00 €
 Duración del proyecto (meses): 24



- **PFIS 2017 ORTIZ PADILLA, MIRIAM FI17/00235**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 82.400,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **COMBACTE - COMBATTING BACTERIAL RESISTANCE IN EUROPE**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 627.448,59 €

Duración del proyecto (meses): 84

- **EFICACIA DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA EN LA DESCOLONIZACIÓN DE ÚLCERAS CRÓNICAS COLONIZADAS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA: EVALUACIÓN IN VITRO Y EN MODELO EXPERIMENTAL**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD

Importe: 33.272,45 €

Duración del proyecto (meses): 31

- **ENSAYO DE INTERVENCIÓN QUASIEXPERIMENTAL PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL USO DE NUEVOS ANTIBIÓTICOS. PROYECTO NEW_SAFE**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 60.450,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **SEGUIMIENTO DE BROTES DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTOR DE KPC-3 MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA: EFICACIA FRENTE A TÉCNICAS DE TIPADO CONVENCIONALES**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 56.473,41 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DE FASE III PARA COMPARAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE FOSFOMICINA CON MEROPENEM EN EL TRATAMIENTO DIRIGIDO DE LA INFECCIÓN URINARIA BACTERIÉMICA POR ESCHERICHIA COLI PRODUCTOR DE BLEE**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 156.211,00 €

Duración del proyecto (meses): 54

- **DESESCALADA EN BACTERIEMIAS POR ENTEROBACTERIAS. PROYECTO SIMPLIFY**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 166.375,00 €

Duración del proyecto (meses): 54

- **ACTIVIDAD DE BIOCIDAS EN KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA (CP): EFECTO EN LA SUPERVIVENCIA, FORMACIÓN DE BIOCAPAS, EXPRESIÓN GÉNICA Y LA MOVILIZACIÓN DE LOS GENES DE CP**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 91.355,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **IDENTIFICACIÓN DE INDICADORES DE CALIDAD PARA EL MANEJO EN BACTERIEMIAS Y DE DETERMINANTES BACTERIANOS PREDICTORES DE PRESENTACIÓN GRAVE EN LA BACTERIEMIA POR ESCHERICHIA COLI**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 154.275,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **CARACTERIZACIÓN DE LA RESISTENCIA Y HETERORRESISTENCIA A FOSFOMICINA EN ENTEROBACTERIAS. OPTIMIZACIÓN DEL POTENCIAL TERAPÉUTICO DE FOSFOMICINA FRENTE A ENTEROBACTERIAS MULTIRRESISTENTES**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 148.527,50 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **INHIBICIÓN DE LA RESPUESTA SOS COMO ESTRATEGIA PARA LA REVERSIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN CLONES EXCITOSOS DE BACILOS GRAM NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 93.170,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **OPORTUNIDADES PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y PRONÓSTICO EN PACIENTE CON HEMOCULTIVO NEGATIVO**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 99.220,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **PROYECTO CANALIS. IMPACTO DEL CONSUMO ANTIBIÓTICO, COLONIZACIÓN INTESTINAL Y DE SISTEMAS DE CONDUCCIÓN DE AGUA EN LOS VERTIDOS HOSPITALARIOS DE AISLADOS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 93.170,00 €

Duración del proyecto (meses): 36



- **PROGRAMA PARA LA MEJORA DE LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
Importe: 29.078,12 €
Duración del proyecto (meses): 36

- **ENFERMEDADES INFECCIOSAS - RED 2016 - RD16/0016/0001 - COORDINACIÓN**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Importe: 429.693,00 €
Duración del proyecto (meses): 60

- **ENFERMEDADES INFECCIOSAS - RED 2016 - RD16/0016/0001 - GRUPO**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Importe: 376.909,50 €
Duración del proyecto (meses): 60

- **CONSTITUCIÓN DE LA RED ANDALUZA PARA LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS - ANCRaid**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
Importe: 405.000,00 €
Duración del proyecto (meses): 48

TESIS

- **BASES MOLECULARES DE LA RESISTENCIA A FOSFOMICINA E IMPLICACIÓN DE LAS SUBPOBLACIONES CON SENSIBILIDAD DISMINUIDA EN SU ACTIVIDAD IN VITRO**

Doctorando: MÓNICA BALLESTEROS TÉLLEZ
Fecha de lectura: 18/01/2018
Director: DOCOBO PÉREZ FERNANDO, PASCUAL HERNÁNDEZ ÁLVARO

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

Paniagua García M, Valdés Hernández J, López-Cortés LE, Retamar Gentil P. Una complicación infrecuente de una patología infrecuente. **CASOS CLÍNICOS SAEI DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS PARA RESIDENTES.** Pp: 38-41. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; 2018. ISBN 978-84-09-02088-978-1.

Sebastián Expósito García, M^a Dolores Toro López, Manuel García de la Vega Sosa, Luis Miguel Rodríguez Benjumea, Mercedes García Moreno, Montse Huguet Carrasco. Medidas de prevención de la transmisión de enfermedades infecto-contagiosas en residentes institucionalizados. Precauciones estándar y ampliadas. **GUÍA TERAPEUTICA ANTIMICROBIANA DEL ÁREA ALJARAFE.** Pp: 16. Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte y Hospital San Juan de Dios del Aljarafe; 2018. ISBN 978-84-09-04354-5.





Investigador Responsable

José Miguel Cisneros Herreros

Doctor en Medicina y Cirugía. Director de la Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva - Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Co-investigador responsable

Manuel Enrique Jiménez Mejías

Doctor en Medicina y Cirugía. Facultativo Especialista de Área - Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Alarcón González, César Aristides.** Doctor en Medicina y Cirugía. FEA (HUVR).
- **Álvarez Marín, Rocío.** Dra. en Biología Molecular. Juan Rodés.
- **Bandata Romero, Bárbara.** Dra. en Enfermería. Enfermera clínica.
- **Cañas García-Otero, Elías José.** Doctor en Medicina y Cirugía. FEA (HUVR).
- **Cebrenos Cangueiro, Tania.** Lda. en Biología. Predoctoral plan propio US.
- **Crespo Rivas, Juan Carlos.** Dra. en Microbiología. Cargo a proyecto.
- **Escribano Corrales, Silvia.** Grado en Enfermería. Técnico
- **Infante Domínguez, Carmen.** Dra. en Microbiología. Cargo a proyecto.
- **Labrador Herrera, Gema.** Lda. en Biotecnología. i-PFIS.
- **Luque Márquez, Rafael.** Ldo. en Medicina y Cirugía. FEA (HUVR).
- **Marín Sereno, Pedro Vicente.** Grado en Enfermería. Técnico.
- **Molina Gil-Bermejo, José.** Ldo. en Medicina y Cirugía. FEA (HUVR).
- **Navarro Amuedo, M^a Dolores.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Pachón Ibáñez, María Eugenia.** Doctora en Biología. Investigadora.
- **Peñalva Moreno, Germán.** Ldo. en Veterinaria. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Pérez Moreno, M^a Antonia.** Dra. en Farmacia. Técnico.
- **Praena Segovia, Julia.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Vargas Padilla, M^a Victoria.** Técnico Superior de Diagnóstico Clínico. Técnico.

RESUMEN

Sub-líneas de investigación y responsables de las mismas:

- Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y optimización del uso de antimicrobianos: IP – JM. Cisneros; Equipo: E. Jiménez-Mejías, J Molina, R Álvarez, MD Navarro, J Praena;
- Resistencias Microbianas: alternativas terapéuticas, aproximaciones no antimicrobianas: IP - ME Pachón Ibáñez; Equipo: E. Jiménez Mejías, R. Álvarez;
- Infecciones Cardiovasculares: A. de Alarcón;
- Tuberculosis: R. Luque.

El grupo ha centrado su actividad investigadora durante 2018 en la lucha contra las resistencias bacterianas a todos los niveles:

- En la investigación básica trabajando en la búsqueda de nuevos compuestos activos frente a las bacterias multirresistentes (BMR).



- En epidemiología clínica, realizando estudios para mejorar el conocimiento de las infecciones por BMR, los factores de riesgo, los factores pronósticos, y la epidemiología de las mismas a nivel nacional e internacional.
- En el desarrollo e implementación de programas de optimización del tratamiento antimicrobiano, demostrando por vez primera el impacto epidemiológico de estos programas y también el impacto clínico reduciendo la mortalidad.
- Y con la aplicación clínica directa mediante estudios observacionales y ensayos clínicos. Estudios para comparar nuevas combinaciones de antimicrobianos. Ensayos clínicos académicos para conocer la eficacia y la seguridad de “viejos” antibióticos, y también para establecer la duración óptima del tratamiento antimicrobiano de grandes síndromes con el de la neutropenia febril post-quimioterapia en pacientes hematológicos.

Los resultados y conocimientos producidos por estas actividades se reflejan en las siguientes publicaciones del grupo.

PUBLICACIONES

Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, Martínez-Martínez L, Vidal E, Almenar L, Almirante B, Cantón R, Carratalá J, Castón JJ, Cercenado E, Cervera C, Cisneros JM, Crespo-Leiro MG, Cuervas-Mons V, Elizalde-Fernández J, Fariñas MC, Galvada J, Goyanes MJ, Gutiérrez-Gutiérrez B, Hernández D, Len O, López-Andújar R, López-Medrano F, Martín-Dávila P, Montejo M, Moreno A, Oliver A, Pascual Á, Pérez-Nadales E, Román-Broto A, San-Juan R, Serón D, Solé-Jover A, Valerio M, Muñoz P, Torre-Cisneros J, Spanish Society of Transplantation (SET), Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC), Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016). *Transplant Rev (Orlando)*. 2018 Jan;32(1):36-57.

FI: 2,364 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

The combined use of tigecycline with high-dose colistin might not be associated with higher survival in critically ill patients with bacteraemia due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Amat T, Gutiérrez-Pizarra A, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Torre-Giménez Á, Garnacho-Montero J, Cisneros JM, Torre-Cisneros J. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jun;24(6):630-634.

FI: 5,394 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

***Escherichia coli* causing meningitis in an adult: A case report and experimental characterization of its virulence.** Ayerbe Algaba R, Álvarez-Marín R, Praena J, Smani Y. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Jul 6. pii: S0213-005X(18)30209-X.

FI: 1,707 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Synergistic Activity of Niclosamide in Combination With Colistin Against Colistin-Susceptible and Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. Ayerbe-Algaba R, Gil-Marqués ML, Jiménez-Mejías ME, Sánchez-Encinales V, Parra-Millán R, Pachón-Ibáñez ME, Pachón J, Smani Y. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Oct 3;8:348.

FI: 3,520 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Phenotypic changes associated with Colistin resistance due to Lipopolysaccharide loss in *Acinetobacter baumannii*. Carretero-Ledesma M, García-Quintanilla M, Martín-Peña R, Pulido MR, Pachón J, McConnell MJ. *Virulence*. 2018 Dec 31;9(1):930-942.

FI: 3,947 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

***In vitro* Activity of Pentamidine Alone and in Combination With Aminoglycosides, Tigecycline, Rifampicin, and Doripenem Against Clinical Strains of Carbapenemase-Producing and/or Colistin-Resistant Enterobacteriaceae.** Cebrero-Cangueiro T, Álvarez-Marín R, Labrador-Herrera G, Smani Y, Cordero-Matía E, Pachón J, Pachón-Ibáñez ME. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Oct 18;8:363.

FI: 3,520 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Crisis of antibiotics: Health professionals, citizens and politicians, we are all responsible. Cisneros Herreros JM, Peñalva Moreno G. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 May;36(5):259-261.

FI: 1,707 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Usefulness of guideline recommendations for prognosis in patients with candidemia. Cuervo G, García-Vidal C, Puig-Asensio M, Merino P, Vena A, Martín-Peña A, Montejo JM, Ruiz A, Lázaro-Perona F, Fortún J, Fernández-Ruiz M, Suárez AI, Castro C, Cardozo C, Gudiol C, Aguado JM, Paño JR, Pemán J, Salavert M, Garnacho-Montero J, Cisneros JM, Soriano A, Muñoz P, Almirante B, Carratalá J, REIPI, the GEMICOMED (SEIMC) and the Spanish CANDI-Bundle Group. *Med Mycol*. 2018 Nov 10.

FI: 2,799 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

***Candida* periprosthetic joint infection: A rare and difficult-to-treat infection.** Escolà-Vergé L, Rodríguez-Pardo D, Lora-Tamayo J, Morata L, Murillo O, Vilchez H, Sorli L, Carrión LG, Barbero JM, Palomino-Nicás J, Bahamonde A, Jover-Sáenz A, Benito N, Escudero R, Sampedro MF, Vidal RP, Gómez L, Corona PS, Almirante B, Ariza J, Pigrau C, Study Group on Osteoarticular Infections of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (GEIO-SEIMC), and the Spanish Network for Research in Infectious Pathology (REIPI). *J Infect*. 2018 Aug;77(2):151-157.

FI: 4,603 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Relationship Between the Quorum Network (Sensing/Quenching) and Clinical Features of Pneumonia and Bacteraemia Caused by *A. baumannii*. Fernández-García L, Ambroa A, Blasco L, Blieriot I, López M, Álvarez-Marín R, Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Vila J, Rodríguez-Baño J, Garnacho-Montero J, Cisneros JM, Pascual A, Pachón J, Bou G, Smani Y, Tomás M. *Front Microbiol*. 2018 Dec 17;9:3105.

FI: 4,019 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO



A pragmatic approach for mortality prediction after surgery in infective endocarditis: optimizing and refining EuroSCORE. Fernández-Hidalgo N, Ferrería-González I, Marsal JR, Ribera A, Aznar ML, de Alarcón A, García-Cabrera E, Gálvez-Acebal J, Sánchez-Espín G, Reguera-Iglesias JM, De La Torre-Lima J, Lomas JM, Hidalgo-Tenorio C, Vallejo N, Miranda B, Santos-Ortega A, Castro MA, Tornos P, García-Dorado D, Almirante B. Clin Microbiol Infect. 2018 Oct;24(10):1102.e7-1102.e15.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Impact of Staphylococcus aureus phenotype and genotype on the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis. A multicentre, longitudinal, prospective, observational study. Fernández-Hidalgo N, Ribera A, Larrosa MN, Viedma E, Origüen J, de Alarcón A, Fariñas MC, Sáez C, Peña C, Múñez E, García López MV, Gavalda J, Pérez-Montarelo D, Chaves F, Almirante B. Clin Microbiol Infect. 2018 Sep;24(9):985-991.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Effect of Hypoxia on the Pathogenesis of Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa In Vitro and in Murine Experimental Models of Infection. Gil-Marqués ML, Pachón-Ibáñez ME, Pachón J, Smani Y. Infect Immun. 2018 Sep 21;86(10). pii: e00543-18.

FI: 3,256 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Outpatient parenteral antimicrobial therapy in Enterococcus faecalis infective endocarditis. Gil-Navarro MV, López-Cortés LE, Luque-Márquez R, Gálvez-Acebal J, de Alarcón-González A. J Clin Pharm Ther. 2018 Apr;43(2):220-223.

FI: 1,661 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Administration of taurolidine-citrate lock solution for prevention of central venous catheter infection in adult neutropenic haematological patients: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial (TAURCAT). Gudiol C, Nicolae S, Royo-Cebrecos C, Aguilar-Guisado M, Montero I, Martín-Gandul C, Perayre M, Berbel D, Encuentra M, Arnan M, Cisneros-Herreros JM, Carratalà J. Trials. 2018 May 2;19(1):264.

FI: 2,067 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Antimicrobial stewardship in Spain: Programs for Optimizing the use of Antibiotics (PROA) in Spanish hospitals. Horcajada JP, Grau S, Paño-Pardo JR, López A, Oliver A, Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Germs. 2018 Sep 3;8(3):109-112.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Colistin-resistant carbapenemase-producing isolates among Klebsiella spp. and Acinetobacter baumannii in Tripoli, Libya. Kieffer N, Ahmed MO, Elramalli AK, Daw MA, Poirel L, Álvarez R, Nordmann P. J Glob Antimicrob Resist. 2018 Jun;13:37-39.

FI: 2,022 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Next step, OPAT programs as a tool of stewardship programs. López-Cortés LE, Luque R, Cisneros JM, DOMUS OPAT Group. Clin Infect Dis. 2018 Dec 10.

FI: 9,117 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Systematic review of the efficacy of statins for the treatment of Alzheimer's disease. Mejías-Trueba M, Pérez-Moreno MA, Fernández-Arche MÁ. Clin Med (Lond). 2018 Feb;18(1):54-61.

FI: 1,497 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Novel Indicators for Enhancing the Clinical Outcome Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs. Molina J, Peñalva G, Lepe JA, Valencia R, Gil-Navarro MV, Cisneros JM. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018 Jun;39(6):758-759.

FI: 3,084 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Intestinal colonization due to Escherichia coli ST131: risk factors and prevalence. Morales Barroso I, López-Cerero L, Navarro MD, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Antimicrob Resist Infect Control. 2018 Nov 15;7:135.

FI: 3,568 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

QuantiFERON-TB Gold In-Tube as a Confirmatory Test for Tuberculin Skin Test in Tuberculosis Contact Tracing: A Noninferiority Clinical Trial. Muñoz L, Santin M, Alcaide F, Ruiz-Serrano MJ, Gijón P, Bermúdez E, Domínguez-Castellano A, Navarro MD, Ramírez E, Pérez-Escolano E, López-Prieto MD, Gutiérrez-Rodríguez J, Anibarro L, Calviño L, Trigo M, Cifuentes C, García-Gasalla M, Payeras A, Gasch O, Espasa M, Agüero R, Ferrer D, Casas X, González-Cuevas A, García-Zamalloa A, Bikuña E, Lecuona M, Galindo R, Ramírez-Lapausa M, Carrillo R, OPTIMIST Study Team. Clin Infect Dis. 2018 Jan 18;66(3):396-403.

FI: 9,117 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Left endocarditis, changes in the new millennium. Noureddine-López M, de la Torre-Lima J, Ruiz-Morales J, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, de Alarcón González CA, por el Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Med Clin (Barc). 2018 May 25. pii: S0025-7753(18)30288-4.

FI: 1,168 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

The methodology of surveillance for antimicrobial resistance and healthcare-associated infections in Europe (SUSPIRE): a systematic review of publicly available information. Núñez-Núñez M, Navarro MD, Palomo V, Rajendran NB, Del Toro MD, Voss A, Sharland M, Sifakis F, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J, EPI-Net, Combacte-Magnet and EUCIC Group for SUSPIRE. Clin Microbiol Infect. 2018 Feb;24(2):105-109.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

**Efficacy of Colistin and Its Combination With Rifampin in Vitro and in Experimental Models of Infection Caused by Carbapenemase-Producing Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae*.**

Pachón-Ibáñez ME, Labrador-Herrera G, Cebrero-Cangueiro T, Díaz C, Smani Y, Del Palacio JP, Rodríguez-Baño J, Pascual A, Pachón J, Conejo MC. *Front Microbiol.* 2018 May 15;9:912.

FI: 4,019 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Impact of de-escalation on prognosis of patients with bacteraemia due to Enterobacteriaceae: a post-hoc analysis from a multicenter prospective cohort.

Palacios-Baena ZR, Delgado-Valverde M, Valiente Méndez A, Almirante B, Gómez-Zorrilla S, Borrell N, Corzo JE, Gurguí M, de la Calle C, García-Álvarez L, Ramos L, Gozalo M, Morosini MI, Molina J, Causse M, Pascual Á, Rodríguez-Baño J, REIPI/GEIRAS-SEIMC BACTERIEMIA-MIC group. *Clin Infect Dis.* 2018 Dec 8.

FI: 9,117 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Detection of spleen, kidney and liver infarcts by abdominal computed tomography does not affect the outcome in patients with left-side infective endocarditis.

Parra JA, Hernández L, Muñoz P, Blanco G, Rodríguez-Álvarez R, Vilar DR, de Alarcón A, Goenaga MA, Moreno M, Fariñas MC, Spanish Collaboration on Endocarditis-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES). *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(33):e11952.

FI: 2,028 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Intracellular Trafficking and Persistence of *Acinetobacter baumannii* Requires Transcription Factor EB.

Parra-Millán R, Guerrero-Gómez D, Ayerbe-Algaba R, Pachón-Ibáñez ME, Miranda-Vizueté A, Pachón J, Smani Y. *mSphere.* 2018 Mar 28;3(2). pii: e00106-18.

FI: 3,575 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Synergistic activity of an OmpA inhibitor and colistin against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanistic analysis and in vivo efficacy.

Parra-Millán R, Vila-Farrés X, Ayerbe-Algaba R, Varese M, Sánchez-Encinales V, Bayó N, Pachón-Ibáñez ME, Teixidó M, Vila J, Pachón J, Giralte E, Smani Y. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Dec 1;73(12):3405-3412.

FI: 5,217 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Executive summary of imported infectious diseases after returning from foreign travel: Consensus document of the Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC).

Pérez-Arellano JL, Górgolas-Hernández-Mora M, Salvador F, Carranza-Rodríguez C, Ramírez-Olivencia G, Martín-Echeverría E, Rodríguez-Guardado A, Norman F, Velasco-Tirado V, Zubero-Sulibarría Z, Rojo-Marcos G, Muñoz-Gutiérrez J, Ramos-Rincón JM, Sánchez-Seco-Fariñas MP, Velasco-Arribas M, Belhassen-García M, Lago-Nuñez M, Cañas García-Otero E, López-Vélez R. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 Mar;36(3):187-193.

FI: 1,707 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Evaluation of the impact of a nationwide massive online open course on the appropriate use of antimicrobials.

Pérez-Moreno MA, Peñalva-Moreno G, Praena J, González-González A, Martínez-Cañavate MT, Rodríguez-Baño J, Cisneros JM. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Aug 1;73(8):2231-2235.

FI: 5,217 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem versus vancomycin for complicated bacteraemia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a randomized clinical trial.

Pericàs JM, Moreno A, Almela M, García-de-la-Mària C, Marco F, Muñoz P, Peña C, de Alarcón A, Del Río A, Eworo A, Cruceta A, Paré JC, Mestres CA, Miró JM, FOSIMI Investigators. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Jun;24(6):673-676.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Application of BioFire FilmArray Blood Culture Identification panel for rapid identification of the causative agents of ventilator-associated pneumonia.

Pulido MR, Moreno-Martínez P, González-Galán V, Fernández Cuenca F, Pascual Á, Garnacho-Montero J, Antonelli M, Dimopoulos G, Lepe JA, McConnell JM, Cisneros JM, MagicBullet Working Group. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Nov;24(11):1213.e1-1213.e4.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis.

Ramos-Martínez A, Muñoz Serrano A, de Alarcón González A, Muñoz P, Fernández-Cruz A, Valerio M, Fariñas MC, Gutiérrez-Cuadra M, Miró JM, Ruiz-Morales J, Sousa-Regueiro D, Montejo JM, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Domínguez F, Spanish Collaboration on Endocarditis – Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES). *J Infect Chemother.* 2018 Jul;24(7):555-562.

FI: 1,777 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Risk factors of pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome: A multicenter prospective cohort study.

Regueiro A, Falces C, Pericàs JM, Muñoz P, Martínez-Sellés M, Valerio M, Sousa Regueiro D, Castelo L, de Alarcón A, Cobo Belaustegui M, Goenaga MA, Hidalgo-Tenorio C, Martínez-Marcos FJ, Gainzarain Arana JC, Miro JM, y los investigadores del Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES). *Int J Cardiol.* 2018 Dec 15;273:193-198.

FI: 4,034 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Predictors of outcome in patients with severe sepsis or septic shock due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae.

Russo A, Falcone M, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, Viale PL, Oliver A, Ruiz-Garbajosa P, Gasch O, Gozalo M, Pitout J, Akova M, Peña C, Cisneros JM, Hernández-Torres A, Farcomeni A, Prim N, Origiñ J, Bou G, Tacconelli E, Tumbarello M, Hamprecht A, Karaiskos I, de la Calle C, Pérez F, Schwaber MJ, Bermejo J, Lowman W, Hsueh PR, Mora-Rillo M, Rodríguez-Gómez J, Souli M, Bonomo RA, Paterson DL, Carmeli Y, Pascual Á, Rodríguez-Baño J, Venditti M, REIPI/ESGBIS/INCREMENT investigators. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Nov;52(5):577-585.

FI: 4,253 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO



Comparison of Predictors and Mortality Between Bloodstream Infections Caused by ESBL-Producing *Escherichia coli* and ESBL-Producing *Klebsiella pneumoniae*. Scheuerman O, Schechner V, Carmeli Y, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, Viale PL, Oliver A, Ruiz-Garbajosa P, Gasch O, Gozalo M, Pitout J, Akova M, Peña C, Molina J, Hernández-Torres A, Venditti M, Prim N, Origüen J, Bou G, Tacconelli E, Tumbarello M, Hamprecht A, Karaiskos I, de la Calle C, Pérez F, Schwaber MJ, Bermejo J, Lowman W, Hsueh PR, Navarro-San Francisco C, Bonomo RA, Paterson DL, Pascual Á, Rodríguez-Baño J, REIPI/ESGBIS/INCREMENT investigators. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018 Jun;39(6):660-667.

FI: 3,084 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Prevalence and transmission dynamics of *Escherichia coli* ST131 among contacts of infected community and hospitalized patients. Torres E, López-Cerero L, Morales I, Navarro MD, Rodríguez-Baño J, Pascual A. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Jun;24(6):618-623.

FI: 5,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Prognostic implications of a negative echocardiography in patients with infective endocarditis. Vicent L, Saldívar HG, Bouza E, Muñoz P, Cuerpo G, de Alarcón A, Vidal B, Cobo M, Goenaga MÁ, Carrasco-Chinchilla F, Montejo M, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Vinuesa-García D, Martínez-Sellés M, GAMES investigators (Appendix 1). *Eur J Intern Med.* 2018 Jun;52:40-48.

FI: 3,282 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Infective Endocarditis in Patients With Bicuspid Aortic Valve or Mitral Valve Prolapse. Zegri-Reiz I, de Alarcón A, Muñoz P, Martínez Sellés M, González-Ramallo V, Miro JM, Falces C, González Rico C, Kortajarena Urkola X, Lepe JA, Rodríguez Álvarez R, Reguera Iglesias JM, Navas E, Domínguez F, García-Pavía P, Spanish Collaboration on Endocarditis-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis infecciosa en España (GAMES). *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jun 19;71(24):2731-2740.

FI: 16,834 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

PROYECTOS

• PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE CARBAPENEMAS EN EL MARCO DEL PIRASOA

Financiador: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Importe: 93.200,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• COMBACTE CARE - COMBATTING BACTERIAL RESISTANCE IN EUROPE - CARBAPENEM RESISTANCE

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 1.295382,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

• EUROPEAN JOINT ACTION ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND ASSOCIATED INFECTIONS

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 62.588,58 €

Duración del proyecto (meses): 36

• MAGIC BULLET - OPTIMISATION OF TREATMENT WITH OFF-PATENT ANTIMICROBIAL AGENTS OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA (VAP) DUE TO ACINETOBACTER BAUMANNII, PSEUDOMONAS AERUGINOSA AND OTHERS MULTI RESISTANT GRAM NEGATIVE BACILLI

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 2.502.287,86 €

Duración del proyecto (meses): 108

• EFICACIA TERAPEUTICA DE LA LISOFOSFATIDILCOLINA CON DOSIS MÚLTIPLES Y COMBINADA CON ANTIBIÓTICOS EN MODELOS EXPERIMENTALES DE INFECCIONES CAUSADOS POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 110.715,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• EFECTO DEL PH DE LA ORINA EN LA EFICACIA CLÍNICA Y/O MICROBIOLÓGICA DEL TRATAMIENTO DE INFECCIONES URINARIAS EN RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE RIÑÓN

Financiador: Instituto de Salud Carlos III

Importe: 83.490 €

Duración del proyecto (meses): 36

• IMPACTO CLÍNICO Y MICROBIOLÓGICO DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIOESPECÍFICO PARA CENTROS SOCIO-SANITARIOS. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO POR GRUPOS. ENSAYO PROA-SENIOR.

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 146.107,50 €

Duración del proyecto (meses): 36

• RESPUESTA INMUNITARIA CELULAR, INNATA Y ADAPTATIVA, EN LAS INFECCIONES POR ACINETOBACTER BAUMANNII Y PSEUDOMONAS AERUGINOSA. EFICACIA DE CÉLULAS DE MEMORIA EN MODELOS EXPERIMENTALES DE SEPSIS POR A. BAUMANNII Y P. AERUGINOSA

Financiador: Fundación Progreso y Salud

Importe: 39.100,00 €

Duración del proyecto (meses): 42



- **I-PFIS 2015 LABRADOR HERRERA, GEMA IFI15/00128**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 82.400,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **JR 2017 ÁLVAREZ MARÍN, ROCÍO JR17/00025**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 180.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **IMPACTO CLÍNICO Y ECOLÓGICO DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO (PROA) ESPECÍFICO PARA ATENCIÓN PRIMARIA**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 95.590,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **EFICACIA TERAPEUTICA DE LA LISOFOSFATIDILCOLINA CON DOSIS MULTIPLES Y COMBINADA CON ANTIBIOTICOS EN MODELOS EXPERIMENTALES DE INFECCIONES CAUSADOS POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 110.715,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **ENFERMEDADES INFECCIOSAS - RED 2016 - RD16/0016/0009**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 487.330,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

- **ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, MULTICÉNTRICO, ABIERTO, CONTROLADO, EN FASE III, PARA EVALUAR LA EFICACIA DE FOSFOMICINA VS MEROPENEM O CEFTRIAXONA EN EL TRATAMIENTO DIRIGIDO DE LA INFECCIÓN URINARIA BACTERIÉMICA POR ESCHERICHIA COLI MULTIRRESISTENTE. FOREST - 2017/2269**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Duración del proyecto (meses): 36

TESIS

- **HYPOXIA EFFECT ON GENETIC REGULATION AND VIRULENCE IN ACINETOBACTER BAUMANNII AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA, IN VITRO AND IN VIVO, AND ON INNATE IMMUNE RESPONSE IN INFECTIONS CAUSED BY BOTH PATHOGENS**

Doctorando: MARÍA LUISA GIL MARQUÉS

Fecha de lectura: 06/11/2018

Director: PACHÓN DÍAZ JERÓNIMO, PACHÓN IBÁÑEZ M^a EUGENIA, MCCONNELL MICHAEL

PATENTES

- **PIPERAZINE DERIVATIVES AS ANTIVIRAL AGENTS WITH INCREASED THERAPEUTIC ACTIVITY**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Fecha Solicitud: 21/09/2018 – 23/08/2018

Número de Registro: EP17707003.4 - JP2018-562722





Coordinador del grupo

Olaf Neth

Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas, Reumatología e Inmunodeficiencias, Hospital Infantil. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Camacho Lovillo, Marisol.** Lda. en Medicina. FEA.
- **De Felipe Carrillo, Beatriz.** Doctora en Biología. Técnico.
- **Falcón Neyra, Lola.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Obando Santaella, Ignacio.** Doctor en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Olbrich, Peter.** Doctor en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Fernandez Silveira, Laura.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Goycochea Valdivia, Walter.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Sánchez Moreno, Paula.** Lda. en Medicina. FEA.

RESUMEN

El grupo de investigación en pediatría se trata de un equipo de investigación multidisciplinar formado a su vez por diferentes sub-especializaciones. Las líneas de investigación son las siguientes:

1. Realizar un cribado neonatal para la detección precoz de inmunodeficiencias primarias (IDP)
2. Estudiar el impacto de la:
 - microbiota intestinal en el desarrollo de la respuesta inmune en pacientes con Artritis Idiopática juvenil (AIJ)
 - antibioterapia sobre la microbiota y metaboloma intestinal en el niño menor de dos años.
3. Avanzar en el desarrollo de vacunas anti-neumocócicas utilizando la tecnología de proteómica.
4. Optimizar el diagnóstico y manejo en pacientes con desregulación inmune:
 - JAK-inhibition to prevent the development of pulmonary complications in autosomal dominant Hyper IgE syndrome



- Estudio sobre el efecto de un tratamiento dirigido para pacientes con Síndrome de Jobs - Evaluación de los efectos inmunológicos in vitro (humanos) e inmunológico-clínicos in vivo (ratón transgénico) de un inhibidor de quinasa de JAK.
- Screening de deficiencia de ADA2. Mucho más que una inmunodeficiencia.
- Determinación de la calidad de vida de pacientes con trastornos de regulación inmune y mejora de la misma a través de la optimización del diagnóstico y tratamiento en Andalucía.

PUBLICACIONES

Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. Barzaghi F, Amaya Hernández LC, Neven B, Ricci S, Kucuk ZY, Bleasing JJ, Nademi Z, Slatter MA, Ulloa ER, Shcherbina A, Roppelt A, Worth A, Silva J, Aiuti A, Murguía-Favela L, Speckmann C, Carneiro-Sampaio M, Fernandes JF, Baris S, Ozen A, Karakoc-Aydiner E, Kiykim A, Schulz A, Steinmann S, Notarangelo LD, Gambineri E, Lionetti P, Shearer WT, Forbes LR, Martínez C, Moshous D, Blanche S, Fisher A, Ruemmele FM, Tissandier C, Ouachee-Chardin M, Rieux-Laucat F, Cavazzana M, Qasim W, Lucarelli B, Albert MH, Kobayashi I, Alonso L, Díaz De Heredia C, Kanegane H, Lawitschka A, Seo JJ, González-Vicent M, Díaz MA, Goyal RK, Sauer MG, Yesilipek A, Kim M, Yilmaz-Demirdag Y, Bhatia M, Khlevner J, Richmond Padilla EJ, Martino S, Montin D, Neth O, Molinos-Quintana A, Valverde-Fernández J, Broides A, Pinsk V, Ballauf A, Haerynck F, Bordon V, Dhooge C, García-Lloret ML, Bredius RG, Kałwak K, Haddad E, Seidel MG, Duckers G, Pai SY, Dvorak CC, Ehl S, Locatelli F, Goldman F, Gennery AR, Cowan MJ, Roncarolo MG, Bacchetta R, Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) and the Inborn Errors Working Party (IEWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Mar;141(3):1036-1049.e5.

FI: 13,258 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

CD57 identifies T cells with functional senescence before terminal differentiation and relative telomere shortening in patients with activated PI3 kinase delta syndrome. Cura Daball P, Ventura Ferreira MS, Ammann S, Klemann C, Lorenz MR, Warthorst U, Leahy TR, Conlon N, Roche J, Soler-Palacín P, García-Prat M, Fuchs I, Fuchs S, Beier F, Brümmendorf TH, Speckmann C, Olbrich P, Neth O, Schwarz K, Ehl S, Rensing-Ehl A. *Immunol Cell Biol.* 2018 Nov;96(10):1060-1071.

FI: 3,795 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Increased Risk for Malignancies in 131 Affected CTLA4 Mutation Carriers. Egg D, Schwab C, Gabrysch A, Arkwright PD, Cheesman E, Giulino-Roth L, Neth O, Snapper S, Okada S, Moutschen M, Delvenne P, Pecher AC, Wolff D, Kim YJ, Seneviratne S, Kim KM, Kang JM, Ojaimi S, McLean C, Warnatz K, Seidl M, Grimbacher B. *Front Immunol.* 2018 Sep 10;9:2012.

FI: 5,511 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Time to Switch to Second-line Antiretroviral Therapy in Children With Human Immunodeficiency Virus in Europe and Thailand. European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EP-PICC) Study Group in EuroCoord. *Clin Infect Dis.* 2018 Feb 1;66(4):594-603.

FI: 9,117 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) or STAT3 mutations. Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, Castro-Wagner J, Schussler E, Weinacht KG, Plant AS, Su HC, Allenspach EJ, Slatter M, Abinun M, Lilic D, Cunningham-Rundles C, Eckstein O, Olbrich P, Guillerman RP, Patel NC, Demirdag YY, Zerbe C, Freeman AF, Holland SM, Szabolcs P, Gennery A, Torgerson TR, Milner JD, Leiding JW. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Nov;142(5):1665-1669.

FI: 13,258 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Transient hyperandrogenism in 2 preterm twins with exposure to antiretrovirals. García García E, Falcón-Neyra L, Audí L. *Med Clin (Barc).* 2018 Jan 23;150(2):81-82.

FI: 1,168 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Study of an extended family with CTLA-4 deficiency suggests a CD28/CTLA-4 independent mechanism responsible for differences in disease manifestations and severity. Hou TZ, Olbrich P, Soto JML, Sánchez B, Moreno PS, Borte S, Stauss HJ, Burns SO, Walker LSK, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Sansom DM, Neth O. *Clin Immunol.* 2018 Mar;188:94-102.

FI: 3,557 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Aiuti A, Aleinikova O, Bangs C, Baris S, Barzaghi F, Baxendale H, Buckland M, Burns SO, Cancrini C, Cant A, Cathébras P, Cavazzana M, Chandra A, Conti F, Coulter T, Devlin LA, Edgar JDM, Faust S, Fischer A, García-Prat M, Hammarström L, Heeg M, Jolles S, Karakoc-Aydiner E, Kindle G, Kiykim A, Kumararatne D, Grimbacher B, Longhurst H, Mahlaoui N, Milota T, Moreira F, Moshous D, Mukhina A, Neth O, Neven B, Nieters A, Olbrich P, Ozen A, Pachlopnik Schmid J, Picard C, Prader S, Rae W, Reichenbach J, Rusch S, Savic S, Scarselli A, Scheible R, Sediva A, Sharapova SO, Shcherbina A, Slatter M, Soler-Palacín P, Stanislas A, Suárez F, Tucci F, Uhlmann A, van Montfrans J, Warnatz K, Williams AP, Wood P, Kracker S, Condliffe AM, Ehl S. *Front Immunol.* 2018 Mar 16;9:543.

FI: 5,511 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

STAT1 and STAT3 mutations: important lessons for clinical immunologists. Olbrich P, Freeman AF. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Dec;14(12):1029-1041.

FI: 3,436 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO



Use of Xpert MTB/RIF Ultra assays among paediatric tuberculosis experts in Europe. Villanueva P, Neth O, Ritz N, Tebruegge M, Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group. Eur Respir J. 2018 May 17;51(5). pii: 1800346.

FI: 12,244 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. Schwab C, Gabrys A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, Hoshino A, Kobayashi M, Imai K, Takagi M, Dybedal I, Haddock JA, Sansom DM, Lucena JM, Seidl M, Schmitt-Graeff A, Reiser V, Emmerich F, Frede N, Bulashevska A, Salzer U, Schubert D, Hayakawa S, Okada S, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzelkova L, Sumnik Z, Sediva A, Slatter M, Arkwright PD, Cant A, Lorenz HM, Giese T, Lougaris V, Plebani A, Price C, Sullivan KE, Moutschen M, Litzman J, Freiburger T, van de Veerdonk FL, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Pachlopnik Schmid J, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Speckmann C, Ehl S, Leichtner A, Blumberg R, Franke A, Snapper S, Zeissig S, Cunningham-Rundles C, Giulino-Roth L, Elemento O, Dückers G, Niehues T, Fronkova E, Kanderová V, Platt CD, Chou J, Chatila TA, Geha R, McDermott E, Bunn S, Kurzai M, Schulz A, Alsina L, Casals F, Deyà-Martínez A, Hambleton S, Kanegane H, Taskén K, Neth O, Grimbacher B. J Allergy Clin Immunol. 2018 Dec;142(6):1932-1946.

FI: 13,258 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. Armangue T, Spatola M, Vlaga A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martínez-Heras E, Llufrú S, Muchart J, Erro ME, Abaira L, Moris G, Monros-Giménez L, Corral-Corral Í, Montejo C, Toledo M, Bataller L, Secondi G, Ariño H, Martínez-Hernández E, Juan M, Marcos MA, Alsina L, Saiz A, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J. Lancet Neurol. 2018 Sep;17(9):760-772. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8. (Article)

FI: 27,144 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Typhoid fever causing haemophagocytic lymphohistiocytosis in a non-endemic country - first case report and review of the current literature. Sánchez-Moreno P, Olbrich P, Falcón-Neyra L, Lucena JM, Aznar J, Neth O. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018 Jun 7. pii: S0213-005X(18)30186-1. doi: 10.1016/j.eimc.2018.04.011. (Article)

FI: 1,707 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• IMPACTO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Financiador: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Importe: 6.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

• IMPACTO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 74.415,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA VACUNACIÓN ANTIGRI PAL EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL 2014

Financiador: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Importe: 6.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 71

• ¿CÓMO INFLUYE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL?

Financiador: EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES

Importe: 100.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• ESTUDIO SOBRE EL EFECTO DE UN TRATAMIENTO DIRIGIDO PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE JOBS - EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS INMUNOLÓGICOS IN VITRO (HUMANOS) E INMUNOLÓGICO-CLÍNICOS IN VIVO (RATÓN TRANSGÉNICO) DE UN INHIBIDOR DE QUINASA DE JAK

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 60.450,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• EVOLUTION OF INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASE AND NASOPHARYNGEAL CARRIAGE AMONG ANDALUSIAN CHILDREN AFTER THE INTRODUCTION OF PCV13 UNIVERSAL CHILDHOOD VACCINATION

Financiador: Pfizer

Importe: 171.452,00 €

Duración del proyecto (meses): 24



Coordinador del grupo

Jesús Gómez Mateos

Director de la Unidad Clínica de Gestión de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Virgen de Valme. Profesor Asociado - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Bernal Martínez, Samuel.** Dr. en Biología Molecular. FEA.
- **Conde Virtudes, Mercedes.** Lda. en Biología. Técnico de apoyo.
- **Corzo Delgado, Juan E.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Fernández Fuertes, Marta.** Lda. en Biología. Técnico de apoyo.
- **García López, José Luis.** Dr. en Medicina. FEA.
- **González-Serna Martín, Manuel Alejandro.** Dr. en Biología. Miguel Servet I.
- **León Jiménez, Eva María.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Lozano de León-Naranjo, Fernando.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Macías Sánchez, Juan.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Martín Mazuelos, Estrella.** Dra. en Farmacia. FEA.
- **Merchante Gutiérrez, Nicolás.** Dr. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Pineda Vergara, Juan Antonio.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Real Navarrete, Luis Miguel.** Dr. en Biología. Nicolás Monardes.
- **Rincón Mayo, M^a Pilar.** Lda. en Biología y Farmacia. Técnico de apoyo.
- **Sayago Carro, Carmen.** Diplomada en Enfermería. Técnico de apoyo.
- **Vargas Romero, Julio.** Ldo. en Farmacia. FEA.

RESUMEN

La Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología (UCEIM) estableció las siguientes líneas de Investigación:

1. Clínica y microbiológica de pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC);
2. Clínica y microbiológica de pacientes con infección por el VIH/sida;
3. Clínica y microbiológica de infección nosocomial por microorganismos multirresistentes;
4. De nuevos métodos de estudio de sensibilidad "in vitro" a hongos y bacterias;
5. De nuevas técnicas diagnósticas de Microbiología Molecular.

Dicha estrategia de trabajo se concretó en los siguientes estudios financiados:

- Evaluación secuencial de los cambios en la rigidez hepática en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y el VIH;
- Prevalencia y factores asociados a esteatosis hepática en pacientes infectados por VIH;
- Estudio del impacto de la concentración mínima inhibitoria y puntos de corte de sensibilidad (CLSI, EUCAST y farmacocinéticas /farmacodinámicos) en el pronóstico de la bacteriemia por Enterobacteriaceae;
- Evaluación de la determinación del anticuerpo Antimicelio de *Cándida albicans* para realizar el diagnóstico precoz de la candidiasis invasora en el paciente crítico;



- Infecciones de transmisión sexual: evaluación del uso de muestras no invasivas, determinación de la carga viral e indicadores de integración en la detección y evolución de las infecciones por Virus del Papiloma Humano (VPH);
- Respuesta clínica al tratamiento en los pacientes infectados por subtipos no-B de VIH. Comparación con la respuesta en pacientes infectados por VIH subtipo B. Adecuación del tratamiento, mejora de su efectividad y eficiencia;
- Determinación de resistencias a Inhibidores de Proteasa en infecciones por el VHC.
- Estudio del impacto de las variaciones genéticas del VHC asociadas a resistencia en la respuesta a los tratamientos libres de interferón.
- Identificación de factores genéticos asociados a resistencia a la infección por VHC.
- Identificación de factores genéticos asociados a la evolución de la rigidez hepática en pacientes que alcanzan respuesta viral sostenida.
- Identificación de factores asociados con el desarrollo de complicaciones hepáticas tras lograr respuesta viral sostenida.

PUBLICACIONES

Impact of interferon-free regimens on the glomerular filtration rate during treatment of chronic hepatitis C in a real-life cohort. Álvarez-Ossorio MJ, Sarmento E Castro R, Granados R, Macías J, Morano-Amado LE, Ríos MJ, Merino D, Álvarez EN, Collado A, Pérez-Pérez M, Téllez F, Martín JM, Méndez J, Pineda JA, Neukam K, HEPVIR-DAA, GEHEP-MONO, RIS-HEP07 and RIS-HEP13 Study Groups. *J Viral Hepat.* 2018 Jun;25(6):699-706.

FI: 4,237 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

HERC1 Ubiquitin Ligase Is Required for Normal Axonal Myelination in the Peripheral Nervous System. Bachiller S, Roca-Ceballos MA, García-Domínguez I, Pérez-Villegas EM, Martos-Carmona D, Pérez-Castro MÁ, Real LM, Rosa JL, Tabares L, Venero JL, Armengol JÁ, Carrión ÁM, Ruiz R. *Mol Neurobiol.* 2018 Dec;55(12):8856-8868.

FI: 5,076 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Relapse or reinfection after failing hepatitis C direct acting antiviral treatment: Unravelling by phylogenetic analysis. Cuyper L, Pérez AB, Chueca N, Aldámiz-Echevarría T, Alados JC, Martínez-Sapiña AM, Merino D, Pineda JA, Téllez F, Espinosa N, Salméon J, Rivero-Juárez A, Vivancos MJ, Hontañón V, Vandamme AM, García F. *PLoS One.* 2018 Jul 25;13(7):e0201268.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL, Casado M, Rodríguez M,

Turnes J, Morano Amado LE, Morillas RM, Fornis X, Pascasio Acevedo JM, Andrade RJ, Rivero A, Carrión JA, Lens S, Riveiro-Barciela M, McNabb B, Zhang G, Camus G, Stamm LM, Brainard DM, Subramanian GM, Buti M. *Gastroenterology.* 2018 Oct;155(4):1120-1127.e4.

FI: 20,773 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Bacterial translocation and clinical progression of HCV-related cirrhosis in HIV-infected patients. Merchante N, Aldámiz-Echevarría T, García-Álvarez M, Rivero-Juárez A, Macías J, Miralles P, Jiménez-Sousa MA, Mancebo M, Pérez-Latorre L, Pineda-Tenor D, Berenguer J, Resino S, Pineda JA. *J Viral Hepat.* 2018 Feb;25(2):180-186.

FI: 4,237 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Sustained virological response to direct-acting antiviral regimens reduces the risk of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV-coinfected patients with cirrhosis. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Villalobos M, Omar M, Rincón P, Rivero A, Pérez-Pérez M, Raffo M, López-Montesinos I, Palacios R, Gómez-Vidal MA, Macías J, Pineda JA, Members of the HEPVIR-Cirrhosis Study Group. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Sep 1;73(9):2435-2443.

FI: 5,217 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Hepatocellular carcinoma after sustained virological response with interferon-free regimens in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. Merchante N, Rodríguez-Arrondo F, Revollo B, Merino E, Ibarra S, Galindo MJ, Montero M, García-Deltoro M, Rivero-Juárez A, Téllez F, Delgado-Fernández M, Ríos-Villegas MJ, García MA, Vera-Méndez FJ, Ojeda-Burgos G, López-Ruz MA, Metola L, Omar M, Alemán-Valls MR, Aguirrebena K, Portu J, Raffo M, Macías J, Pineda JA, GEHEP-002 Study Group. *AIDS.* 2018 Jul 17;32(11):1423-1430.

FI: 4,914 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir in HIV/HCV-coinfected patients with genotype 1 in real-life practice. Pineda JA, Rivero-Juárez A, de Los Santos I, Collado A, Merino D, Morano-Amado LE, Ríos MJ, Pérez-Pérez M, Téllez F, Palacios R, Pérez AB, Mancebo M, Rivero A, Macías J. *HIV Clin Trials.* 2018 Feb;19(1):23-30.

FI: 1,379 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Baseline resistance-guided therapy does not enhance the response to interferon-free treatment of HCV infection in real life. Real LM, Macías J, Pérez AB, Merino D, Granados R, Morano L, Delgado M, Ríos MJ, Galera C, Deltoro MG, Merchante N, García F, Pineda JA. *Sci Rep.* 2018 Oct 8;8(1):14905.

FI: 4,122 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Executive summary: Consensus document of the diagnosis, management and prevention of infection with the hepatitis E virus: Study Group for Viral Hepatitis (GEHEP) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). Rivero-Juárez A, Aguilera A, Avellón A, García-Deltoro M, García F, Gortazar C, Granados R, Macías J, Merchante N, Oteo JA, Pérez-Gracia MT, Pineda JA, Rivero A, Rodríguez-Lázaro D, Téllez F, Morano-Amado LE, Grupo redactor de GeHEP SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 Jul 30. pii: S0213-005X(18)30227-1.

FI: 1,707 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO



PROYECTOS

- **IMPACTO DE LA COINFECCIÓN POR VIH SOBRE EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C QUE LOGRAN RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.**

Financiador: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Importe: 4.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 12

- **BÚSQUEDA DE FACTORES GENÉTICOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO DEL COLESTEROL IMPLICADOS EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

Financiador: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Importe: 6.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 12

- **HEPCARE EUROPE: HEP CARE EUROPE**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 185.570,00 €

Duración del proyecto (meses): 42

- **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES MONOINFECTADOS POR VIRUS DE LA HEPATITIS C BASADO EN ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN CONDICIONES DE USO REAL: COHORTE PROSPECTIVA GEHEP-MONO (GEHEP-001)**

Financiador: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Importe: 46.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 12

- **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTORIA NATURAL DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH Y/O CON HEPATITIS VÍRICAS**

Financiador: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

Importe: 10.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 12

- **IDENTIFICACIÓN DE FACTORES GENÉTICOS RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN INDIVIDUOS CURADOS DE LA INFECCIÓN POR VHC**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 59.263,92 €

Duración del proyecto (meses): 24

- **HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS HEPÁTICA COMPENSADA DIAGNOSTICADA POR ELASTOMETRÍA HEPÁTICA TRANSITORIA EN PACIENTES COINFECTADOS POR VIH/VHC**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD

Importe: 31.348,92 €

Duración del proyecto (meses): 42

- **INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN AGUDA PRIMARIA Y DE REINFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES PORTADORES DEL VIH EN ANDALUCÍA**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 98.615,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA FUNCIÓN HEPÁTICA DE PACIENTES CON CIRROSIS POR VHC, CON Y SIN COINFECCIÓN POR VIH, EN RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL FRENTE AL VHC**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 147.015,00 €

Duración del proyecto (meses): 42

- **IMPACTO DE LA COINFECCIÓN POR VIH SOBRE EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C QUE LOGRAN RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 105.875,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **SIDA - RED 2016 - RD16/0025/0010**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 162.250,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

PATENTES

- **MÉTODO PARA DETERMINAR LA BAJA SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

Titular: UNIVERSIDAD DE JAÉN, SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Fecha Solicitud: 26/09/2018

Número de Registro: P201831069

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

- **Royo JL, Real LM.** Genetic Association Studies in Host–Pathogen Interaction Analysis. **HOST-PATHOGEN INTERACTIONS: METHODS AND PROTOCOLS.** Pp: 1-11 Humana Press; 2018. ISBN 978-1-4939-7603-4.



Coordinador del grupo

Antonio Pavón Delgado

Doctor en Medicina. Jefe de Sección. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Aguayo Maldonado, Josefa.** Dra. en Medicina. Profesora Asociada/Jefa de Sección.
- **Bueno Rodríguez, Inmaculada.** Doctora en Medicina. FEA.
- **Calderón López, Gemma Matilde.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Duque Sánchez, Cristina.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Ferrari Cortés, Araceli.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Ferreira Pérez, José Fernando.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **García García, Elisa.** Lda. en Medicina. FEA.
- **García Rodríguez, Esther.** Dra. en Medicina. FEA.
- **García Vallecillo, Mercedes.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Jiménez Parrilla, Francisco.** Doctor en Medicina. FEA.
- **Macías Díaz, Carmen.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Pérez Sánchez, Antonio.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Rojas Feria, Pilar.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Varela Rubio, Elena.** Lda. en Medicina. FEA.

RESUMEN

Cursos de formación continuada, acreditados por la Agencia de Calidad de Andalucía.

PUBLICACIONES

Oxidative stress in perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Núñez A, Benavente I, Blanco D, Boix H, Cabañas F, Chaffanel M, Fernández-Colomer B, Fernández-Lorenzo JR, Loureiro B, Moral MT, Pavón A, Tofé I, Valverde E, Vento M, co-investigadores del ensayo clínico. *An Pediatr (Barc)*. 2018 Apr;88(4):228.e1-228.e9.

FI: 1,318 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Reply to Nevez et al. Rojas P, Friaza V, García E, de la Horra C, Vargas SL, Calderón EJ, Pavón A. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 1;67(4):646.

FI: 9,117 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Modulation of faecal metagenome in Crohn's disease: Role of microRNAs as biomarkers. Rojas-Feria M, Romero-García T, Fernández Caballero-Rico JÁ, Pastor Ramírez H, Avilés-Recio M, Castro-Fernández M, Chueca Porcuna N, Romero-Gómez M, García F, Grande L, Del Campo JA. *World J Gastroenterol*. 2018 Dec 14;24(46):5223-5233.

FI: 3,300 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Carotenoid Content in Human Colostrum is Associated to Preterm/Full-Term Birth Condition. Xavier AAO, Díaz-Salido E, Arenilla-Vélez I, Aguayo-Maldonado J, Garrido-Fernández J, Fontecha J, Sánchez-García A, Pérez-Gálvez A. *Nutrients*. 2018 Nov 3;10(11). pii: E1654.

FI: 4,196 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO



Coordinadora del grupo

María Victoria Gil Navarro

Facultativo Especialista del Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Álamo Manosalvas, M^a del Carmen.** Dra. en Farmacia. FEA.
- **Álvarez del Vayo, Concepción.** Lda. en Farmacia. FEA.
- **Báez Gutiérrez, Nerea.** Lda. en Farmacia. FIR.
- **Bautista Paloma, Javier.** Ldo. en Farmacia. Jefe de Servicio.
- **Desongles Corrales, Trinidad.** Lda. en Farmacia. FEA.
- **Flores Moreno, Sandra.** Lda. en Farmacia. FEA.
- **García-Avello Fernández-Cueto, Adela.** Lda. en Farmacia. FIR.
- **Guisado Gil, Ana Belén.** Lda. en Farmacia. FIR.
- **Herrera Hidalgo, Laura.** Lda. en Farmacia. FIR.
- **Ladrón de Guevara García, Margarita.** Lda. en Farmacia. FEA.
- **Lluch Colomer, Amparo.** Lda. en Farmacia. FEA.
- **Martínez Turrión, Javier.** Ldo. en Farmacia. FIR.
- **Moleón Ruiz, Marta.** Lda. en Farmacia. FEA.
- **Montecatine Alonso, Elena.** Lda. en Farmacia. FIR.
- **Monzón Moreno, Antonio.** Dr. en Farmacia. FEA.
- **Muñoz Burgos, Marina.** Lda. en Farmacia. FIR.
- **Pérez Blanco, José Luis.** Dr. en Farmacia. FEA.
- **Quintero García, José Pablo.** Dr. en Farmacia. FEA.
- **Rodríguez Pérez, Aitana.** Lda. en Farmacia. FIR.
- **Sánchez Pozo, M^a Isabel.** Lda. en Farmacia. Técnico.
- **Santos Ramos, Bernardo.** Ldo. en Farmacia. FEA.
- **Santos Rubio, M^a Dolores.** Dra. en Farmacia. FEA.
- **Soriano Martínez, María.** Lda. en Farmacia. FEA.
- **Vega Coca, M^a Dolores.** Lda. en Farmacia. FIR.
- **Villalba Moreno, Ángela.** Lda. en Farmacia. FEA.
- **Villanueva Bueno, Cristina.** Lda. en Farmacia. FIR.

RESUMEN

La UGC ha afianzado sus 3 líneas fundamentales de investigación con la consecución de varios proyectos de investigación y la solicitud de nueva financiación que permitan una continuidad en el tiempo de los avances realizados en estas áreas de conocimiento. En la línea de selección de medicamentos, se ha completado con éxito el estudio BeCePaCC que analizaba la utilización de anticuerpos monoclonales como tratamiento de 1ª línea en los pacientes de Cáncer Colorrectal Metastásico, del Sistema Sanitario Público de Andalucía; se ha obtenido financiación del Ministerio de Sanidad, dentro de la convocatoria de Investigación Clínica Independiente, para la realización del estudio EUPPNOEA que analizará el perfil de utilización y los criterios de uso de un fármaco novedoso como Pemetrexed en pacientes de Cáncer de Pulmón no Microcítico, que también se realizará en el ámbito de nuestra comunidad.

Dentro de la línea de pacientes pluripatológicos se completó el proyecto ACAPP (financiado por las ayudas a la investigación de la Fundación MAPFRE) para evaluar las herramientas disponibles en la evaluación de adherencia, adecuación y conciliación del tratamiento de este grupo de pacientes de especial interés. En la actualidad se encuentra en fase de preparación que profundizará en la línea de adecuación al tratamiento de estos pacientes (proyecto CRISSOL); dicho proyecto ha sido presentado a la convocatoria del ISCIII y está



a la espera de resolución. En esta línea se ha estrechado la colaboración con la UGC de Medicina Interna de nuestro hospital que lidera esta línea a nivel nacional.

Respecto a la línea de farmacocinética de antimicrobianos, el ensayo PIPER-TAZO estudia la Eficacia y seguridad de Piperacilina/Tazobactam en 2 pautas de perfusión en pacientes con infección por Pseudomonas aeruginosa.

PUBLICACIONES

Outpatient parenteral antimicrobial therapy in Enterococcus faecalis infective endocarditis.

Gil-Navarro MV, López-Cortés LE, Luque-Márquez R, Gálvez-Acebal J, de Alarcón-González A. J Clin Pharm Ther. 2018 Apr;43(2):220-223.

FI: 1,661 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a patient on extracorporeal membrane oxygenation therapy in intensive care unit.

Herrera Hidalgo L, Guisado Gil AB, Gil Navarro MV, Martín Villén L, Corcia Palomo Y, Martín Bermúdez R. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Aug;74(8):1093-1094.

FI: 2,679 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Novel Indicators for Enhancing the Clinical Outcome Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs.

Molina J, Peñalva G, Lepe JA, Valencia R, Gil-Navarro MV, Cisneros JM. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018 Jun;39(6):758-759.

FI: 3,084 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

The challenge of aging and pharmacotherapeutic complexity in the HIV + patient.

Morillo-Verdugo R, Blanco Ramos JR, Abdel-Kader Martín L, Álvarez de Sotomayor M. Farm Hosp. 2018 May 1;42(3):120-127.

FI: 0,000 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Effectiveness of an intervention strategy in the biosimilar glargine prescription pattern in primary care.

Saborido-Cansino C, Santos-Ramos B, Carmona-Saucedo C, Rodríguez-Romero MV, González-Martín A, Palma-Amaro A, Rojas-Lucena IM, Almeida-González C, Sánchez-Fidalgo S. Aten Primaria. 2018 May 31. pii: S0212-6567(17)30521-8.

FI: 1,148 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Association Between Drug Burden Index and Functional and Cognitive Function in Patients with Multimorbidity.

Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Rodríguez-Pérez A, Báñez-Toro D, Sánchez-Fidalgo S, Pérez-Guerrero MC, Santos-Ramos B, Nieto-Martín MD. Curr Pharm Des. 2018;24(28):3384-3391.

FI: 2,757 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

PROYECTOS

• **DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA DE DECISIÓN PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTI-BIÓTICOS. IMPLEMENTACIÓN DE LA HERRAMIENTA EN PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS (PROA)**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 27.493,97 €

Duración del proyecto (meses): 12

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

Guisado Gil AB, Herrera Hidalgo L, Gil Navarro MV, Noval Padillo J, Álvarez Marín R. Monitorización de niveles de antimicrobianos. **GUIAS PRIOAM.** Pp: OnLine. Hospital Universitario Virgen del Rocío; 2018. ISBN 978-84-617-0432-3.

Herrera Hidalgo L, Guisado Gil AB, Gil Navarro MV. Coste de los antimicrobianos. **GUIAS PRIOAM.** Pp: OnLine. Hospital Universitario Virgen del Rocío; 2018. ISBN 978-84-617-0432-3.



Coordinador del grupo

Manuel Conde Herrera

Jefe de Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Camino Durán, Francisco.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Gasch Illescas, Antonia.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Martín Hernández, José Ángel.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Morillo García, Aurea.** Doctora en Medicina. FEA.
- **Salamanca Rivera, Celia.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Valencia Martín, Raquel.** Doctora en Medicina. FEA.

PUBLICACIONES

West Nile virus outbreak in humans and epidemiological surveillance, west Andalusia, Spain, 2016. López-Ruiz N, Montañó-Re-macha MDC, Durán-Pla E, Pérez-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Salamanca-Rivera C, Miranda B, Oyonarte-Gómez S, Ruiz-Fernández J. Euro Surveill. 2018 Apr;23(14).

FI: 7,127 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Novel Indicators for Enhancing the Clinical Outcome Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs. Molina J, Peñalva G, Lepe JA, Valencia R, Gil-Navarro MV, Cisneros JM Infect Control Hosp Epidemiol. 2018 Jun;39(6):758-759.

FI: 3,084 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Airborne acquisition of Pneumocystis in bronchoscopy units: a hidden danger to healthcare workers. Morilla R, Martínez-Rísquez MT, de la Horra C, Friaza V, Martín-Juan J, Romero B, Conde M, Varela JM, Calderón EJ, Medrano FJ. Med Mycol. 2018 Oct 4.

FI: 2,799 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

[Implication of a national outbreak of Serratia marcescens associated with a contaminated solution of chlorhexidine in a paediatric hospital]. Morillo Á, Torres MJ, Alonso Salas MT, Conde M, Aznar J. An Pediatr (Barc). 2018 Mar;88(3):171-172.

FI: 1,318 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Coordinador del grupo

Joaquín Quiralte Enríquez

Doctor en Medicina. Director de la UGC de Alergología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Ávila Castellano, M^a Robledo.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Cimbollek, Stefan Henning.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **González-Quevedo Tejerina, Teresa.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Prados Castaño, Manuel.** Dr. en Medicina. FEA.



RESUMEN

- Línea 1. Alergia al polen del olivo: genómica, caracterización de alérgenos y aplicación clínica.
Responsable: Dr. Joaquín Quiralte.
- Línea 2. Reacciones a Aines: genómica y síndromes asociados.
Responsable: Dr. Joaquín Quiralte.
- Línea 3. La alergia a alimentos en la esofagitis eosinofílica: diseñando un tratamiento eficaz a través del estudio de biomarcadores de actividad clínica, inflamatorios y genéticos.
Responsable: Lda. Robledo Ávila Castellano.
- Línea 4. Angioedema hereditario: Estudio Genético. Analizar las diferentes mutaciones del SERPING1 en un grupo amplio de familias con angioedema hereditario tipo 1 y 2, así como, establecer las diferentes variantes genéticas que subyacen en el angioedema hereditario tipo 3 (especialmente las no dependientes del Factor XII).
Responsable: Dra. Teresa González-Quevedo Tejerina.

**PUBLICACIONES**

Anaphylaxis due to roasted sunflower seeds with tolerance to raw sunflower seeds. Álvarez ML, Mera TA, Baynova K, Zavala BB, Castaño MP. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Mar;120(3):330-331.

FI: 3,263 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Genetic variations in the TLR3 locus are associated with eosinophilic esophagitis. Ávila-Castellano R, García-Lozano JR, Cimbollek S, Lucendo AJ, Bozada JM, Quiralte J. *United European Gastroenterol J.* 2018 Apr;6(3):349-357.

FI: 3,477 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, Magerl M, Graff J, Steiner UC, Fain O, Huissoon A, Kinaciyan T, Farkas H, Lleonart R, Longhurst HJ, Rae W, Triggiani M, Aberer W, Cancian M, Zanichelli A, Smith WB, Baeza ML, Du-Thanh A, Gompels M, González-Quevedo T, Greve J, Guilarte M, Katelaris C, Dobo S, Cornpropst M, Clemons D, Fang L, Collis P, Sheridan W, Maurer M, Cicardi M. *N Engl J Med.* 2018 Jul 26;379(4):352-362.

FI: 79,260 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Nonallergic Asthma and Its Severity: Biomarkers for Its Discrimination in Peripheral Samples.

Baos S, Calzada D, Cremades-Jimeno L, Sastre J, Picado C, Quiralte J, Florido F, Lahoz C, Cárdbaba B. *Front Immunol.* 2018 Jun 21;9:1416.

FI: 5,511 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Recall Urticaria: Aspirin Also Induces It. Cimbollek S, Ávila-Castellano MR, Labella M, Baynova K, Aramburu T, Quiralte J. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018 Apr;28(2):131-132.

FI: 3,457 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Urticaria Induced by Ingestion of *Anemonia sulcata*. De Aramburu Mera T, Labella Álvarez M, Baynova K, Bartolomé Zavala B, Prados Castaño M. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018 Jun;28(3):208-209.

FI: 3,457 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

On the pathogenicity of the plasminogen K330E mutation for hereditary angioedema. Germeis AE, Loules G, Zamanakou M, Psarros F, González-Quevedo T, Speletas M, Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J. *Allergy.* 2018 Aug;73(8):1751-1753.

FI: 6,048 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Eosinophilic Esophagitis: Review and Update. Gómez Torrijos E, González-Mendiola R, Alvarado M, Ávila R, Prieto-García A, Valbuena T, Borja J, Infante S, López MP, Marchán E, Prieto P, Moro M, Rosado A, Saiz V, Somoza ML, Uriel O, Vázquez A, Mur P, Poza-Guedes P, Bartra J. *Front Med (Lausanne).* 2018 Oct 9;5:247.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

A recombinant isoform of the Ole e 7 olive pollen allergen assembled by de novo mass spectrometry retains the allergenic ability of the natural allergen. Oeo-Santos C, Mas S, Benedé S, López-Lucendo M, Quiralte J, Blanca M, Mayorga C, Villalba M, Barderas R. *J Proteomics.* 2018 Sep 15;187:39-46.

FI: 3,722 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

A Hypoallergenic Polygalacturonase Isoform from Olive Pollen Is Implicated in Pollen-Pollen Cross-Reactivity. Oeo-Santos C, Mas S, Quiralte J, Colás C, Blanca M, Fernández J, Feo Brito F, Villalba M, Barderas R. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(4):290-301.

FI: 2,437 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

2

PROGRAMAS Y GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

Programa de neurociencias



IBiS



Investigador responsable

José Luis Venero Recio

Catedrático del Departamento de Bioquímica, Bromatología y Toxicología. Facultad de Farmacia - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Ayala Gómez, Antonio.** Dr. en Farmacia. Catedrático. Univ. de Sevilla.
- **Carrillo Jiménez, Alejandro.** Ldo. en Farmacia. FPU.
- **Espinosa Oliva, Ana María.** Dra. en Biología. Contratado Doctor.
- **García Domínguez, Irene.** Lda. en Farmacia. FPU.
- **García Revilla, Juan.** Ldo. en Farmacia. FPI.
- **Herrera Carmona, Antonio José.** Dr. en Biología. Profesor Titular. Universidad de Sevilla.
- **Martínez de Pablos, Rocío.** Dra. en Farmacia. Contratada Doctor. Universidad de Sevilla.
- **Rodríguez Gómez, José Antonio.** Dr. en Farmacia. Contratado Doctor.
- **Ruíz Laza, Rocío.** Dra. en Biología. Investigador.
- **Santiago Pavón, Martiniano.** Dr. en Biología. Catedrático. Univ. de Sevilla.
- **Sarmiento Soto, Manuel.** Dr. en Biología. Marie Curie.

RESUMEN

La actividad investigadora del grupo se ha desarrollado en las distintas líneas en las que se viene trabajando: papel del estrés e inflamación periférica en procesos de neurodegeneración cerebral, papel de las caspasas en la regulación del sistema inmune de origen mieloide así como el desarrollo de animales "knockout" condicionales de caspasa 3 y 8 en líneas neuronales y mieloide con objeto de estudiar su impacto en condiciones de salud y enfermedad. Igualmente, estamos trabajando en el papel neuromodulador de la galectina-3 en el SNC, especialmente en modelos animales de enfermedad de Parkinson y Alzheimer.

La financiación del grupo se mantiene principalmente gracias a Proyectos del Ministerio de Economía y Competitividad.



PUBLICACIONES

HERC1 Ubiquitin Ligase Is Required for Normal Axonal Myelination in the Peripheral Nervous System. Bachiller S, Roca-Ceballos MA, García-Domínguez I, Pérez-Villegas EM, Martos-Carmona D, Pérez-Castro MÁ, Real LM, Rosa JL, Tabares L, Venero JL, Armengol JÁ, Carrión ÁM, Ruiz R. Mol Neurobiol. 2018 Dec;55(12):8856-8868.

FI: 5,076 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

RIPK1 is a critical modulator of both tonic and TLR-responsive inflammatory and cell death pathways in human macrophage differentiation. Buchrieser J, Oliva-Martín MJ, Moore MD, Long JCD, Cowley SA, Pérez-Simón JA, James W, Venero JL. Cell Death Dis. 2018 Sep 24;9(10):973.

FI: 5,638 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Effective Knockdown of Gene Expression in Primary Microglia With siRNA and Magnetic Nanoparticles Without Cell Death or Inflammation. Carrillo-Jiménez A, Puigdemívol M, Vilalta A, Venero JL, Brown GC, StGeorge-Hyslop P, Burguillos MA. Front Cell Neurosci. 2018 Sep 21;12:313.

FI: 4,300 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Potential Use of Nanomedicine for the Anti-inflammatory Treatment of Neurodegenerative Diseases. Cayero-Otero MD, Espinosa-Oliva AM, Herrera AJ, García-Domínguez I, Fernández-Arevalo M, Martín-Banderas L, de Pablos RM. Curr Pharm Des. 2018;24(14):1589-1616.

FI: 2,757 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Peripheral Inflammation Enhances Microglia Response and Nigral Dopaminergic Cell Death in an in vivo MPTP Model of Parkinson's Disease. García-Domínguez I, Veselá K, García-Revilla J, Carrillo-Jiménez A, Roca-Ceballos MA, Santiago M, de Pablos RM, Venero JL. Front Cell Neurosci. 2018 Nov 6;12:398.

FI: 4,300 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Cell tracking, survival, and differentiation capacity of adipose-derived stem cells after engraftment in rat tissue. Muñoz MF, Argüelles S, Guzmán-Chozas M, Guillén-Sanz R, Franco JM, Pintor-Toro JA, Cano M, Ayala A. J Cell Physiol. 2018 Oct;233(10):6317-6328.

FI: 3,923 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

The Multifarious Role of Microglia in Brain Metastasis. Soto MS, Sibson NR. Front Cell Neurosci. 2018 Nov 12;12:414.

FI: 4,300 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Optimization of molecularly targeted MRI in the brain: empirical comparison of sequences and particles. Zarghami N, Khrapitchev AA, Pérez-Balderas F, Soto MS, Larkin JR, Bau L, Sibson NR. Int J Nano-medicine. 2018 Jul 25;13:4345-4359.

FI: 4,370 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Dosimetric evaluation of radionuclides for VCAM-1-targeted radionuclide therapy of early brain metastases. Falzone N, Ackerman NL, Rosales LF, Bernal MA, Liu X, Peeters SG, Soto MS, Corroyer-Dumont A, Bernaudin M, Grimoin E, Touzani O, Sibson NR, Vallis K. Theranostics. 2018 Jan 1;8(1):292-303.

FI: 8,537 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Caspases orchestrate microglia instrumental functions. Shen X, Venero JL, Joseph B, Burguillos MA. Prog Neurobiol. 2018 Dec;171:50-71.

FI: 14,163 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Divergent Effects of Metformin on an Inflammatory Model of Parkinson's Disease. Tayara K, Espinosa-Oliva AM, García-Domínguez I, Ismael AA, Boza-Serrano A, Deierborg T, Machado A, Herrera AJ, Venero JL, de Pablos RM. Front Cell Neurosci. 2018 Nov 21;12:440.

FI: 4,300 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• **FUNCIONES APOPTÓTICAS Y NO APOPTÓTICAS DE LAS CASPASAS ASESINAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN CONDICIONES NORMALES Y PATOLÓGICAS**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Importe: 275.880,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

TESIS

• **METFORMIN TREATMENT DECREASES MICROGLIAL ACTIVATION IN THE IN VIVO LPS MODEL OF PARKINSON'S DISEASE**

Doctorando: KHADIJA TAYARA

Fecha de lectura: 23/11/2018

Director: MARTÍNEZ DE PABLOS ROCÍO, ESPINOSA OLIVA ANA MARÍA

• **PAPEL DE LA GALECTINA-3 EN LA RESPUESTA INMUNE Y EN LA PÉRDIDA NEURONAL ASOCIADA A UN MODELO MURINO DE DAÑO CEREBRAL TRAUMÁTICO**

Doctorando: ALEJANDRO CARRILLO JIMÉNEZ

Fecha de lectura: 13/07/2018

Director: VENERO RECIO JOSÉ LUIS, BURGUILLOS GARCÍA MIGUEL ÁNGEL



Investigador responsable

Rafael Fernández Chacón

Catedrático de Universidad del Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla e Investigador del CIBERNED.

Miembros del grupo

- **Arroyo Saborido, Alejandro.** Técnico Superior de Laboratorio. Técnico. CIBERNED.
- **Cabrera Romero, Casandra.** Técnico de Laboratorio. Técnico. Plan Empleo Juvenil.
- **Cabrera Serrano, Macarena.** Dra. en Medicina. Juan Rodés.
- **Cantero Nieto, Gloria.** Dra. en Biología. Posdoctoral.
- **García-Junco Clemente, Pablo.** Dr. en Biología. Ramón y Cajal.
- **López Begines, Santiago.** Dr. en Biomedicina. Posdoctoral. CIBERNED.
- **Mavillard Saborido, Fabiola.** Dra. en Biología. Cargo a proyecto.
- **Mesa Cruz, Cristina.** Gda. en Bioquímica. FPI.
- **Nieto González, José Luis.** Dr. en Biología. Prof. Contratado Doctor.
- **Paradas López, Carmen.** Dra. en Medicina. FEA/Intensificación.
- **Rivero Mena, María del Carmen.** Técnico Superior de Laboratorio. Técnico. CIBERNED
- **Rubio Pastor, Fátima.** Gda. en Biomedicina Básica y Experimental. Plan Empleo Juvenil.
- **Rojas Rojas, Juan.** Ddo. en Fisioterapia. Cargo a proyecto.
- **Servién Morilla, Emilia.** Dra. en Biología. Cargo a proyecto.
- **Valenzuela Villatoro, Marina.** Lda. en Biotecnología. FPI.

RESUMEN

MECANISMOS MOLECULARES DEL MANTENIMIENTO SINÁPTICO

Una de las propiedades más interesantes de los circuitos neuronales es la capacidad de almacenamiento de información a largo plazo gracias a que las neuronas y los contactos sinápticos se mantienen funcionales a lo largo de la vida. La perturbación de estos contactos sinápticos está ligada a la sintomatología de enfermedades neurodegenerativas asociadas con el envejecimiento. Nuestro laboratorio está interesado en conocer los mecanismos moleculares fisiológicos que participan en el mantenimiento de las sinapsis. En el ciclo de exo- y endocitosis de las vesículas sinápticas asociado a la liberación de neurotransmisores participa un co-chaperón molecular denominado Cysteine String Proteína (CSP α cuya ausencia provoca degeneración sináptica en ratones. Diferentes aspectos conectan esta proteína a trastornos neurodegenerativos en humanos, siendo el más evidente la lipofuscinosis neuronal ceroida autosómica dominante del adulto (NCL4) causada por mutaciones en el gen *DNAJC5* que codifica CSP α . Nuestro laboratorio utiliza diversas metodologías basadas en genética en ratones y estudios funcionales de electrofisiología sináptica para comprender la cascada bioquímica en la que CSP α está implicada en situaciones fisiológicas y patológicas. Recientemente hemos generado y validado una nueva línea de ratones en los que el gen murino *DNAJC5* está modificado para la generación de nuevas líneas en la que la eliminación de CSP α puede controlarse específicamente en el



tiempo y/o en tejidos y poblaciones neuronales específicas. Este abordaje nos ha permitido poner de manifiesto que la eliminación de CSPa específicamente en las células madre neurales da lugar a hiperproliferación que acaba comprometiendo el contingente de células madre implicadas en la neurogénesis postnatal en la edad adulta. Por otro lado, hemos iniciado estudios de la función de CSPa en la edad adulta en modelos en los que la expresión de CSPa se suprime globalmente en adultos o bien se suprime específicamente en neuronas GABAérgicas o glutamatérgicas. Estos nuevos modelos han abierto nuevas posibilidades de estudio que incluyen el análisis de los cambios transcriptómicos a nivel de célula única asociados a las disfunciones sinápticas, la oportunidad de investigar el rescate fenotípico con vectores virales que atraviesan la barrera hematoencefálica y el estudio de los cambios que se producen en circuitos corticales asociados a conductas motoras utilizando microscopía 2P (microscopía de dos fotones). Por otro lado, este año nuestras colaboraciones en el contexto de CIBERNED, con el grupo del Dr. Lucas Lozano, y en el contexto del IBiS, con el Dr. Alberto Pascual, han avanzado positivamente dando lugar a publicaciones de hallazgos de gran interés relacionados con las bases moleculares del trastorno del espectro autista (ASD) (Parras y col., *Nature*, 2018) y la organización funcional de circuitos neuronales en el estriado (Ortega-de San Luis y col., *Aging Cell*, 2018).

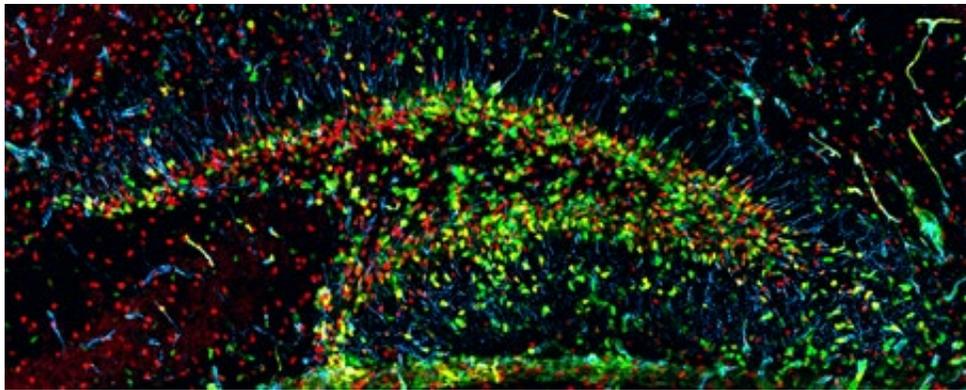


Figura 1. Hiperproliferación de células madre neurales en el hipocampo de un ratón carente de CSPa a los diez días de edad. Sox2 (rojo), MCM2 (verde) y nestina (azul claro).

BASES MOLECULARES DE LAS DISTROFIAS MUSCULARES

Nuestro grupo desarrolla varios proyectos dentro de una línea liderada por la Dra. Carmen Paradas en el campo de las enfermedades neuromusculares. Hemos identificado un grupo de pacientes con distrofias musculares en el que mutaciones en homocigosis en el gen O-glucosiltransferasa-1 (*POGLUT1*) dan lugar a una

inactivación de la vía Notch, mediada por una hipoglicosilación del receptor Notch en el músculo esquelético. Esta inactivación altera la división asimétrica de las células satélite musculares resultando en una disminución del contingente de células satélite quiescentes y una facilitación de la diferenciación de estas células madre musculares. Desde la publicación de estos resultados en 2016 (Servián y col., *EMBO Mol. Med.* 2016), nuestro grupo ha iniciado colaboraciones internacionales con diferentes centros en UK, EEUU, Italia, Irán, Bulgaria, Alemania e Israel donde se han identificado nuevas familias portadoras de diferentes mutaciones en *POGLUT1*, extendiendo la definición del fenotipo asociado a formas congénitas de distrofias musculares. Las nuevas mutaciones identificadas se localizan, algunas en dominios claves para la función enzimática de la proteína, y otras en dominios cuya función no está bien definida. Por ello, estamos llevando a cabo estudios funcionales bioquímicos *in vitro* y *ex-vivo* para demostrar su patogenicidad (Figura 2).

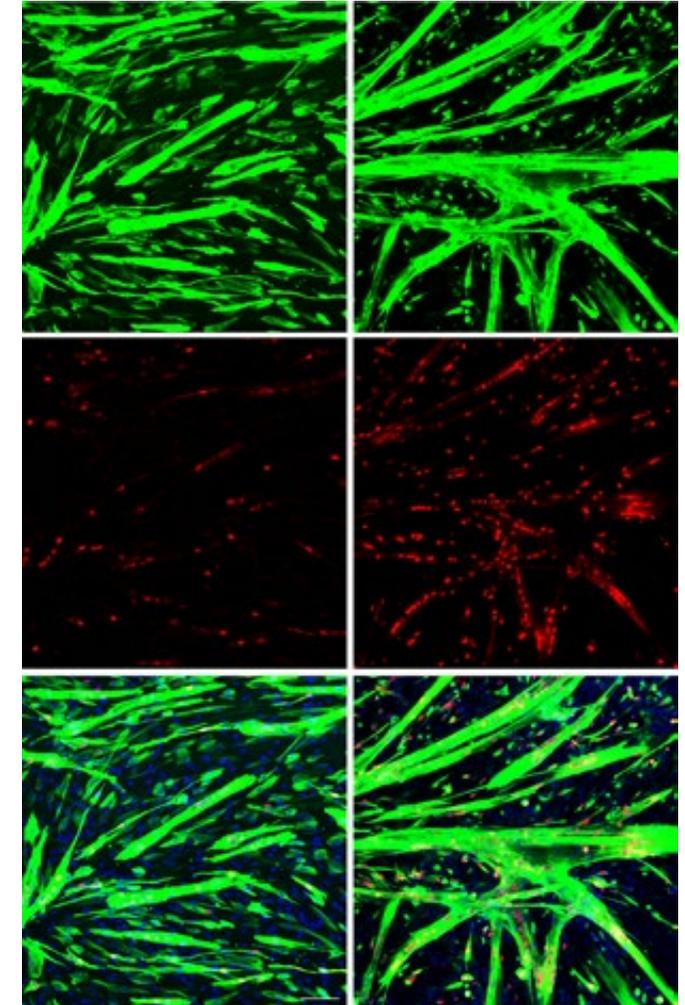


Figura 2. Diferenciación facilitada de mioblastos primarios en cultivo procedentes de la biopsia muscular de un paciente con mutación en *POGLUT1*. Desmina (verde), Miogenina (rojo) y Topro-3 (azul).

Por otro lado, nuestro trabajo previo encaminado a identificar pacientes de etnia gitana con miopatía centronuclear portadores de una nueva mutación en el gen *BIN1*, ha sido publicado en la revista *Neurology*. Se han identificado 19 pacientes pertenecientes a 14 familias de Andalucía, Valencia y Cataluña, portadores de la

nueva variante p.Arg234Cys en homocigosis o con heterocigosis compuesta con la variante p.Arg145Cys, en los que el análisis de haplotipo ha confirmado que todas las familias están relacionadas, lo que nos ha permitido establecer el carácter fundador de esta nueva mutación, así como explicar el 100% de los casos de miopatía centronuclear en pacientes de etnia gitana en España. Incidimos en la importancia de este hallazgo a nivel diagnóstico y preventivo ya que parece ser la causa principal de miopatía centronuclear en la población española.

Además, nuestro grupo está estudiando el fenotipo de nuevas mutaciones en los dominios RING, coiled-coil y NHL de *TRIM32* que causan una distrofia muscular. Para ello, se han analizado músculo y cultivos primarios de mioblastos procedentes de biopsia muscular de pacientes. Hemos observado una proliferación y diferenciación reducida, disminución de células satélite, senescencia acelerada del músculo y signos de activación de la autofagia. Estos resultados se han enviado a publicar a la revista *Acta Neuropathologica Communications*.

Durante 2018 hemos iniciado nuestra participación en el ensayo clínico retrospectivo MT-1621-101 "A RETROspective Study of the Combination of Pyrimidine Nucleos(t)ides in Patients with Thymidine Kinase 2 Deficiency (*TK2*)". Se trata de un ensayo a nivel mundial para el uso de un nuevo tratamiento para una enfermedad ultra rara para la que, hasta el momento, sólo contaba con un abordaje de la enfermedad de tipo paliativo. Este ensayo ha sido promovido a raíz de una investigación multicéntrica en la que nuestro grupo forma parte importante, ya que aportamos un alto número de pacientes, tanto adultos como infantiles y, de la que se ha obtenido resultados definitivos enviados a publicar a la revista *Annals of Neurology*.

PUBLICACIONES

Autism-like phenotype and risk gene mRNA deadenylation by CPEB4 mis-splicing. Parras A, Anta H, Santos-Galindo M, Swarup V, Elorza A, Nieto-González JL, Picó S, Hernández IH, Díaz-Hernández JI, Belloc E, Rodolosse A, Parikshak NN, Peñagarikano O, Fernández-Chacón R, Irimia M, Navarro P, Geschwind DH, Méndez R, Lucas JJ. *Nature*. 2018 Aug;560(7719):441-446.

FI: 41,577 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Substantia nigra dopaminergic neurons and striatal interneurons are engaged in three parallel but interdependent postnatal neurotrophic circuits. Ortega-de San Luis C, Sánchez-García MA, Nieto-González JL, García-Junco-Clemente P, Montero-Sánchez A, Fernández-Chacón R, Pascual A. *AgingCell*. 2018 Oct;17(5):e12821.

FI: 7,627 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Proteolytic Processing of Neurexins by Presenilins Sustains Synaptic Vesicle Release. Servián-Morilla E, Robles-Lanuza E, Sánchez-Hidalgo AC, Camacho-García RJ, Páez-Gómez JA, Mavillard F, Saura CA, Martínez-Mir A, Scholl FG. *J Neurosci*. 2018 Jan 24;38(4):901-917.

FI: 5,971 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

A Roma founder BIN1 mutation causes a novel phenotype of centronuclear myopathy with rigid spine. Cabrera-Serrano M, Mavillard F, Biancalana V, Rivas E, Morar B, Hernández-Laín A, Olive M, Muelas N, Khan E, Carvajal A, Quiroga P, Díaz-Manera J, Davis M, Ávila R, Domínguez C, Romero NB, Vílchez JJ, Comas D, Laing NG, Laporte J, Kalaydjieva L, Paradas C. *Neurology*. 2018 Jul 24;91(4):e339-e348.

FI: 8,055 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Report by the Spanish Foundation for the Brain on the social impact of amyotrophic lateral sclerosis and other neuromuscular disorders. Camacho A, Esteban J, Paradas C. *Neurología*. 2018 Jan-Feb;33(1):35-46.

FI: 1,938 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

A novel MYH7 founder mutation causing Laing distal myopathy in Southern Spain. Carbone-Il-Corvillo P, Tristán-Clavijo E, Cabrera-Serrano M, Servián-Morilla E, García-Martín G, Villarreal-Pérez L, Rivas-Infante E, Area-Gómez E, Chamorro-Muñoz MI, Gil-Gálvez A, Miranda-Vizueté A, Martínez-Mir A, Laing N, Paradas C. *NeuromusculDisord*. 2018 Oct;28(10):828-836.

FI: 2,487 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Clinical Utility Gene Card for: Becker muscular dystrophy. Coote D, Davis MR, Cabrera M, Needham M, Laing NG, Nowak KJ. *Eur J HumGenet*. 2018 Jul;26(7):1065-1071.

FI: 3,636 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Clinical Utility Gene Card for: autosomal dominant myotoniacongenita (Thomsen Disease). Coote DJ, Davis MR, Cabrera M, Needham M, Laing NG, Nowak KJ. *Eur J HumGenet*. 2018 Jul;26(7):1072-1077.

FI: 3,636 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

CUGC for Duchenne muscular dystrophy (DMD). Coote DJ, Davis MR, Cabrera M, Needham M, Laing NG, Nowak KJ. *Eur J Hum Genet*. 2018 May;26(5):749-757.

FI: 3,636 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Muscle MRI in patients with dysferlinopathy: pattern recognition and implications for clinical trials. Díaz-Manera J, Fernández-Torrón R, LLauger J, James MK, Mayhew A, Smith FE, Moore UR, Blamire AM, Carlier PG, Rufibach L, Mittal P, Eagle M, Jacobs M, Hodgson T, Wallace D, Ward L, Smith M, Stramare R, Rampado A, Sato N, Tamaru T, Harwick B, Rico Gala S, Turk S, Coppenrath EM, Foster G, Bendahan D, Le Fur Y, Fricke ST, Otero H, Foster SL, Peduto A, Sawyer AM, Hilsden H, Lochmuller H, Grieben U, Spuler S, Tesi Rocha C, Day JW, Jones KJ, Bharucha-Goebel DX, Salort-Campana E, Harms M, Pestronk A, Krause S, Schreiber-Katz O, Walter MC, Paradas C, Hogrel JY, Stojkovic T, Takeda S, Mori-Yoshimura M, Brawer E, Sparks S, Bello L, Semplicini C, Pegoraro E, Mendell JR, Bushby K, Straub V, Jain COS Consortium. *J NeuroNeurosurgPsychiatry*. 2018 Oct;89(10):1071-1081.

FI: 7,144 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Core-rod myopathy due to a novel mutation in BTB/POZ domain of KBTBD13 manifesting as late onset LGMD. Garibaldi M, Fattori F, Bortolotti CA, Brochier G, Labasse C, Verardo M, Servián-Morilla E, Gibellini L, Pinti M, Di Rocco G, Raffa S, Pennisi EM, Bertini ES, Paradas C, Romero NB, Antonini G. *Acta Neuropathol Commun.* 2018 Sep 13;6(1):94.

FI: 5,414 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Muscle imaging in laminopathies: Synthesis study identifies meaningful muscles for follow-up. Gómez-Andrés D, Díaz-Manera J, Alejaldre A, Pulido-Valdeolivas I, González-Mera L, Olivé M, Vilchez JJ, De Munain AL, Paradas C, Muelas N, Sánchez-Montáñez Á, Alonso-Jiménez A, De la Banda MGG, Dabaj I, Bonne G, Munell F, Carlier RY, Quijano-Roy S. *Muscle Nerve.* 2018 Dec;58(6):812-817.

FI: 2,496 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Teenage exercise is associated with earlier symptom onset in dysferlinopathy: a retrospective cohort study. Moore UR, Jacobs M, Fernández-Torrón R, Jang J, James MK, Mayhew A, Rufibach L, Mittal P, Eagle M, Cnaan A, Carlier PG, Blamire A, Hilsden H, Lochmüller H, Grieben U, Spuler S, Tesi Rocha C, Day JW, Jones KJ, Bharucha-Goebel DX, Salort-Campana E, Harms M, Pestronk A, Krause S, Schreiber-Katz O, Walter MC, Paradas C, Hogrel JY, Stojkovic T, Takeda S, Mori-Yoshimura M, Brawner E, Sparks S, Díaz-Manera J, Bello L, Semplicini C, Pegoraro E, Mendell JR, Bushby K, Straub V. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 Nov;89(11):1224-1226.

FI: 7,144 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Clinical utility gene card for McArdle disease. Taylor RL, Davis M, Turner E, Brull A, Pinos T, Cabrera M, Nowak KJ. *Eur J Hum Genet.* 2018 May;26(5):758-764.

FI: 3,636 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• MECANISMOS MOLECULARES DEL MANTENIMIENTO A LARGO PLAZO DE LAS SINAPSIS GLUTAMATÉRGICAS IN VIVO

FINANCIADOR: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA
 IMPORTE: 338.800,00 €
 DURACIÓN DEL PROYECTO (MESES): 36

• CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (CIBERNED) G606

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 64.192,28 €
 Duración del proyecto (meses): 12

• MOLECULAR MECHANISMS OF BRAIN AND MUSCLE STEM CELL FUNCTION IN AGING AND NEURODEGENERATION. CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (CIBERNED)

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 70.000 €
 Duración del proyecto (meses): 32

• JR 2015 CABRERA SERRANO, MACARENA JR15/00042

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 135.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

• ANÁLISIS GENÉTICO Y FUNCIONAL DE CO-CHAPERONES SINÁPTICOS EN EL MANTENIMIENTO Y LA DEGENERACIÓN SINÁPTICA

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES
 Importe: 309.182,04 €
 Duración del proyecto (meses): 48

• PAPEL DE LAS CÉLULAS SATÉLITE Y LA VÍA NOTCH EN EL DESARROLLO DE LAS DISTROFIA MUSCULARES: ESTUDIO FISIOPATOGÉNICO Y TERAPÉUTICO EN LÍNEAS MIOBLÁSTICAS DE PACIENTES Y EN EL MODELO MURINO KNOCK-IN POGlut1-D233E

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 197.506,22 €
 Duración del proyecto (meses): 48

• PAPEL CAUSAL Y MODIFICADOR DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN NOTCH EN LAS DISTROFAS MUSCULARES POR DÉFICIT DE PROTEÍNA DIFROFINA Y TRIM32

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 57.500,00 €
 Duración del proyecto (meses): 24

• CREACIÓN DE BASE DE DATOS DE VARIANTES GENÉTICAS EN POBLACIÓN GITANA PARA EL DIAGNÓSTICO Y LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 86.515,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

• PAPEL CAUSAL Y MODIFICADOR DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN NOTCH EN LAS DISTROFAS MUSCULARES: ESTUDIO ESPECÍFICO EN RELACIÓN A MUTACIONES EN GENES POGlut1, DMD Y TRIM32

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 110.715,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

• A PRECISE APPROACH FOR NUCLEOSIDE-BASED THERAPY OF NEUROMUSCULAR DISORDERS WITH DEFECTS IN MITOCHONDRIAL DNA

Financiador: FUNDACIÓN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA 12 DE OCTUBRE
 Importe: 50.445,00 €
 Duración del proyecto (meses): 48



Investigador responsable

Ricardo Pardal Redondo

Profesor Titular de Fisiología Médica y Biofísica. Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Colmenero Repiso, Ana.** Lda. Biología. FPI.
- **Gómez Muñoz, M^a Ángeles.** Lda. Bioquímica.
- **Rodríguez Prieto, Ismael.** Técnico Superior de Laboratorio (FP2).
- **Sobрино Cabello, Verónica.** Dra. en Biología. Investigadora.
- **Vega Moreno, Francisco.** Doctor en Biología. Profesor Ayudante Doctor. Universidad de Sevilla.



RESUMEN

Nuestro grupo de investigación se dedica a estudiar los mecanismos celulares y moleculares que regulan el comportamiento de las células madre del sistema nervioso periférico, tanto en situación fisiológica como patológica.

Las dos líneas principales de investigación son:

1. Estudio de la fisiología del nicho neurogénico del cuerpo carotídeo.
2. Estudio de la fisiopatología de células madre cancerosas en neuroblastoma pediátrico.

De esta forma profundizamos en la fisiología de los progenitores del sistema nervioso periférico adulto, a la vez que estudiamos la patología asociada a la presencia de este tipo de células durante los primeros años de vida.

Los distintos componentes del grupo se distribuyen entre las dos líneas, aunque la interacción entre ambas es abundante y fluida.





PUBLICACIONES

Fast neurogenesis from carotid body quiescent neuroblasts accelerates adaptation to hypoxia.

Sobrinó V, González-Rodríguez P, Annese V, López-Barneo J, Pardal R. EMBO Rep. 2018 Mar;19(3). pii: e44598.

FI: 8,749 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

The RhoB small GTPase in physiology and disease. Vega FM, Ridley AJ. Small GTPases. 2018 Sep 3;9(5):384-393.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• **FISIOPATOLOGÍA DE CÉLULAS MADRE DERIVADAS DE LA CRESTA NEURAL**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Importe: 157.300,00 €

Duración del proyecto (meses): 36





Investigador responsable

Javier Vitorica Ferrández

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Castaño Navarro, Angélica.** Dra. en Farmacia. Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular - Universidad de Sevilla.
- **Domínguez Martín, Helena.** Lda. en Biología. FPU.
- **García Valero, Rosa M^a.** Lda. en Farmacia. FPI.
- **García-Cuervo Domínguez, M^a Luisa.** FP1. Técnico de Laboratorio. Cargo a proyecto.
- **Jiménez Muñoz, Sebastián.** Dr. en Bioquímica. Cargo a proyecto.
- **Muñoz Castro, Clara.** Lda. en Farmacia. FPU.
- **Navarro Garrido, M^a Victoria.** Dra. en Biología Molecular. Cargo a proyecto.
- **Romero Molina, Carmen.** Lda. en Biomedicina. Cargo a proyecto.
- **Ruano Caballero, Diego.** Dr. en Biología. Catedrático. Univ. de Sevilla.
- **Sánchez Micó, M^a Virtudes.** Lda. en Ciencias Químicas. PIF.
- **Vizquete Chacón, M^a Luisa.** Dra. en Farmacia. Catedrática. Univ. de Sevilla.

RESUMEN

En los últimos años está ganando fuerza la hipótesis de que la glía activada (microglía y astrocitos) y la reacción neuroinflamatoria asociada, desempeñan un papel fundamental en la patología de Alzheimer. A lo largo de 2017 hemos continuado con la caracterización de la respuesta inflamatoria en el hipocampo de humanos enfermos de Alzheimer, y la hemos ampliado también a la corteza cerebral. En ambas estructuras el proceso de activación de las células microgliales es muy limitado y exclusivamente está asociado a la presencia de placas amiloides fibrilares. Además también se produce un proceso degenerativo microglial asociado a la progresión de la patología y mediado por fosfo-Tau soluble.

Asimismo, hemos iniciado la caracterización de la respuesta astrocitaria en el hipocampo de humanos enfermos. A diferencia de lo que ocurre con la microglía, los astrocitos no presentan signos de degeneración en los pacientes de Alzheimer, sino que manifiestan un fenotipo reactivo, caracterizado por el aumento en la expresión de proteínas como GFAP, vimentina o ALDH1L1.

También, y en otra línea de trabajo, se han estudiado los efectos de la neuroinflamación aguda sobre la homeostasis celular en general y sobre el sistema de degradación de proteínas asociado al retículo endoplásmico (ERAD), demostrando que la inflamación cerebral aguda limita la respuesta al estrés de retículo inducido por la proteotoxicidad y aumenta la vulnerabilidad neuronal.



PUBLICACIONES

Phagocytic clearance of presynaptic dystrophies by reactive astrocytes in Alzheimer's disease. Gómez-Arboledas A, Dávila JC, Sánchez-Mejías E, Navarro V, Núñez-Díaz C, Sánchez-Varo R, Sánchez-Mico MV, Trujillo-Estrada L, Fernández-Valenzuela JJ, Vizuete M, Comella JX, Galea E, Vitorica J, Gutiérrez A. *Glia*. 2018 Mar;66(3):637-653.

FI: 5,846 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Toward a New Concept of Alzheimer's Disease Models: A Perspective from Neuroinflammation. Gutiérrez A, Vitorica J. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S329-S338.

FI: 3,476 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Microglia in Alzheimer's Disease: Activated, Dysfunctional or Degenerative. Navarro V, Sánchez-Mejías E, Jiménez S, Muñoz-Castro C, Sánchez-Varó R, Dávila JC, Vizuete M, Gutiérrez A, Vitorica J. *Front Aging Neurosci*. 2018 May 11;10:140.

FI: 3,582 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

SIRT1 activation with neuroheal is neuroprotective but SIRT2 inhibition with AK7 is detrimental for disconnected motoneurons. Romeo-Guitart D, Leiva-Rodríguez T, Espinosa-Alcantud M, Sima N, Vaquero A, Domínguez-Martín H, Ruano D, Casas C. *Cell Death Dis*. 2018 May 1;9(5):531.

FI: 5,638 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Distinct Microglial Responses in Two Transgenic Murine Models of TAU Pathology. Romero-Molina C, Navarro V, Sánchez-Varó R, Jiménez S, Fernández-Valenzuela JJ, Sánchez-Mico MV, Muñoz-Castro C, Gutiérrez A, Vitorica J, Vizuete M. *Front Cell Neurosci*. 2018 Nov 14;12:421.

FI: 4,300 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **OLIGOMERIZACIÓN Y TOXICIDAD DE LOS PÉPTIDOS DE ABETA: BÚSQUEDA DE NUEVAS DIANAS DE INTERÉS TERAPÉUTICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 332.703,63 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **EVALUANDO LA DISFUNCIÓN MICROGLIAL Y ASTROGLIAL COMO BASE DEL PROCESO NEURODEGENERATIVO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: NUEVAS APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Importe: 111.320,50 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **DESXIFRANT LA RELACIÓ ENTE LA REACTIVITAT DES ASTRÒCITS I EL DANY NEURONAL EN LA MALALIA D'ALZHEIMER**

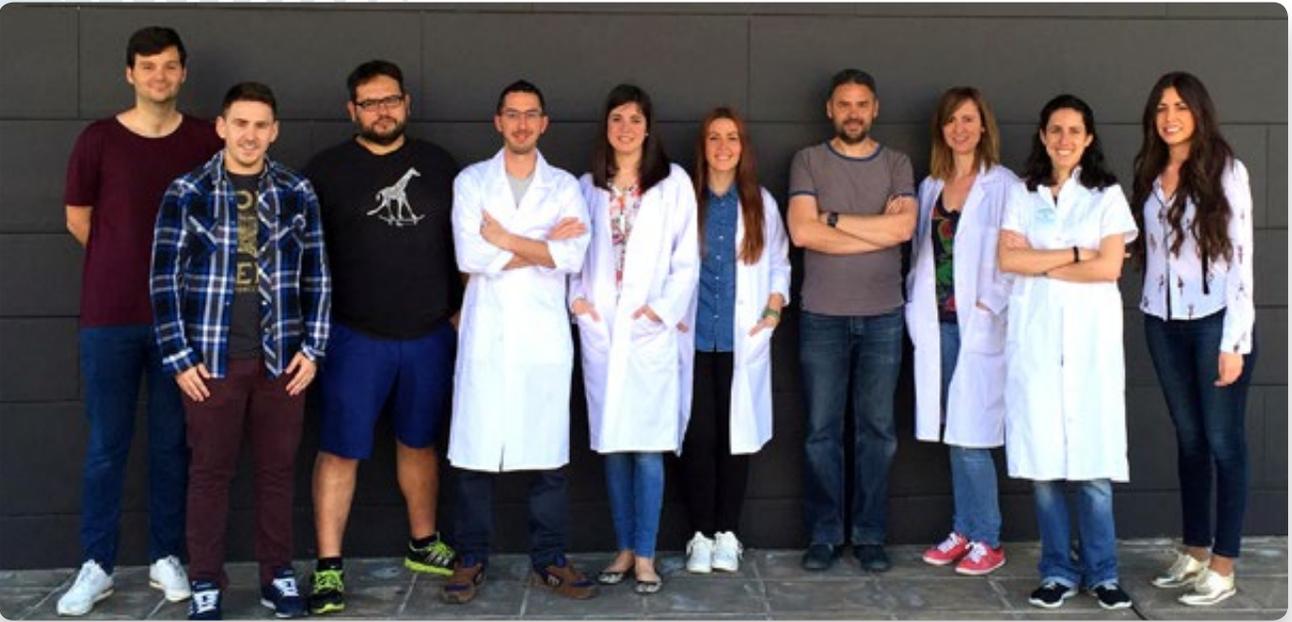
Financiador: LA FUNDACIÓ LA MARATÓ DE TV3

Importe: 382.250,90 €

Duración del proyecto (meses): 36



Mecanismos de mantenimiento neuronal



RESUMEN

Líneas de investigación:

1. Estudio de las relaciones tróficas dentro de los ganglios basales. Este proyecto pretende entender la mutua interdependencia entre las células de la sustancia negra en el mesencéfalo ventral y las interneuronas gabaérgicas estriatales. El proyecto desarrollado ha dado como fruto una publicación en 2016 (Ortega-de San Luis and Pascual, 2016) y existe otra en segunda revisión (Ortega-de San Luis et al., 2018).
2. Estudio de las respuestas microgliales a la patología de Alzheimer, en particular a la acumulación del péptido amiloide A β y la comorbilidad por hipoxia.
 - 2.1. Regulación por hipoxia del procesado y degradación del péptido amiloide (Serrano-Pozo and Sánchez-García et al., 2017).
 - 2.2. Descripción de las principales respuestas microgliales a A β . Descripción del papel de la vía de señalización HIF1a-PHD3 (March-Díaz et al, en preparación).
 - 2.3. Identificación de un nuevo mecanismo patológico en la Enfermedad de Alzheimer, la angiogénesis no productiva (Rosales-Nieves et al, en preparación).
3. Estamos interesados en conocer cómo se organizan los tejidos en condiciones fisiológicas para entender cómo cambian durante el desarrollo o por culpa de una enfermedad. Las diversas líneas están interconectadas y de ellas emergen colaboraciones con otros grupos de investigación.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Investigador responsable

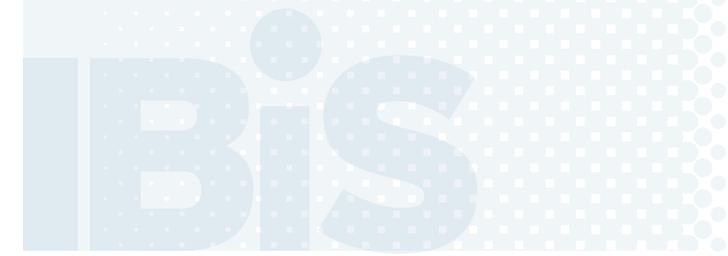
Alberto Pascual Bravo
 Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Co-investigador responsable

Luis M. Escudero Cuadrado
 Profesor Contratado Doctor, Universidad de Sevilla. IP Dpto. Biología Celular.

Miembros del grupo

- **Álvarez Vergara, M^a Isabel.** Lda. en Biomedicina. FPU.
- **Castro Cañal, Ana M^a.** FP2. Anatomía Patológica. Técnico.
- **Gómez Gálvez, Pedro Javier.** Ingeniería de la Salud. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Gordillo Vázquez, Carmen M^a.** Grado en Biomedicina. FPI.
- **Lara Ureña, Nieves.** Lda. Biotecnología. FPU.
- **March Díaz, Rosana.** Dra. en Biología. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Palacios Barea, Ana M^a.** Técnico de laboratorio de diagnóstico Clínico. Técnico.
- **Rosales Nieves, Alicia Elena.** Dra. en Biología. Juan de la Cierva.
- **Sánchez García, Manuel.** Ldo. en Biología. FPU.
- **Tagua Jáñez, Antonio.** Grado en Biomedicina. Garantía juvenil.
- **Vargas Padilla, M^a Victoria.** Técnico Superior de laboratorio de diagnóstico Clínico. Técnico.
- **Vicente Munuera, Pablo.** Ingeniería Informática. Predoctoral cargo a Proyecto.



- 3.1. Estudio de la organización del empaquetamiento de los tejidos utilizando principios matemáticos. Utilizamos métodos de análisis de imagen computacional para estudiar cómo se organizan los epitelios en condiciones fisiológicas y cómo alteraciones como la aparición de un tumor pueden afectar a su homeostasis. Mediante este trabajo hemos descrito los “escutoides”, una nueva forma geométrica que adoptan las células epiteliales para aumentar la estabilidad del tejido al curvarse.
- 3.2. Estudio de enfermedades neuromusculares y desarrollo de nuevos métodos computerizados de ayuda al diagnóstico. Hemos desarrollado un método de análisis de imagen computerizado que permite la cuantificación de la severidad de la patología a partir de la biopsia muscular. Esto nos permite continuar investigando las causas de diferentes enfermedades neuromusculares utilizando animales modelo y muestras humanas.
- 3.3. Aplicación de la Teoría de grafos al análisis de biopsias de neuroblastoma. En colaboración con el grupo de investigación de la Dra. Rosa Noguera, investigadora de la Fundación INCLIVA de Valencia, hemos comenzado un proyecto con el objetivo de desarrollar un método que consiga capturar información organizacional a partir de imágenes de biopsias de neuroblastoma.

PUBLICACIONES

Glial-derived neurotrophic factor is essential for blood-nerve barrier functional recovery in an experimental murine model of traumatic peripheral neuropathy. Dong C, Helton ES, Zhou P, Ouyang X, d'Anglemont de Tassigny X, Pascual A, López-Barneo J, Ubogu EE. *Tissue Barriers*. 2018;6(2):1-22.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Scutoids are a geometrical solution to three-dimensional packing of epithelia. Gómez-Gálvez P, Vicente-Munuera P, Tagua A, Forja C, Castro AM, Letrán M, Valencia-Expósito A, Grima C, Bermúdez-Gallardo M, Serrano-Pérez-Higueras Ó, Cavodeassi F, Sotillos S, Martín-Bermudo MD, Márquez A, Buceta J, Escudero LM. *Nat Commun*. 2018 Jul 27;9(1):2960.

FI: 12,353 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Substantia nigra dopaminergic neurons and striatal interneurons are engaged in three parallel but interdependent postnatal neurotrophic circuits. Ortega-de San Luis C, Sánchez-García MA, Nieto-González JL, García-Junco-Clemente P, Montero-Sánchez A, Fernández-Chacón R, Pascual A. *Aging Cell*. 2018 Oct;17(5):e12821.

FI: 7,627 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Nintedanib decreases muscle fibrosis and improves muscle function in a murine model of dystrophinopathy. Piñol-Jurado P, Suárez-Calvet X, Fernández-Simón E, Gallardo E, de la Oliva N, Martínez-Muriana A, Gómez-Gálvez P, Escudero LM, Pérez-Peiró M, Wollin L, de Luna N, Navarro X, Illa I, Díaz-Manera J. *Cell Death Dis*. 2018 Jul 10;9(7):776.

FI: 5,638 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **ESTRUCTURA TOPOLOGICA EPITELIAL DURANTE EL DESARROLLO Y AL COMIENZO DE LA FORMACIÓN DE UN TUMOR**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA

Importe: 205.700,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **CARACTERIZACIÓN DE LOS MECANISMOS INTRÍNSECOS IMPLICADOS EN EL MANTENIMIENTO DE LAS NEURONAS DOPAMINÉRGICAS DE LA SNPC. PAPEL DE GDNF Y DE GENES MODULADOS POR EL ENVEJECIMIENTO**

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 256.750,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **USO DE LA HIPEROXIA COMBINADA CON AGENTES NORMALIZADORES DE LA VASCULATURA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, UNA PRUEBA DE CONCEPTO**

Financiador: FUNDACIÓN DOMINGO MARTÍNEZ

Importe: 100.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 24

- **PAPEL DE LA VIA DE SEÑALIZACIÓN HIF/PHD EN MICROGLIA: IMPLICACIONES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Importe: 217.800,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

TESIS

- **HYPOXIA AND ALZHEIMER'S DISEASE: THE PROCESSING OF AMYLOID PRECURSOR PROTEIN AND THE ROLE OF PROLYL-HYDROXYLASE 3 IN MICROGLIA**

Doctorando: MANUEL ALEJANDRO SÁNCHEZ GARCÍA

Fecha de lectura: 01/10/2018

Director: ESCUDERO CUADRADO LUIS MARÍA, PASCUAL BRAVO ALBERTO



Investigador responsable

José López Barneo

Catedrático de Fisiología Médica y Biofísica. Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla. Director del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS).

Miembros del grupo

- **Arias Mayenco, Ignacio.** Ldo. en Biología. CIBERNED.
- **Bonilla Henao, Victoria Eugenia.** Dra. en Biología. Cargo a proyecto.
- **Cabello Rivera, Daniel.** Ldo. en Biología. FPU.
- **Cabeza Fernández, José María.** Doctor en Biología. Cargo a proyecto.
- **Colinas Miranda, Olalla.** Dra. en Fisiología Médica. Cargo a proyecto.
- **d'Anglemont de Tassigny, Xavier.** Doctor en Biología. Miguel Servet II.
- **Enterría Morales, Daniel.** Ldo. En Biología. i-PFIS.
- **Gao, Lin.** Dra. en Biología. Ayudante Doctor - Universidad de Sevilla.
- **García Flores, Paula.** Lda. en Biología. Técnico CIBERNED.
- **López López, Ivette.** Técnico Superior Laboratorio. Cargo a proyecto.
- **Moreno Domínguez, Alejandro.** Dr. en Biología. Investigador Posdoctoral.
- **Muñoz Cabello, Ana M.** Dra. en Biología. Ayudante Doctor - Universidad de Sevilla.
- **Ortega-Sáenz, Patricia.** Dra. en Farmacia. Profesora Titular - Universidad de Sevilla.
- **Rho Hee, Sool.** Dr. en Biología Molecular. Investigador Posdoctoral.
- **Sarmiento Soto, Helia.** Lda. en Biología. Técnico especialista.
- **Torres Torrelo, Hortensia.** Lda. Biología. FPI.

RESUMEN

1. Mecanismos de la sensibilidad celular al oxígeno.

Dentro de esta línea de trabajo hemos desarrollado varios modelos de animales genéticamente modificados KO para la proteína Ndufs2 del complejo I mitocondrial (MCI), los resultados derivados de este estudio sustentan nuestro modelo de interacción mitocondria-membrana celular que explica la sensibilidad a hipoxia de las células quimiorreceptoras de CC. Además, basándonos que el CC es un quimiorreceptor y sabiendo que la hipoxia produce un incremento de lactato en sangre, analizamos el papel del receptor olfatorio Olfr78, expresado atípicamente en el CC. Los resultados obtenidos en los ratones KO para el receptor olfatorio atípico Olfr78 indican que este receptor no participa en la activación de las células glómicas por hipoxia ni por lactato. El CC no es sólo un quimiorreceptor periférico, sino que actúa como un sensor del estado metabólico global del organismo, capaz de integrar múltiples estímulos como la hipoxemia, la hipoglucemia, la hipercapnia, la acidosis y la lactatemia.

2. Neuroprotección y patogénesis de la enfermedad de Parkinson (EP).

A) Para desarrollar esta línea de investigación estamos utilizando varios modelos animales con abolición del gen que codifica el GDNF en ratones para esclarecer el papel fisiológico del GDNF endógeno sobre las neuronas catecolaminérgicas centrales y encontrar posibles dianas terapéuticas para es-



timular la producción de GDNF. Hemos podido confirmar el efecto neuroprotector del GDNF sobre la vía dopaminérgica nigroestriatal. Además, hemos logrado establecer un posible modelo de regulación del GDNF a través de diferentes vías de señalización intracelular y de activación de determinados receptores, lo que permitiría la estimulación farmacológica de la producción del GDNF. El incremento en los niveles de GDNF estriatal endógeno podría ser una terapia neuroprotectora potencialmente aplicable en la EP. En colaboración con el grupo del Dr. José Obeso (CIBERNED), se continúa con la caracterización de las neuronas PV+, productoras de GDNF en el estriado del mono, utilizando diferentes técnicas histológicas y de biología molecular. En paralelo con este trabajo, seguimos colaborando con el grupo del Dr. James Surmeier de "NorthWestern University" (Chicago, EE.UU.) para determinar con detalle el papel de la disfunción mitocondrial en la patogenia de la EP.

B) Terapia celular de la enfermedad de Parkinson. Se mantiene la colaboración con el grupo del Dr. Juan José Toledo-Aral, sobre los efectos tróficos de trasplantes de CC. Se continúa con el estudio de la influencia de distintos factores (edad, sexo, etc) sobre la acción trófica ejercida por el tejido trasplantado. En este sentido se ha identificado la edad como un factor que reduce la eficacia terapéutica del CC y se está estudiando los mecanismos moleculares implicados en dicho proceso.

3. Efecto de la hipoxia y el metabolismo oxidativo sobre los nichos neurogénicos en el sistema nervioso central y periférico.

Dentro de esta línea de investigación estamos trabajando sobre el efecto de la hipoxia y la disfunción genética mitocondrial sobre los nichos neurogénicos centrales. Además, hemos generado un modelo de roedor de hipoxia intermitente (como modelo de apnea obstructiva del sueño) que nos está permitiendo analizar mediante diferentes técnicas la existencia de cambios en la neurogénesis, tanto a nivel central (zona subventricular, SVZ) como periférica (CC).

PUBLICACIONES

Acute O2 Sensing: Role of Coenzyme QH2/Q Ratio and Mitochondrial ROS Compartmentalization. Arias-Mayenco I, González-Rodríguez P, Torres-Torrel H, Gao L, Fernández-Agüera MC, Bonilla-Henao V, Ortega-Sáenz P, López-Barneo J. Cell Metab. 2018 Jul 3;28(1):145-158.e4.

FI: 20,565 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

Glial-derived neurotrophic factor is essential for blood-nerve barrier functional recovery in an experimental murine model of traumatic peripheral neuropathy. Dong C, Helton ES, Zhou P, Ouyang X, d'Anglemont de Tassigny X, Pascual A, López-Barneo J, Ubogo EE. Tissue Barriers. 2018;6(2):1-22.

FI: 0,000 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Acute oxygen sensing-Role of metabolic specifications in peripheral chemoreceptor cells. Gao L, Ortega-Sáenz P, López-Barneo J. Respir Physiol Neurobiol. 2018 Aug 30. pii: S1569-9048(18)30227-1.

FI: 1,792 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

All for one - O2 -sensitive K+ channels that mediate carotid body activation. López-Barneo J. J Physiol. 2018 Aug;596(15):2951-2952.

FI: 4,540 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Oxygen sensing and stem cell activation in the hypoxic carotid body. López-Barneo J. Cell Tissue Res. 2018 May;372(2):417-425.

FI: 3,043 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

HIF-2α is essential for carotid body development and function. Macías D, Cowburn AS, Torres-Torrel H, Ortega-Sáenz P, López-Barneo J, Johnson RS Elife. 2018 Apr 19;7. pii: e34681.

FI: 7,616 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

Fast neurogenesis from carotid body quiescent neuroblasts accelerates adaptation to hypoxia. Sobrino V, González-Rodríguez P, Annese V, López-Barneo J, Pardal R. EMBO Rep. 2018 Mar;19(3). pii: e44598. 0 0

FI: 8,749 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

The role of Olfr78 in the breathing circuit of mice. Torres-Torrel H, Ortega-Sáenz P, Macías D, Omura M, Zhou T, Matsunami H, Johnson RS, Mombaerts P, López-Barneo J. Nature. 2018 Sep;561(7724):E33-E40.

FI: 41,577 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

Histone depletion prevents telomere fusions in pre-senescent cells. Barrientos-Moreno M, Muriello-Pineda M, Muñoz-Cabello AM, Prado F. PLoS Genet. 2018 Jun 7;14(6):e1007407.

FI: 5,540 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

PROYECTOS

• NEUROPROTECTION IN PARKINSON'S DISEASE: A POTENTIAL THERAPY BASED ON SIMULATION OF ENDOGENOUS GDNF PRODUCTION. ENDOGENOUS GDNF AND PARKINSON

Financiador: FUNDACIÓN BBVA

Importe: 299.080,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **MS-II 2017 D'ANGLEMONT DE TASSIGNY, XAVIER CPII17/00016**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 91.125,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **MOLECULAR MECHANISMS OF ACUTE OXYGEN SENSING (OXYGENSENSING)**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 2.843.750,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

- **I-PFIS 2014 ENTERRÍA MORALES, DANIEL IFI14/00016**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 82.400,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES Y METABÓLICAS DEL SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO. PATOGENIA Y MODULACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA ACTIVIDAD DEL EJE CUERPO CAROTIDEO/MÉDULA ADRENAL**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 57.396,39 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **TRANSLATING HYPOXIA RESEARCH TO A CLINICAL SETTING: O2 DEFICIENCY TOLERANCE, BRAIN DYSFUNCTION, INFECTION, AND CANCER**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 825.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 54

- **SENSIBILIDAD AL OXÍGENO Y NEURODEGENERACIÓN**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA

Importe: 484.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

PATENTES

- **COMPOSICIONES CAPACES DE MODULAR LA ESTIMULACIÓN DE GDNF ENDÓGENO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Fecha Solicitud: 29/08/2018

Número de Registro: PCT/ES2018/070577

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

Muñoz-Cabello AM, Torres-Torrel H, Arias-Mayenco I, Ortega-Sáenz P, López-Barneo J. Monitoring Functional Responses to Hypoxia in Single Carotid Body Cells. **METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY. HYPOXIA.** Springer; 2018;Vol1742:125-137. ISBN 978-1-4939-7664-5.

Ortega-Sáenz P, Caballero C, Gao L, López-Barneo J. Testing Acute Oxygen Sensing in Genetically Modified Mice: Plethysmography and Amperometry. **METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY. HYPOXIA.** Springer; 2018;Vol1742:139-153. ISBN 978-1-4939-7664-5.



RESUMEN

El trabajo del grupo de Disfunción Sináptica y Enfermedad se centra en el estudio de las bases moleculares de enfermedades del cerebro, como la enfermedad de Alzheimer (AD) y autismo, y el estudio de la sinapsis y su papel en dichas enfermedades. Para ello, aunamos aproximaciones de Genética Humana en pacientes con enfermedades del neurodesarrollo y neurodegenerativas, con el análisis funcional y conductual en modelos animales que recrean los hallazgos genéticos de los pacientes. Los objetivos específicos del grupo son los siguientes:

- Estudio de los mecanismos moleculares que median la formación y función de las sinapsis en situación control y su papel en enfermedades del cerebro.
- Identificación y caracterización de variantes genéticas asociadas a enfermedades del cerebro, con especial énfasis en la enfermedad de Alzheimer y autismo.
- Generación y caracterización fenotípica y molecular de modelos animales de enfermedad mental que reproducen las alteraciones genéticas identificadas en pacientes. Dichos modelos se estudian mediante abordajes de biología molecular y celular, así como tests de comportamiento.

La función sináptica está asociada a un rango amplio de enfermedades mentales, ya sea por el desbalance en excitación/inhibición asociado a enfermedades del neurodesarrollo, como autismo y esquizofrenia, o por la pérdida de sinapsis, común en enfermedades neurodegenerativas. Las neurexinas y neuroliguinas son proteínas de membrana sináptica que constituyen un sistema de adhesión fundamental para el funcionamiento del circuito neuronal. Nuestro grupo identificó mutaciones de pérdida de función en el gen de Neurexina 1 en pacientes con autismo, que nos llevaron a generar ratones transgénicos que expresan de forma inducible un mutante de Neurexina 1. Pudimos demostrar que la expresión del mutante de Neurexina 1 produce una disfunción del circuito sináptico que conduce a la aparición de síntomas conductuales típicos de autismo. Los síntomas asociados a autismo se recuperaron cuando se apagó la expresión del mutante de Neurexina 1 (Rabaneda et al., Cell Rep 2014). Mediante el empleo de este modelo animal, actualmente estamos investigando el mecanismo responsable de la reversión de los síntomas asociados a autismo.

En el campo de la neurodegeneración, resultados del grupo apoyan una hipótesis especialmente novedosa de neurexinas y neuroliguinas en enfermedades neurodegenerativas. Mediante abordajes de *Next Generation Sequencing* identificamos una mutación de pérdida de función en Neuroliguina 1 en un caso familiar de AD, que inhibe su capacidad sinaptogénica (Tristán-Clavijo et al., *Neurobiol Aging* 2015). Seguidamente, empleamos técnicas actuales de edición génica para generar un ratón *Knockin* que reproduce la mutación en Neuroliguina 1 asociada a AD. En el último año hemos avanzado en la caracterización conductual y sináptica de este modelo murino de AD, que nos está llevando a identificar defectos específicos de memoria que dependen

Investigadora responsable

María A. Martínez

Doctora en Biología. Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Co-investigador responsable

F. Manuel Gómez

Profesor Titular del Departamento de Fisiología - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Arias Aragón, Francisco.** Ldo. en Biología. FPI.
- **Robles Lanuza, Estefanía.** Dra. en Biología. Investigadora Posdoctoral.
- **Sánchez Hidalgo, Ana Carmen.** Lda. en Biología. Investigadora Predoctoral.



diferencialmente de los niveles de Neuroliquina 1. Por otra parte, mutaciones de pérdida de función en Presenilinas (PS) son la causa principal de AD por un mecanismo desconocido. Las Presenilinas son el componente activo del complejo gamma-secretasa encargado de procesar proteínas de membrana. Las mutaciones de pérdida de función de PS producen el acúmulo de sus numerosos sustratos, entre ellos las Neurexinas. Hemos demostrado que Neurexinas median los defectos en la liberación de neurotransmisor originados por la falta de función de Presenilinas (Servián-Morilla et al., *J Neurosci* 2018). Para trasladar estos datos a situaciones *in vivo*, hemos generado modelos animales que acumulan selectivamente el sustrato de Neurexinas procesado por PS, cuya caracterización funcional se está realizando en el grupo. La caracterización de estos modelos pueden ofrecer nuevas oportunidades en la lucha contra la demencia, un aspecto clave teniendo en cuenta la falta de éxito de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.

PUBLICACIONES

Proteolytic Processing of Neurexins by Presenilins Sustains Synaptic Vesicle Release. Servián-Morilla E, Robles-Lanusa E, Sánchez-Hidalgo AC, Camacho-García RJ, Páez-Gómez JA, Mavillard F, Saura CA, Martínez-Mir A, Scholl FG. *J Neurosci*. 2018 Jan 24;38(4):901-917.

FI: 5,971 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

A novel MYH7 founder mutation causing Laing distal myopathy in Southern Spain. Carbone-Il-Corvillo P, Tristán-Clavijo E, Cabrera-Serrano M, Servián-Morilla E, García-Martín G, Villarreal-Pérez L, Rivas-Infante E, Area-Gómez E, Chamorro-Muñoz MI, Gil-Gálvez A, Miranda-Vizueté A, Martínez-Mir A, Laing N, Paradás C. *Neuromuscul Disord*. 2018 Oct;28(10):828-836.

FI: 2,487 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA RUTA SINÁPTICA DE NEUREXINAS Y NEUROLIGUINAS EN ENFERMEDADES DEL NEURODESARROLLO Y NEURODEGENERATIVAS**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Importe: 150.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **FUNCIÓN SINÁPTICA DE NEUREXINAS EN ENFERMEDADES MENTALES: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Financiador: CONSEJERÍA DE ECONOMÍA Y CONOCIMIENTO

Importe: 261.642,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

TESIS

- **GENERACIÓN DE RATONES TRANSGÉNICOS QUE REPRODUCEN LA FALTA DE PROCESAMIENTO DE NEUREXINAS POR PRESENILINAS COMO MODELOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Doctorando: ANA CARMEN SÁNCHEZ HIDALGO

Fecha de lectura: 24/09/2018

Director: GÓMEZ F. MANUEL



Investigador responsable

Juan José Toledo Aral

Catedrático de Fisiología Médica y Biofísica. Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **García Swinburn, Roberto.** Ldo. Bioquímica. Cargo a proyecto.
- **Hurtado Álvarez, Lidia.** Dra. en Biología. Ayudante doctor - Universidad de Sevilla.
- **Olivares Blanco, Magdalena.** Lda. en Medicina y Cirugía. FEA (HUVR).
- **Ramírez Lorca, Reposo.** Dra. en Farmacia. Ayudante doctor - Universidad de Sevilla.
- **Suárez Luna, M^a Nela.** Lda. en Biología. Técnico.
- **Villadiego Luque, Francisco Javier.** Doctor en Biología. Contratado Doctor - Universidad de Sevilla.

RESUMEN

TERAPIA CELULAR

El grupo trabaja en el uso de terapia celular en enfermedades neurodegenerativas. El foco principal en relación a esta línea es el estudio de los efectos beneficiosos de los trasplantes de cuerpo carotídeo en modelos animales de enfermedad de parkinson. Se usan diferentes modelos de parkinsonismo en ratas y ratones y se ensayan diversos tipos celulares. Un aspecto importante en esta área es el de la acción trófica de los trasplantes, estudiando los factores implicados.

Así mismo, se participa en estudios con pacientes tendentes a la posible aplicación clínica de los avances alcanzados en el laboratorio. El grupo mantiene una estrecha colaboración en esta temática con otros laboratorios del IBiS y varios servicios del Hospital Universitario Virgen del Rocío - HUVR.

PUBLICACIONES

Long-term immunosuppression for CNS mouse xenotransplantation: Effects on nigrostriatal neurodegeneration and neuroprotective carotid body cell therapy. Villadiego J, Romo-Madero S, García-Swinburn R, Suárez-Luna N, Bermejo-Navas A, Echevarría M, Toledo-Aral JJ. Xenotransplantation. 2018 Nov;25(6):e12410.

FI: 4,717 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO



Immunization with α -synuclein/Grp94 reshapes peripheral immunity and suppresses microgliosis in a chronic Parkinsonism model. Villadiego J, Labrador-Garrido A, Franco JM, Leal-Lasarte M, De Genst EJ, Dobson CM, Pozo D, Toledo-Aral JJ, Roodveltdt C. *Glia*. 2018 Jan;66(1):191-205.

FI: 5,846 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Synaptic Regulator α -Synuclein in Dopaminergic Fibers Is Essentially Required for the Maintenance of Subependymal Neural Stem Cells. Pérez-Villalba A, Sirerol-Piquer MS, Belenguer G, Soriano-Cantón R, Muñoz-Manchado AB, Villadiego J, Alarcón-Arís D, Soria FN, Dehay B, Bezard E, Vila M, Bortolozzi A, Toledo-Aral JJ, Pérez-Sánchez F, Fariñas I. *J Neurosci*. 2018 Jan 24;38(4):814-825.

FI: 5,971 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Modified "Extended" Suboccipital Subtonsillar Clipping of a Ruptured Proximal Pica Aneurysm: Technical Note with Relevant Anatomical Demonstration. Di Somma A, Cancela Caro P, Blanco MO, Somma T, López-González A, Campero A, Emmerich J, Márquez-Rivas J. *World Neurosurg*. 2018 Sep;117:301-308.

FI: 1,924 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

The Expression of AQP1 IS Modified in Lung of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Addressing a Possible New Target. Galán-Cobo A, Arellano-Orden E, Sánchez Silva R, López-Campos JL, Gutiérrez Rivera C, Gómez Izquierdo L, Suárez-Luna N, Molina-Molina M, Rodríguez Portal JA, Echevarría M. *Front Mol Biosci*. 2018 May 3;5:43.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Combined effects of aquaporin-4 and hypoxia produce age-related hydrocephalus. Trillo-Contreiras JL, Ramírez-Lorca R, Hiraldo-González L, Sánchez-Gomar I, Galán-Cobo A, Suárez-Luna N, Sánchez de Rojas-de Pedro E, Toledo-Aral JJ, Villadiego J, Echevarría M. *Biochimica et biophysica acta. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Oct;1864(10):3515-3526.

FI: 5,108 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **ESTUDIO TERAPEÚTICO Y PATOFISIOLÓGICO DEL PAPEL DE AQP3 EN CÁNCER DE PIEL**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD

Importe: 37.904,86 €

Duración del proyecto (meses): 42

- **RED DE TERAPIA CELULAR (TERCEL)**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 284.999,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

- **DESARROLLO DE UNA TERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE VARIANTES GENÉTICAS DE ALFA-SI-NUCLEINA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA

Importe: 383.095,47 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **TERAPIA CELULAR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON - CTS-512**

Financiador: CONSEJERÍA DE ECONOMÍA, INNOVACIÓN, CIENCIA Y EMPLEO

Importe: 191.875,00 €

Duración del proyecto (meses): 26



RESUMEN

Las actividades del grupo se centran en el estudio de la enfermedad de Parkinson (EP) y otros trastornos del movimiento, tanto desde el punto de vista clínico como de investigación en neurofisiología y genética, en el contexto clínico de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Así pues, las líneas de investigación desarrolladas durante el 2018 se han centrado en el estudio de las bases neurofisiológicas de la EP y otros trastornos del movimiento, así como en el estudio de los aspectos más clínicos y los factores genéticos involucrados en su fisiopatología. Relacionado con estudio de las bases neurofisiológicas, nuestro trabajo se ha centrado en descifrar (mediante técnicas psicofisiológicas, de estimulación magnética transcraneal y electroencefalografía) los mecanismos fisiopatológicos relacionados con distintos aspectos motores y no motores asociados a la EP, la enfermedad de Huntington o el síndrome de Tourette.

En lo que se refiere al estudio de factores genéticos, se han realizado estudios con técnicas de secuenciación masiva de última generación tanto dirigida (target-sequencing) como de exoma completo (whole exome sequencing), así como estudios de genotipado empleando técnicas clásicas como el análisis de HRM y son-

Investigador responsable

Pablo Mir Rivera

Facultativo Especialista de Área de Neurología y Profesor Asociado de Medicina. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla.

Co-investigador responsable

María del Pilar Gómez Garre

Doctora en Biología. Investigadora Estabilizada Nicolás Monardes. Adscrita a la UGC de Neurología - HUVR.

Miembros del grupo

- **Adarmes Gómez, Astrid Daniela.** Dra. en Neurología. Cargo a Proyecto.
- **Álvarez de Blandón, M^a Paloma.** Lda. en Psicología. FPU.
- **Bernal Bernal, Inmaculada.** Lda. en Biología. Técnico.
- **Bonilla Toribio, Marta.** Lda. en Biología. Técnico.
- **Buiza Rueda, M^a Dolores.** Lda. en Biología. Técnico.
- **Carballo Cordero, Manuel.** Doctor en Medicina. FEA (HUVR).
- **Carrillo García, Fátima.** Doctora en Medicina. FEA - Neurología (HUVR).
- **Carrión Claro, Mario.** Ingeniero Informático. Técnico.
- **Escuela Martín, Rocío Pastora.** Grado en Enfermería. Técnico.
- **Garrote Espina, Lorena.** Lda. en Psicología. Técnico.
- **Gómez-Feria Ferreiro, José.** Ldo. en Biotecnología. FPU.
- **Jesús Maestre, Silvia.** Dra. en Medicina. FEA - Neurología (HUVR).
- **Labrador Espinosa, Miguel Ángel.** Ldo. en Biología. Técnico.
- **Lama Suárez, María José.** Lda. en Psicología. Técnico.
- **Macías García, Daniel.** Ldo. en Medicina. MIR.
- **Madruza Garrido, Marcos.** Ldo. en Medicina. FEA - Neurología (HUVR).
- **Maldonado Cuevas, Leonor.** Grado en Enfermería. Técnico.
- **Martín Rodríguez, Juan Francisco.** Dr. en Neurociencias. Investigador posdoctoral.
- **Méndez del Barrio, Carlota.** Lda. en Medicina. Cargo a proyecto.
- **Palomar Simón, Francisco.** Doctor en Medicina. Cargo a proyecto.
- **Periñán Tocino, M^a Teresa.** Lda. en Biotecnología. FPU.
- **Porcaccia, Paolo.** Dr. en Medicina. PosMIR.
- **Ribas Serna, Juan.** Dr. en Medicina. Catedrático Universidad de Sevilla.
- **Rodríguez Baena, Antonio.** Ldo. en Medicina. Cargo a proyecto.
- **Tejera Parrado, Cristina.** Lda. en Biotecnología. Plan propio US.
- **Vargas González, Laura.** Dpda. en Enfermería. Técnico.

das TaqMan. Además, se han llevado a cabo estudios de asociación de genoma completo (GWAs), identificando genes asociados a la EP y otros trastornos del movimiento, como la distonía, en nuestra población. Estos estudios han permitido ampliar el conocimiento sobre la correlación genotipo-fenotipo en estas entidades. El grupo está liderando varios estudios multicéntricos de factores genéticos involucrados en enfermedades como la EP, distonía y síndrome de Tourette.

En la parte clínica, además de los estudios de correlación genotipo-fenotipo, se están llevando a cabo proyectos en los que se está evaluando el papel de biomarcadores, procedentes de diferentes fuentes biológicas, para la identificación de la EP prodrómica. Así mismo, se están llevando a cabo estudios longitudinales en los que se está evaluando toda la sintomatología motora y no motora en pacientes con EP correlacionándolos con estudios de neuroimagen y biomarcadores bioquímicos y genéticos. Acorde a esta línea, se ha consolidado la línea de investigación en neuroimagen para la EP y otros trastornos del movimiento. En esta línea, se han realizado estudios con diferentes modalidades de neuroimagen molecular (PET y SPECT) y neuroimagen estructural (MRI, DTI y resting state fMRI) para el diagnóstico diferencial, la búsqueda de biomarcadores y la integración de otros biomarcadores implicados (genéticos, fisiopatológicos y/o clínicos) en la progresión de la EP, parkinsonismos y otros trastornos del movimiento. Además, en el ámbito terapéutico, el grupo participa en multitud de ensayos clínicos en fase II, III y IV en los que se están evaluando fármacos para el tratamiento de la EP y otros trastornos del movimiento. A destacar, los ensayos clínicos fase II en los que se están evaluando fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con EP genéticamente determinado y en pacientes con EP de novo.

Citadas las líneas principales de investigación del grupo, cabe destacar que el desarrollo integral de las mismas tiene como objetivo progresar en la medicina de precisión de la EP y otros trastornos del movimiento, desde la etiopatogenia de la enfermedad a su manifestación clínica. Por ello, el grupo está formado por un equipo de profesionales de distintos ámbitos del conocimiento, compuesto por neurólogos, enfermeros, psicólogos, genetista, biólogos, biotecnólogos e ingenieros.

PUBLICACIONES

LRP10 in α -synucleinopathies. Kia DA, Sabir MS, Ahmed S, Trinh J, Bandres-Ciga S; International Parkinson's Disease Genomics Consortium. *Lancet Neurology*. 2018 Dec; 17 (12): 1032.

FI: 27,440 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

De novo sequence and copy number variants are strongly associated with Tourette disorder and implicate cell polarity in pathogenesis. Wang S, Mandell JD, Kumar Y, Sun N, Morris MT, Arbelaez J, Nasello C, Dong S, Duhn C, Zhao X, Yang Z, Padmanabhuni SS, Yu D, King RA, Dietrich A, Khalifa N, Dahl N, Huang AY, Neale BM, Coppola G, Mathews CA, Scharf JM; Tourette International Collaborative Genetics Study (TIC Genetics); Tourette Syndrome Genetics Southern and Eastern Europe Initiative (TSGENESEE); Tourette Association of America International Consortium for Genetics (TAAICG), Fernandez TV, Buxbaum JD, De Rubeis S, Grice DE, Xing J, Heiman GA, Tischfield JA, Paschou P, Willsey AJ, State MW. *Cell Reports* 2018 Sep 25; 24(13):3441-3454.

FI: 8,032 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Investigation of previously implicated genetic variants in chronic tic disorders: a transmission disequilibrium test approach. Abdulkadir M, Londono D, Gordon D, Fernandez TV, Brown LW, Cheon KA, Coffey BJ, Elzerman L, Framer C, Fründt O, García-Delgar B, Gilbert DL, Grice DE, Hedderly T, Heyman I, Hong HJ, Huysen C, Ibáñez-Gómez L, Jakubovski E, Kim YK, Kim YS, Koh YJ, Kook S, Kuperman S, Leventhal B, Ludolph AG, Madruga-Garrido M, Maras A, Mir P, Morer A, Müller-Vahl K, Münchau A, Murphy TL, Plessen KJ, Roessner V, Shin EY, Song DH, Song J, Tübing J, van den Ban E, Visscher F, Wanderer S, Woods M, Zinner SH, King RA, Tischfield JA, Heiman GA, Hoekstra PJ, Dietrich A. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Apr;268(3):301-316.

FI: 3,617 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

The Complex Role of Store Operated Calcium Entry Pathways and Related Proteins in the Function of Cardiac, Skeletal and Vascular Smooth Muscle Cells. Ávila-Medina J, Mayoral-González I, Domínguez-Rodríguez A, Gallardo-Castillo I, Ribas J, Ordóñez A, Rosado JA, Smani T. *Front Physiol*. 2018 Mar 21;9:257.

FI: 3,394 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. Brainstorm Consortium. *Science*. 2018 Jun 22;360(6395). pii: eaap8757.

FI: 41,058 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

[Cryptogenic West syndrome: Clinical profile, response to treatment and prognostic factors].

Calderón Romero M, Arce Portillo E, López Lobato M, Muñoz Cabello B, Blanco Martínez B, Madruga Garrido M, Alonso Luego O. *An Pediatr (Barc)*. 2018 Sep;89(3):176-182.

FI: 1,318 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Improvement of impulse control disorders associated with levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. Catalán MJ, Molina-Arjona JA, Mir P, Cubo E, Arbelo JM, Martínez-Martín P, EDIS Study Group. *J Neurol*. 2018 Jun;265(6):1279-1287.

FI: 3,783 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Clinical, genetic and neuropathological characterization of spinocerebellar ataxia type 37. Corral-Juan M, Serrano-Munuera C, Rábano A, Cota-González D, Segarra-Roca A, Ispuerto L, Cano-Orgaz AT, Adarmes AD, Méndez-Del-Barrio C, Jesús S, Mir P, Volpini V, Álvarez-Ramo R, Sánchez I, Matilla-Dueñas A. *Brain*. 2018 Jul 1;141(7):1981-1997.

FI: 10,848 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

[Myths and evidence on the use of botulinum toxin: neuropharmacology and dystonia]. García-Ruiz PJ, Sanz-Cartagena P, Martínez-Castrillo JC, Ares-Pensado B, Avilés-Olmos I, Blázquez-Estrada M, Fanjul-Arbos S, García-Caldentey J, Gazulla J, Gutiérrez-García J, Huete-Antón B, Lucas-Rodenas C, Luquin MR, Martínez-Torres I, Medialdea-Natera P, Mendoza-Rodríguez A, Mir-Rivera P, Posada IJ, Ruiz-Martínez J, Sánchez-Alonso P, Trejo-Gabriel Y Galán JM, Vela L, Pena-Segura JL. *Rev Neurol.* 2018 Mar 1;66(5):163-172.

FI: 0,601 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. Garone C, Taylor RW, Nascimento A, Poulton J, Fratter C, Domínguez-González C, Evans JC, Loos M, Isohanni P, Suomalainen A, Ram D, Hughes MI, McFarland R, Barca E, López Gómez C, Jayawant S, Thomas ND, Manzur AY, Kleinstaub K, Martín MA, Kerr T, Gorman GS, Sommerville EW, Chinnery PF, Hofer M, Karch C, Ralph J, Cámara Y, Madruga-Garrido M, Domínguez-Carral J, Ortez C, Emperador S, Montoya J, Chakrapani A, Kriger JF, Schoenaker R, Levin B, Thompson JLP, Long Y, Rahman S, Donati MA, DiMauro S, Hirano M. *J Med Genet.* 2018 Aug;55(8):515-521.

FI: 5,751 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Obatoclox and Paclitaxel Synergistically Induce Apoptosis and Overcome Paclitaxel Resistance in Urothelial Cancer Cells. Jiménez-Guerrero R, Gasca J, Flores ML, Pérez-Valderrama B, Tejera-Parrado C, Medina R, Tortolero M, Romero F, Japón MA, Sáez C. *Cancers (Basel).* 2018 Dec 5;10(12). pii: E490.

FI: 5,326 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

[Bilateral Wallerian degeneration of pontocerebellar fibres secondary to pontine infarction]. Macías-García D, Bernal Sánchez-Arjona M, López-Arellano L, Pinero P. *Rev Neurol.* 2018 Aug 1;67(3):113-114.

FI: 0,601 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Validation of a simple screening tool for early diagnosis of advanced Parkinson's disease in daily practice: the CDEPA questionnaire. Martínez-Martín P, Kulisevsky J, Mir P, Tolosa E, García-Delgado P, Luquin MR. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018 Jul 2;4:20.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Short-afferent inhibition and cognitive impairment in Parkinson's disease: A quantitative review and challenges. Martín-Rodríguez JF, Mir P. *Neurosci Lett.* 2018 Jun 28. pii: S0304-3940(18)30451-8.

FI: 2,159 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Automatic and voluntary motor inhibition: Intact processes for tic suppression? Martín-Rodríguez JF, Mir P. *Mov Disord.* 2018 Nov;33(11):1667-1669.

FI: 8,324 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. *Neurología.* 2018 Mar 9. pii: S0213-4853(18)30015-X.

FI: 1,938 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

In vivo cholinergic basal forebrain atrophy predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease. Ray NJ, Bradburn S, Murgatroyd C, Toseeb U, Mir P, Kountouriotis GK, Teipel SJ, Grothe MJ. *Brain.* 2018 Jan 1;141(1):165-176.

FI: 10,848 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Continuous intestinal infusion of levodopa-carbidopa in patients with advanced Parkinson's disease in Spain: Subanalysis by autonomous community. Santos-García D, Catalán MJ, Puente V, Valdeoriola F, Regidor I, Mir P, Matías-Arbelo J, Parra JC, Grandas F. *Neurología.* 2018 Jan 12. pii: S0213-4853(17)30374-2.

FI: 1,938 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Teaching Video NeuroImages: The signs of dystonic tremor: Tremulous "escanciador". Sharma J, Macías-García D, Zaidi A, Espay AJ. *Neurology.* 2018 Sep 18;91(12):e1204-e1205.

FI: 8,055 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

TMEM230 in Parkinson's disease in a southern Spanish population. Tejera-Parrado C, Jesús S, López-Ruiz A, Buiza-Rueda D, Bonilla-Toribio M, Bernal-Bernal I, Periñán MT, Vargas-González L, Gómez-Garre P, Mir P. *PLoS One.* 2018 May 17;13(5):e0197271.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Spanish expert consensus on the use of safinamide in Parkinson's disease. Valdeoriola F, Grandas F, Arbelo JM, Blázquez Estrada M, Calopa Garriga M, Campos-Arillo VM, García Ruiz PJ, Gómez Esteban JC, Leiva Santana C, Martínez Castrillo JC, Mir P, Salvador Aliaga A, Vivancos Matellano F, Yáñez Baña RM. *Neurología.* 2018 Jul 30. pii: S0213-4853(18)30172-5.

FI: 1,938 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **PROPAG-AGEING - THE CONTINUUM BETWEEN HEALTHY AGEING AND IDIOPATHIC PARKINSON DISEASE WITHIN A PROPAGATION PERSPECTIVE OF INFLAMMATION AND DAMAGE: THE SEARCH FOR NEW DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC AND THERAPEUTIC TARGETS**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 671.167,50 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS MECANISMOS NEURALES DEL CONTROL DEL TIC EN EL SÍNDROME DE TOURETTE**

Financiador: FUNDACIÓN ALICIA KOPLOWITZ

Importe: 40.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 24

- **NM 2017 GÓMEZ GARRE, PILAR C-0048-2017**

Financiador: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD
 Importe: 110.950,00 €
 Duración del proyecto (meses): 48

- **EMTICS - EUROPEAN MULTICENTRE TICS IN CHILDREN STUDIES**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA
 Importe: 81.285,83 €
 Duración del proyecto (meses): 78

- **ESTUDIO DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO MEDIANTE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL - FPU 2015 ÁLVAREZ DE TOLEDO BLANDÓN, PALOMA FPU15/00101**

Financiador: MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y FORMACIÓN PROFESIONAL
 Importe: 84.282,76 €
 Duración del proyecto (meses): 48

- **ANÁLISIS DE LA FATIGA CENTRAL EN DEPORTISTAS DE ALTO NIVEL Y PACIENTES DE PARKINSON MEDIANTE TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA USANDO MODELOS COMPUTACIONALES DE SIMULACIÓN - FPU 2016 GÓMEZ-FERIA FERREIRO, JOSÉ FPU16/03550**

Financiador: MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y FORMACIÓN PROFESIONAL
 Importe: 83.123,20 €
 Duración del proyecto (meses): 48

- **ESTUDIO DE LOS FACTORES GENÉTICOS IMPLICADOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON - FPU 2016 PERIÑÁN TOCINO, TERESA FPU16/05061**

Financiador: MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y FORMACIÓN PROFESIONAL
 Importe: 83.123,20 €
 Duración del proyecto (meses): 48

- **JR 2016 JESÚS MAESTRE, SILVIA JR16/00031**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 135.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **UTILIDAD CLÍNICA DE LA EVALUACIÓN IN VIVO DE LOS CIRCUITOS COLINÉRGICOS RELACIONADOS CON LA COGNICIÓN Y DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 179.210,09 €
 Duración del proyecto (meses): 48

- **ESTUDIO DE NUEVOS BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON PRODRÓMICA**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 60.450,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **ESTUDIO INTEGRAL DE LOS BIOMARCADORES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 160.325,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **DESARROLLO DE UNA TERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE VARIANTES GENÉTICAS DE ALFA-SI-NUCLEINA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA
 Importe: 317.528,00 €
 Duración del proyecto (meses): 46



Investigadora responsable

Ana M^a Rojas Mendoza

Doctora en Biología. Científica Titular del CSIC.

RESUMEN

Líneas de investigación:

- Emergencia de rutas de señalización celular. Biología Integrativa en Biomedicina.
- Mecanismos en la función de las proteínas.

Supervisora de la Unidad de Computación Científica de Alto Rendimiento en el IBIS.

PUBLICACIONES

RNA sequencing and Prediction Tools for Circular RNAs Analysis. López-Jiménez E, Rojas AM, Andrés-León E. Adv Exp Med Biol. 2018;1087:17-33.

FI: 1,760 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

EXD2 governs germ stem cell homeostasis and lifespan by promoting mitoribosome integrity and translation. Silva J, Aivio S, Knobel PA, Bailey LJ, Casali A, Vinaixa M, García-Cao I, Coyaud É, Jourdain AA, Pérez-Ferreros P, Rojas AM, Antolín-Fontes A, Samino-Gené S, Raught B, González-Reyes A, Ribas de Pouplana L, Doherty AJ, Yanes O, Stracker TH. Nat Cell Biol. 2018 Feb;20(2):162-174.

FI: 19,064 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI





Investigador responsable

Joan Montaner Villalonga

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialidad Neurología - Hospital Universitario Virgen Macarena. Director del programa de ICTUS.

Miembros del grupo

- Ayuso Fernández, M^a Irene. Dra. en Biología. Posdoctoral.
- Barragán Prieto, Ana. Lda. en Medicina. FEA.
- Cabezas Rodríguez, Juan Antonio. Ldo. en Medicina. MIR.
- de Torres Chacón, M^a Reyes. Lda. en Medicina. FEA.
- Domínguez Mayoral, Ana María. Lda. Medicina. FEA.
- Escudero Martínez, Irene M^a. Lda. en Medicina. FEA.
- Ferrete Ruiz, Eloy Jesús. Dpda. en Enfermería. Técnico.
- Fuerte Hortigón, Alejandro. Ldo. en Medicina. MIR.
- Gamero García, Miguel Ángel. Ldo. en Medicina. FEA.
- González García, Alejandro. Doctor en Medicina. FEA.
- Gonzalo Gobernado, Rafael Daniel. Doctor en Biología. Posdoctoral.
- Lebrato Hernández, Lucía. Lda. Medicina. MIR.
- Mancha Molina, Fernando. Dr. en Biología. Río Horteiga.
- Moniche Álvarez, Francisco. Dr. en Medicina. FEA/Intensificación.
- Ocete Pérez, Rafael Félix. Ldo. en Medicina. FEA.
- Pardo Galiana, Blanca. Lda. en Medicina. MIR.
- Pérez Sánchez, Soledad. Dra. en Medicina. FEA.
- Ramos Herrero, Víctor Darío. Ldo. en Biología. Técnico.
- Sánchez Miura, José Antonio. Grado en Enfermería. Técnico.
- Torre Laviana, Javier de la. Ldo. en Medicina. FEA.
- Vega Salvatierra, Ángela. Dpda. en Enfermería. Técnico.
- Zapata Arriaza, Elena. Lda. en Medicina. FEA.
- Zapata Hidalgo, Montserrat. Grado en Enfermería. Técnico.

RESUMEN

Actualmente, el grupo de investigación neurovascular traslacional se encuentra totalmente integrado dentro de la UGC de Neurología del Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVM), y desarrolla buena parte de su actividad en el laboratorio de investigación neurovascular del Instituto de Biomedicina de Sevilla y está compuesto por un grupo multidisciplinar de 12 Neurólogos, 3 Radiólogos, 3 Neuro-radiólogos, 4 biólogos básicos (1 Nicolás Monardes), 2 bioquímicos clínicos y 4 enfermeros de investigación (<https://www.ibis-sevilla.es/investigacion/neurociencias/neurovascular/montaner-vilallonga-joan.aspx>). Además, este grupo, se compone tanto de personal del HUVM como del Hospital Universitario Virgen del Rocío. (HUVR)

El grupo se constituyó en 2013 al amparo del proyecto europeo ITRIBIS (Improving Translational Research Potential at the Institute of Biomedicine of Seville. FP7-REGPOT-2012-22013-1). El IR del grupo es el doctor Joan Montaner (índice H: 61; índice M: 3.3), que es, además, el director del programa andaluz del ictus y de la UGC de Neurología-Neurofisiología del HUVM. Desde hace un par de años formamos parte de la prestigiosa



Red de Investigación Cooperativa de Enfermedades Vasculares Cerebrales (INVIC-TUS-PLUS) del ISCIII (RD16/0019/0015).

El grupo de investigación neurovascular consta de 6 líneas de investigación estratégicas, todas con proyectos financiados públicamente o de forma privada y en diferentes estados de consecución que explicamos de forma resumida:

- 1. ADNES:** Advanced Neuroprotection: Se basa en identificar y caracterizar poblaciones de altísimo riesgo vascular sobre las que hacer prevención mediante estrategias de nutrición.

En ésta línea, se enmarcan los proyectos: ALINEO-3 (RTC-2016-5300-1), CIPHER del (CDTI: IDI-20161013) y PARIAS (PI-0144-2016) y SE-PARIAS, Neuroprotección avanzada (PI-0140-2016) y Papel de los ácidos grasos omega-3 en la neuroprotección avanzada frente al ictus (PI-0024-2018). Estudio del ictus neonatal: detección y neuroprotección (Fundación Alicia Koplowitz).

En ésta línea, se engloba también toda la investigación básica del grupo, con un modelo de isquemia cerebral en ratón junto con técnicas de resonancia magnética, las cuales nos permiten hacer seguimiento de volúmenes de infarto cerebral en periodos largos de tratamiento, y evaluar el progreso y pronóstico de la enfermedad.

- 2. IRIS:** Improving Reperfusion Injury in Stroke: Cuyo objetivo es caracterizar, diagnosticar y prevenir el daño por reperfusión en las nuevas estrategias de recanalización. Los proyectos están fundamentalmente centrados en aspectos de reperfusión en estenosis carotídea tratada mediante angioplastia y stenting: HISPANIAS (PI14/00971) liderado por el grupo se ha convertido en el mayor registro español de estas características y RECAST; y en reperfusión tras tratamiento agudo del ictus mediante técnicas endovasculares de trombectomía mecánica: la base andaluza ARTISTA liderada desde el grupo y nuestro biobanco de trombectomías, junto a estudios de intervención en trombectomía como el TRIANA (PI-0374-2017), y CONTRAST (NTC03412851).
- 3. GARAJE:** Centrado en la identificación y tratamiento de las complicaciones tras el ictus.
 - 3.1. Infecciones.** Infecciones tras el ictus PROTEUS (323/C/2017) y Descubrimiento y validación de biomarcadores de neumonía asociada al ictus (PI17/02130).

- 3.2. Células Madre.** Enfocado en el tratamiento con células madre autólogas tras el ictus isquémico: IBiS TRIAL fases II-III (PI15/01197) (PI18/01414), RESSTORE (H2020-PHC-2015-single-stage_RTd), Pre-test-STROKE (PMP15/00022).
- 3.3. Trastornos del sueño.** SASS (Sleep Apnea in Stroke Patients Study). Financiación solicitada.

- 4. ETIOLOGÍA TOTAL. ESTRATEGIA E.T:** Engloba una serie de proyectos independientes para el estudio en gran profundidad y detalle de la etiología del ictus, ya que muchos pacientes (30%) se van de alta sin que lleguemos a conocer la causa el ictus y ello impide que les demos el mejor tratamiento de prevención secundaria para evitar un nuevo ictus.

Para ello la línea se centra, en parte, en estudiar enfermedades que predisponen a padecer un ictus y a veces pasan desapercibidas como la Fibrilación auricular paroxística (detectada mediante sensores cardiacos de monitorización prolongada [Nuubo]. Proyectos: AFRICAT; THUNDER, CRYPTOFA y SUR Project o la identificación de Ateromatosis de arco aórtico.

Por otra parte, en esta línea, intentamos identificar las etiología más raras e inhabituales que producen ictus y que exigen aproximaciones de laboratorio como el estudio de la enfermedad de CADASIL y otros ictus de causa genética; la Angiopatia amiloide cerebral (PI17/00275) y el ictus pediátrico y neonatal [Patricia Ybot, Nicolás Monardes (C-0025-2018)].

- 5. ESTRATEGIA MACRO:** Orientada a la asistencia y a la coordinación inter-centros. Organiza la atención al ictus en la ciudad/provincia de Sevilla. Es la estrategia más clínica y de organización e innovación sanitaria. Geostroke (para geolocalizar los ictus y decidir dónde posicionar más recursos asistenciales e identificar las causas de clusters de esta enfermedad en ciertas localidades-barrios-hot spots), las STEMOS (ambulancias de alta resolución con TAC craneal en su interior, para iniciar tratamientos fuera del hospital). Consultas colectivas (para saber el grado de información de los pacientes al alta). Proyecto Lázaro para diseñar un "living-lab" que proporcione atención a las necesidades investigadoras en técnicas de fisioterapia y tecnología robótica en pacientes con ictus. (https://www.diariodesevilla.es/sevilla/Montaner-neurologia-ictus-ELA-esclerosismultiple-Hospital_0_1255374974.html).
- 6. ESTRATEGIA ECLIPSE:** Que se encarga de la puesta en marcha de los ensayos clínicos. Action 2 (101SK202) Fase II; Navigate ESUS (BAY 59-7939) Fase III; Respect ESUS (1160.189) Fase III; Strobe (BP 29937) Fase IIA; Assent

(DS1040-A-U103) Fase IB-II; Restore Brain (CL2-44819-004) Fase II; Thales (D5134C00003) Fase III; Apolo (FMD-TRI-2017-01) Fase III; (DS1040-A-U-201) Fase II; CONVINCE (CON-001) Fase III; CHARM (252LH301) Fase III; BAF312 (CBAF312X2207) Fase II; PREvention of STroke in Intracerebral haemorrhage survivors with Atrial Fibrillation (PRESTIGE-AF) Fase IIIb; SWITCH trial. Queremos destacar que los recursos obtenidos de los ensayos clínicos realizados con farmacéuticas son reinvertidos al 100% en investigación, en forma de apoyo a personal del laboratorio (enfermería, biólogos, técnicos...) y para financiar otros ensayos académicos de alto interés para nuestro grupo.

PUBLICACIONES

Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P, Sharma M, Muir K, Veltkamp R, Ameriso SF, Endres M, Lutsep H, Messé SR, Spence JD, Nedeltechew K, Perera K, Santo G, Olavarría V, Lindgren A, Bangdiwala S, Shoamanesh A, Berkowitz SD, Mundl H, Connolly SJ, Hart RG; NAVIGATE ESUS Investigators. *Lancet Neurol.* 2018 Dec;17(12):1053-1060.

FI: 27,144 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Factors associated with poor anticoagulation control with vitaminK antagonists among out-patients attended in Internal Medicine and Neurology. The ALADIN study. Contreras Muruaga MM, Reig G, Vivancos J, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, Martí-Fàbregas J, Suárez Fernández C; en nombre de los investigadores del estudio ALADIN; Listado de investigadores del estudio ALADIN. *Rev Clin Esp.* 2018 Oct;218(7):327-335.

FI: 1,184 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Combining H-FABP and GFAP increases the capacity to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury. Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A, Rodríguez-Rodríguez A, El Rahal A, Quintana-Díaz M, García-Armengol R, Prica CM, Andereggen E, Rinaldi L, Sarrafzadeh A, Schaller K, Montaner J, Sanchez JC. *PLoS One.* 2018 Jul 9;13(7):e0200394.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Bereczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ; NAVIGATE ESUS Investigators. *N Engl J Med.* 2018 Jun 7;378(23):2191-2201.

FI: 79,260 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Safety of Early Carotid Artery Stenting for Symptomatic Stenosis in Daily Practice. Alcalde-López J, Zapata-Arriaza E, Cayuela A, Moniche F, Escudero-Martínez I, Ortega-Quintanilla J, de Torres-Chacón R, Montaner J, Mayol A, González A. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 Dec;56(6):776-782.

FI: 3,877 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

TLR4-Binding DNA Aptamers Show a Protective Effect against Acute Stroke in Animal Models.

Fernández G, Moraga A, Cuartero MI, García-Culebras A, Peña-Martínez C, Pradillo JM, Hernández-Jiménez M, Sacristán S, Ayuso MI, Gonzalo-Gobernado R, Fernández-López D, Martín ME, Moro MA, González VM, Lizasoain I. *Mol Ther.* 2018 Aug 1;26(8):2047-2059.

FI: 7,008 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Microbiological Etiologies of Pneumonia Complicating Stroke: A Systematic Review.

Kishore AK, Vail A, Jeans AR, Chamorro A, Di Napoli M, Kalra L, Langhorne P, Roffe C, Westendorp W, Nederkoorn PJ, Garau J, van de Beek D, Montaner J, Woodhead M, Meisel A, Smith CJ, Pneumonia in Stroke Consensus (PISCES) Group. *Stroke.* 2018 Jul;49(7):1602-1609.

FI: 6,239 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Early measurement of interleukin-10 predicts the absence of CT scan lesions in mild traumatic brain injury.

Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Rodríguez-Rodríguez A, Bustamante A, Montaner J, El Rahal A, Andereggen E, Rinaldi L, Sarrafzadeh A, Schaller K, Sanchez JC. *PLoS One.* 2018 Feb 21;13(2):e0193278.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Yield of atrial fibrillation detection with Textile Wearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF registry.

Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Moya A, Sanchís M, Bustamante A, Penalba A, Usero M, Cortijo E, Arenillas JF, Calleja AI, Sandín-Fuentes M, Rubio J, Mancha F, Escudero-Martínez I, Moniche F, de Torres R, Pérez-Sánchez S, González-Matos CE, Vega Á, Pedrote AA, Arana-Rueda E, Montaner J, Molina CA, CryptoAF investigators. *Int J Cardiol.* 2018 Jan 15;251:45-50.

FI: 4,034 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

External Validation of the ISAN, A2DS2, and AIS-APS Scores for Predicting Stroke-Associated Pneumonia.

Zapata-Arriaza E, Moniche F, Blanca PG, Bustamante A, Escudero-Martínez I, Uclés O, Ollero-Ortiz Á, Sánchez-García JA, Gamero MÁ, Quesada Á, Vidal De Francisco D, Romera M, De la Cruz C, Sanz G, Montaner J. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Mar;27(3):673-676.

FI: 1,598 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Epidemiology of Intracranial Hemorrhage Associated with Oral Anticoagulants in Spain: Trends in Anticoagulation Complications Registry - The TAC 2 Study.

Zapata-Wainberg G, Quintas S, Ximénez-Carrillo Rico Á, Masjuán Vallejo J, Cardona P, Castellanos Rodrigo M, Benavente Fernández L, García Pastor A, Egido J, Maciñeiras J, Serena J, Freijo Guerrero MDM, Moniche F, Vivancos J. *Interv Neurol.* 2018 Apr;7(5):284-295.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **EFICACIA DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS MONONUCLEADAS DE MÉDULA ÓSEA EN EL ICTUS ISQUÉMICO. ENSAYO CLÍNICO FASE II, MULTICÉNTRICO, CONTROLADO Y ALEATORIZADO**

Financiador: FUNDACIÓN MUTUA MADRILEÑA

Importe: 125.762,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **ESTUDIO DE SEGURIDAD Y EFICACIA DE ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES FA CONINFARTOS SILENTES DETECTADOS EN ESTUDIO PARIAS (SE-PARIAS). PERCUSIÓN EN LA TRANSLOCACIÓN MICROBIANA, INFLAMACIÓN E INMUNOACTIVACIÓN**

Financiador: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEURORRADIOLOGÍA

Importe: 5.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 44

- **DISCOVERY AND CLINICAL USEFULNESS OF BLOOD BIOMARKERS IN STROKE-ASSOCIATED PNEUMONIA**

Financiador: FUNDACIÓN LA MARATO DE TV3

Importe: 91.117,50 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **ESTUDIO DEL ICTUS NEONATAL: DETECCIÓN Y NEUROPROTECCIÓN**

Financiador: FUNDACIÓN ALICIA KOPLOWITZ

Importe: 45.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 24

- **RESSTORE - REGENERATIVE STEM CELL THERAPY FOR STROKE IN EUROPE**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 12.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

- **RH 2016 MANCHA MOLINA, FERNANDO CM16/00015**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 53.732,00 €

Duración del proyecto (meses): 24

- **PAPEL DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LA NEUROPROTECCIÓN AVANZADA FRENTE AL ICTUS**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 51.657,70 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **NEUROPROTECCIÓN AVANZADA: COMPUESTOS BIOACTIVOS NATURALES Y BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS NEUROPROTECTORAS PARA EL TRATAMIENTO DEL ICTUS**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 56.884,34 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **TROMBECTOMÍAS PARA EL ICTUS EN ANDALUCÍA USANDO ASPIRACIÓN (TRIANA)**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 60.375,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **MODELOS CLÍNICO-BIOLÓGICOS DE PREDICCIÓN DEL SÍNDROME DE HIPERPERFUSIÓN (SHP) SECUNDARIO AL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE LA ESTENOSIS CAROTÍDEA**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 110.715,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **EFICACIA DE LA INYECCIÓN INTRA-ARTERIAL DE CÉLULAS MONONUCLEADAS DE MÉDULA ÓSEA EN ICTUS ISQUÉMICO AGUDO. ENSAYO CLÍNICO FASE II**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 99.825,00 €

Duración del proyecto (meses): 42

- **IDENTIFICACIÓN DE INFARTOS CEREBRALES SILENTES EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA DE 3 TESLAS: COMPARACIÓN CON GRUPO CONTROL Y ANÁLISIS DE BIOMARCADORES**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 33.925,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **ENFERMEDADES VASCULARES CEREBRALES. INVICTUS PLUS - RD16/0019/0015**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 68.761,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

- **ALIMENTOS NEUROPROTECTORES ENRIQUECIDOS EN OMEGA-3 (ALINEO-3)**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA

Importe: 254.944,20 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **PROYECTO NEUROTOLL - DESARROLLO Y VALIDACIÓN CLÍNICA DE UN APTÁMERO TERAPÉUTICO PARA EL TRATAMIENTO DEL ICTIUS ISQUÉMICO AGUDO**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA

Importe: 307.496,16 €

Duración del proyecto (meses): 28

TESIS

- **POTENCIAL TERAPÈUTIC DE NOUS BIOMARCADORS D'ISQUÈMIA CEREBRAL**

Doctorando: ALBA SIMATS ORIOL

Fecha de lectura: 08/06/2018

Director: MONTANER VILLALONGA JOAN



Investigador responsable

Antonio Miranda Vizuete

Doctor en Biología. Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Miembros del grupo

- **Guererro Gómez, David.** Ldo. en Biología. Predoctoral.



RESUMEN

Nuestro grupo mantiene dos líneas de trabajo complementarias:

- 1) **Papel de la homeostasis redox en modelos de enfermedades neurodegenerativas:** Actualmente estamos identificando y caracterizando aquellos miembros de las familias tiorredoxina y glutarredoxina que afectan a los fenotipos de agregación de proteínas, motilidad y deficiencias sensoriales de estirpes de *C. elegans* que expresan proteínas involucradas en las enfermedades de Alzheimer (péptido beta-amiloide), Parkinson (alfa-sinucleína) y Huntington/Ataxias (proteínas con repeticiones de residuos de poliglutamina).

Mediante el uso de mutantes y sobreexpresantes de dichas proteínas redox, abordaremos la caracterización de los mecanismos moleculares que median su posible papel protector en los modelos transgénicos de proteostasis. Asimismo, estamos llevando a cabo escrutinios genéticos para identificar mutaciones supresoras de la letalidad que causan en estas estirpes diversos agentes oxidantes.

- 2) **Control redox de la función neuronal:** nuestro grupo ha identificado dos tiorredoxinas que se expresan exclusivamente en determinadas neuronas de *C. elegans*. Mutantes de estas tiorredoxinas presentan fenotipos a nivel sistémico tales como una disminución de la longevidad o alteraciones en el

desarrollo, lo que implica un mecanismo de señalización de tipo endocrino. En este contexto, el principal objetivo de esta línea es identificar los genes y vías de señalización que median esta señal no autónoma desde las neuronas que expresan dichas tiorredoxinas.

PUBLICACIONES

A novel MYH7 founder mutation causing Laing distal myopathy in Southern Spain. Carbone-Il-Corvillo P, Tristán-Clavijo E, Cabrera-Serrano M, Servián-Morilla E, García-Martín G, Villarreal-Pérez L, Rivas-Infante E, Area-Gómez E, Chamorro-Muñoz MI, Gil-Gálvez A, Miranda-Vizuete A, Martínez-Mir A, Laing N, Paradas C. *Neuromuscul Disord.* 2018 Oct;28(10):828-836.

FI: 2,487 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

A network of insulin peptides regulate glucose uptake by astrocytes: Potential new druggable targets for brain hypometabolism. Fernández AM, Hernández E, Guerrero-Gómez D, Miranda-Vizuete A, Torres Aleman I. *Neuropharmacology.* 2018 Jul 1;136(Pt B):216-222.

FI: 4,249 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Genetic and cellular sensitivity of *Caenorhabditis elegans* to the chemotherapeutic agent cisplatin. García-Rodríguez FJ, Martínez-Fernández C, Brena D, Kukhtar D, Serrat X, Nadal E, Boxem M, Honnen S, Miranda-Vizuete A, Villanueva A, Cerón J. *Dis Model Mech.* 2018 Jun 21;11(6). pii: dmm033506.

FI: 4,398 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

The Small GTPase RAC1/CED-10 Is Essential in Maintaining Dopaminergic Neuron Function and Survival Against α -Synuclein-Induced Toxicity. Kim H, Calatayud C, Guha S, Fernández-Carasa I, Berkowitz L, Carballo-Carbajal I, Ezquerro M, Fernández-Santiago R, Kapahi P, Raya Á, Miranda-Vizuete A, Lizcano JM, Vila M, Caldwell KA, Caldwell GA, Consiglio A, Dalfo E. *Mol Neurobiol.* 2018 Sep;55(9):7533-7552.

FI: 5,076 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Intracellular Trafficking and Persistence of *Acinetobacter baumannii* Requires Transcription Factor EB. Parra-Millán R, Guerrero-Gómez D, Ayerbe-Algaba R, Pachón-Ibáñez ME, Miranda-Vizuete A, Pachón J, Smani Y. *mSphere.* 2018 Mar 28;3(2). pii: e00106-18.

FI: 3,575 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

The cytoplasmic thioredoxin system in *Caenorhabditis elegans* affords protection from methylmercury in an age-specific manner. Ruskiewicz JA, Teixeira de Macedo G, Miranda-Vizuete A, Teixeira da Rocha JB, Bowman AB, Bornhorst J, Schwerdtle T, Aschner M. *Neurotoxicology.* 2018 Sep;68:189-202.

FI: 3,076 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

PROYECTOS

• MECANISMOS MOLECULARES Y CELULARES DEL GLUTATION EN EL MANTENIMIENTO DE LA PROTEOSTASIS

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Importe: 142.296,00 €

Duración del proyecto (meses): 36



Investigador Responsable

Miriam Echevarría Irusta

Catedrática de Fisiología Médica y Biofísica e Investigadora Asociada. Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Amil Pérez, Benito.** Dr. en Medicina. Investigador visitante. Instituto Hispalense de Pediatría.
- **Díaz Sánchez, María.** Doctora en Medicina. FEA.
- **García Miranda, Pablo.** Dr. en Farmacia. Contratado doctor - Universidad de Sevilla.
- **Hirald González, Laura.** Graduada. en Bioquímica. Técnico.
- **Prieto Molina, Raquel.** Dpda. en Enfermería. Técnico.
- **Trillo Contreras, José Luis.** Ldo. en Farmacia y Bioquímica. Técnico.
- **Vidal Blandino, Marisa.** Lda. en Medicina. FEA.

RESUMEN

La actividad investigadora del grupo se centra en el estudio de una familia de proteínas integrales, que forman canales para el paso preferencial de agua a través de la membrana celular, conocidas como Acuoporinas (AQPs). De estas proteínas, se estudian aspectos diversos de su fisiología, biología celular y molecular incluyendo la regulación de su expresión, con un enfoque traslacional en relación con varias patologías humanas. Concretamente se trabaja en tres líneas de investigación diferenciadas, que son:

1. El estudio del papel de las AQPs en el movimiento de agua en el SNC, parénquima y LCR. Contribución de estas proteínas a la producción del LCR y su homeostasis. Enmarcada en esta línea de trabajo se investiga la posible contribución de las AQPs a la hidrocefalia idiopática normotensa (INPH). También trabajamos en entender el papel de AQP4 en el origen de un tipo de hidrocefalia congénita, dado el papel estructural de esta proteína en la epéndima y barrera hematoencefálica.
2. El estudio de la participación de AQP1 y AQP4 en la etiología, diagnóstico y seguimiento de la Neuro-mielitis óptica (NMO).
3. El estudio de la participación de AQP1 y AQP3 en proliferación y migración celular.



Modelos animales, líneas celulares en cultivo, así como muestras de sangre y LCR de pacientes, constituyen las herramientas experimentales usadas en las distintas líneas de trabajo. En relación a todas estas líneas se mantienen colaboraciones con otros grupos del IBiS y varios servicios del HUVR.

PUBLICACIONES

The Expression of AQP1 IS Modified in Lung of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Addressing a Possible New Target. Galán-Cobo A, Arellano-Orden E, Sánchez Silva R, López-Campos JL, Gutiérrez Rivera C, Gómez Izquierdo L, Suárez-Luna N, Molina-Molina M, Rodríguez Portal JA, Echevarría M. *Front Mol Biosci.* 2018 May 3;5:43.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Recurrent pseudotumoral relapses in multiple sclerosis: a case report. Lebrato Hernández L, Díaz Sánchez M, Prieto León M, Cerdá Fuertes NA, Uclés Sánchez AJ, Casado Chocán JL *Mult Scler Relat Disord.* 2018 May;22:49-51.

FI: 3,199 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Combined effects of aquaporin-4 and hypoxia produce age-related hydrocephalus. Trillo-Contreras JL, Ramírez-Lorca R, Hiraldo-González L, Sánchez-Gómar I, Galán-Cobo A, Suárez-Luna N, Sánchez de Rojas-de Pedro E, Toledo-Aral JJ, Villadiego J, Echevarría M. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018 Oct;1864(10):3515-3526.

FI: 5,108 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Long-term immunosuppression for CNS mouse xenotransplantation: Effects on nigrostriatal neurodegeneration and neuroprotective carotid body cell therapy. Villadiego J, Romo-Madero S, García-Swinburn R, Suárez-Luna N, Bermejo-Navas A, Echevarría M, Toledo-Aral JJ. *Xenotransplantation.* 2018 Nov;25(6):e12410.

FI: 4,717 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Small and large intestine express a truncated Dab1 isoform that assembles in cell-cell junctions and co-localizes with proteins involved in endocytosis. Vázquez-Carretero MD, García-Miranda P, Balda MS, Matter K, Peral MJ, Ilundain AA. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2018 May;1860(5):1231-1241.

FI: 3,438 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **PARTICIPACIÓN DE LAS ACUAPORINAS EN LA HIDROCEFALIA ASOCIADA A HIPOXIA Y ENVEJECIMIENTO: FISIOPATOLOGÍA, BIOMARCADORES Y ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 82.885,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **DESARROLLO DE UN MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA NEUROMIELITIS ÓPTICA (NMO).**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 53.845,00 €

Duración del proyecto (meses): 26

- **ESTUDIO TERAPEÚTICO Y PATOFISIOLÓGICO DEL PAPEL DE AQP3 EN CÁNCER DE PIEL**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD

Importe: 37.904,86 €

Duración del proyecto (meses): 42

TESIS

- **EL SISTEMA DE SEÑALIZACIÓN DE LA REELINA EN EL CÁNCER DE COLON**

Doctorando: JOSÉ MANUEL SERRANO MORALES

Fecha de lectura: 13/07/2018

Director: CALANGE CASTILLO M^a LUISA, GARCÍA MIRANDA PABLO



Coordinador del grupo

Francisco Murillo Cabezas

Jefe de Servicio de Urgencias del HRT/Profesor Titular. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Amaya Villarán, Rosario.** Doctora en Medicina. FEA.
- **Boyero Corral, Laura.** Dra. en Medicina. Investigadora.
- **Cancela Caro, Paloma.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Civantos Jubera, Gemma.** Lda. en Medicina. FEA. Tutora Clínica.
- **Egea Guerrero, Juan José.** Doctor en Medicina. FEA. Coordinador sectorial de trasplantes de Sevilla-Huelva.
- **González García, Laura.** Lda. en Farmacia. MIR.
- **Gordillo Escobar, Elena.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Leal Noval, Santiago Ramón.** Doctor en Medicina. FEA.
- **Navarro Navarro, Carmen.** DUE. Enfermera Clínica.
- **Pérez Torres, Ignacio.** Doctor en Medicina. FEA.
- **Rincón Ferrari, M^a Dolores.** Doctora en Medicina. FEA.
- **Rodríguez Rodríguez, Ana.** Doctora en Biología. FEA.
- **Sempere Bordes, Lluís.** Doctor en Biología. Investigador posdoctoral.
- **Vilches Arenas, Ángel.** Doctor en Medicina y Cirugía. Profesor Titular.

RESUMEN

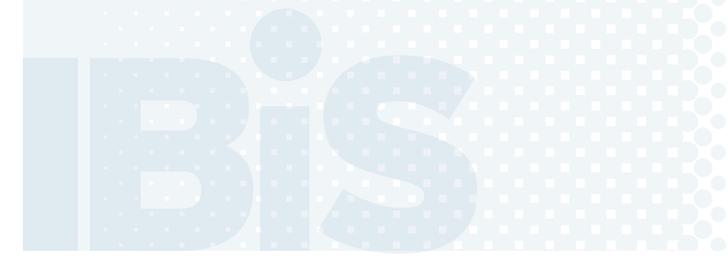
Tal como su nombre indica, este grupo de investigación se centra en el estudio de pacientes neurocríticos, incluyendo distintas patologías: hemorragia subaracnoidea, traumatismo craneoencefálico, hematoma intraparenquimatoso y muerte encefálica, entre otras.

Nuestro principal objetivo es la identificación de biomarcadores que orienten en el diagnóstico y pronóstico de dichos pacientes. Por ello estudiamos marcadores específicos de lesión cerebral (tales como la S100B, la NSE o el neuropéptido Urotensina-II), pero también otros biomarcadores de origen sistémico, como marcadores de neuroinflamación o de estrés oxidativo.

PUBLICACIONES

Temporary inferior vena cava filters in major trauma. Ballesteros MÁ, Llompart-Pou JA, Egea-Guerrero JJ. Med Intensiva. 2018 Oct 29. pii: S0210-5691(18)30262-6.

FI: 1,755 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO



Reliability of the portable coagulometer qLabs to accurately measure the activated thromboplastin time and international normalized ratio: a prospective study in critically ill patients.

Casado-Méndez M, Arellano-Orden V, Muñoz-Gómez M, Rodríguez-Martorell FJ, Cayuela A, Pastor de Las Heras Á, Díaz Martín A, Pérez Torres I, Leal-Noval SR. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018 Nov;29(7):644-650.

FI: 1,119 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Modified "Extended" Suboccipital Subtonsillar Clipping of a Ruptured Proximal Pica Aneurysm: Technical Note with Relevant Anatomical Demonstration.

Di Somma A, Cancela Caro P, Blanco MO, Somma T, López-González A, Campero A, Emmerich J, Márquez-Rivas J. *World Neurosurg*. 2018 Sep;117:301-308.

FI: 1,924 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Key role for out-of-hospital emergency teams in non-heart-beating donor programs in Andalusia.

Egea-Guerrero JJ, Martín-Villén L, Pérez-Villares JM. *Emergencias*. 2018 Oct;30(5):368-369.

FI: 3,608 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

The donation and transplant divulgation process of 21st century: Social media experience from «Coordinación Sectorial de Trasplantes de Sevilla-Huelva».

Egea-Guerrero JJ, Martín-Villén L, Ruiz de Azúa-López Z, Maroto Monserrat F, Sanchez-Román JA, Cabeza-Cabeza F. *Med Intensiva*. 2018 Apr 20. pii: S0210-5691(18)30092-5.

FI: 1,755 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Short-term Results From a Training Program to Improve Organ Donation in Uncontrolled Donation After Circulatory Death.

Egea-Guerrero JJ, Martín-Villén L, Ruiz de Azúa-López Zaida Z, Bonilla-Quintero Francisco F, Pérez-López Enrique E, Marín-Andrés R, Correa-Chamorro E, Vilches-Arenas Á. *Transplant Proc*. 2018 Mar;50(2):530-532.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

IMPACT Score for Traumatic Brain Injury: Validation of the Prognostic Tool in a Spanish Cohort.

Egea-Guerrero JJ, Rodríguez-Rodríguez A, Gordillo-Escobar E, Fernández-Delgado E, Martínez-Roldán Á, Roldán-Reina Á, Durán-Martínez P, de Vega-Ríos E, Freire-Aragón MD, Vilches-Arenas Á, Murillo-Cabezas F, Quintana-Díaz M. *J Head Trauma Rehabil*. 2018 Jan/Feb;33(1):46-52.

FI: 3,406 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Validation of S100B use in a cohort of Spanish patients with mild traumatic brain injury: a multicentre study.

Egea-Guerrero JJ, Rodríguez-Rodríguez A, Quintana-Díaz M, Freire-Aragón MD, Raya-Collados D, Hernández-García C, Ortiz-Manzano Á, Vilches-Arenas Á, Díez-Naz A, Guerrero JM, Murillo-Cabezas F. *Brain Inj*. 2018;32(4):459-463.

FI: 2,061 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Rapid and simplified synthesis of [¹⁸F]Fluoromisonidazole and its use in PET imaging in an experimental model of subarachnoid hemorrhage.

Fernández-Maza L, Egea-Guerrero JJ, Balcerzyk M, Civantos-Jubera G, Gordillo-Escobar E, Vilches-Arenas A, Fernández-Gómez I, Parrado-Gallego A, Murillo-Cabezas F. *Appl Radiat Isot*. 2018 Feb;132:79-84.

FI: 1,123 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

[Temporary arteriovenous fistula due to trauma].

García-Delgado Rosado H, Ortega Quintanilla J, Pérez Torres I. *Emergencias*. 2018 Jun;30(3):211.

FI: 3,608 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Pneumonia in mechanically ventilated patients: no diagnostic and prognostic value of different quantitative tracheal aspirates thresholds.

Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, López-García I, Miranda JC, González-Galán V, Corcía-Palomo Y, Alonso-Araujo I, Martín-Villén L, Aznar-Martín J, Amaya-Villar R. *Infect Dis (Lond)*. 2018 Jan;50(1):44-51.

FI: 1,932 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Organ donor management: Common recommendations that deserve evidence.

Gil-Salazar T, Egea-Guerrero JJ, Martín-Villén L, Ruiz de Azúa-López Z. *Med Intensiva*. 2018 Nov;42(8):513.

FI: 1,755 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Relation of RhoA in Peripheral Blood Mononuclear Cells With Severity of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Vasospasm.

González-Montelongo MDC, Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, González-Montelongo R, Ruiz de Azúa-López Z, Rodríguez-Rodríguez A, Vilches-Arenas A, Castellano A, Ureña J. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1507-1510.

FI: 6,239 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Combining H-FABP and GFAP increases the capacity to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury.

Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A, Rodríguez-Rodríguez A, El Rahal A, Quintana-Díaz M, García-Armengol R, Prica CM, Andereggen E, Rinaldi L, Sarrafzadeh A, Schaller K, Montaner J, Sánchez JC. *PLoS One*. 2018 Jul 9;13(7):e0200394.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Early measurement of interleukin-10 predicts the absence of CT scan lesions in mild traumatic brain injury.

Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Rodríguez-Rodríguez A, Bustamante A, Montaner J, El Rahal A, Andereggen E, Rinaldi L, Sarrafzadeh A, Schaller K, Sanchez JC. *PLoS One*. 2018 Feb 21;13(2):e0193278.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Use of intravenous iron in critically ill patients with anemia.

Leal-Noval SR, Muñoz Gómez M, Casado Méndez M. *Med Clin (Barc)*. 2018 Apr 23;150(8):327-328.

FI: 1,168 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Adverse Effect of RBCs Transfusion: New Transfusion Indicators Are Needed! Leal-Naval SR, Pupo-Moreno AM, Escoresca-Ortega A. Crit Care Med. 2018 May;46(5):e478.

FI: 6,630 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Use of mechanical cardiocompressor in uncontrolled donation after cardiac death. Mateos Rodríguez AA, Andrés Belmonte A, Egea Guerrero JJ, Elosegui Itxaso L, Sánchez Vila M, Mosteiro Pereira F, Ruiz Á, Pérez Villares JM. Resuscitation. 2018 May;126:e1-e2.

FI: 5,863 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Orthotopic Liver Transplantation: Preliminary Analysis of Complications With Grafts From Elderly Donors. Naranjo-Izurieta JR, Ruiz de Azúa-López Z, Lameirao J, Martín-Villén L, Roldán-Reina A, Porrás-López M, Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ. Transplant Proc. 2018 Mar;50(2):644-645.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Results of Controlled Donation After Circulatory Death in a Third-Level Hospital. Palomo-López N, Martín-Villén L, Roldán-Reina ÁJ, Ruiz de Azúa-López Z, Cuenca-Apolo DX, Adriaenssens-Pérez M, Corcía-Palomo Y, Egea-Guerrero JJ. Transplant Proc. 2018 Mar;50(2):536-538.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Usefulness of optic nerve ultrasound to predict clinical progression in multiple sclerosis. Pérez Sánchez S, Eichau Madueño S, Rus Hidalgo M, Domínguez Mayoral AM, Vilches-Arenas A, Navarro Mascarell G, Izquierdo G. Neurología. 2018 Mar 21. pii: S0213-4853(18)30026-4.

FI: 1,938 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

[APACHE II and SAPS II as predictors of brain death development in neurocritical care patients]. Rocchetti NS, Egea-Guerrero JJ, Ruiz de Azúa-López Z, Martín-Villén L, Rodríguez-Rodríguez A, Vilches-Arenas A, Correa-Chamorro E, Settecase CJ, Bagilet DH. Rev Neurol. 2018 Aug 16;67(4):121-128.

FI: 0,601 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Animal models for neurotoxicity assessment in cardiac arrest. Rodríguez-Rodríguez A, Boyero L, Sempere L, Vilches-Arenas A. Med Intensiva. 2018 Oct 24. pii: S0210-5691(18)30271-7.

FI: 1,755 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Serum gelsolin levels in aneurismal subarachnoid hemorrhage: Preliminary results. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, Ruiz de Azúa-López Z, Rivera-Rubiales G, Vilches-Arenas Á, Murillo-Cabezas F. Med Intensiva. 2018 Jan - Feb;42(1):62-64.

FI: 1,755 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Postoperative Care in Kidney Transplantation: A Comparison Between Controlled and Uncontrolled Donation After Circulatory Death. Roldán-Reina ÁJ, Egea-Guerrero JJ, Palomo-López N, Cuenca-Apolo DX, Adriaenssens-Pérez M, Porrás-López M, Ruiz de Azúa-López Z, Corcía-Palomo Y, Martín-Villén L. Transplant Proc. 2018 Mar;50(2):533-535.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Living Donor in Renal Transplantation: Minimizing Risks. Roldán-Reina AJ, Martín-Villén L, Palomo-López N, Hannon V, Cuenca-Apolo DX, Adriaenssens-Pérez M, Porrás-López M, Ruiz de Azúa-López Z, Corcía-Palomo Y, Egea-Guerrero JJ. Transplant Proc. 2018 Mar;50(2):543-545.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Cold Ischemia Time as a Factor in Post-transplantation Complications for Orthotopic Hepatic Transplantation. Ruiz de Azúa-López Z, Naranjo-Izurieta JR, Lameirao J, Martín-Villén L, Porrás-López M, Palomo-López N, Vilchez-Arenas A, Egea-Guerrero JJ. Transplant Proc. 2018 Mar;50(2):637-639.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Experimental models in traumatic brain injury: from animal models to in vitro assays. Sempere L, Rodríguez-Rodríguez A, Boyero L, Egea-Guerrero JJ. Med Intensiva. 2018 Jul 25. pii: S0210-5691(18)30159-1.

FI: 1,755 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, Al-Shahi Salman R, Bereczki D, Beridze M, Christensen H, Ciccone A, Collins R, Czlonkowska A, Dineen RA, Duley L, Egea-Guerrero JJ, England TJ, Krishnan K, Laska AC, Law ZK, Ozturk S, Pocock SJ, Roberts I, Robinson TG, Roffe C, Seiffge D, Scutt P, Thanabalan J, Werring D, Whyne D, Bath PM, TICH-2 Investigators. Lancet. 2018 May 26;391(10135):2107-2115.

FI: 53,254 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Survival and Evolution of Renal Function in Kidney Transplant Recipients From Type II Asystolic Donations: A Single-center Experience. Toapanta Gaibor NG, González-Roncero FM, Cintra Cabrera M, Suñer Poblet M, Bernal Blanco G, Suárez Benjumea A, Pérez-Valdivia MA, Egea-Guerrero JJ, Rocha Castilla JL, Gentil Govantes MA. Transplant Proc. 2018 Mar;50(2):565-568.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **PAPEL DE LA MELATONINACOMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA ALIVIAR LA ISQUEMIA EN EL DONANTE CADAVÉRICO Y SU VALORACIÓN MEDIANTE BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO Y MCROARNS**

Financiador: FUNDACIÓN MUTUA MADRILEÑA

Importe: 99.800,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **XXXIII CONGRESO NACIONAL DE COORDINADORES DE TRASPLANTES**

Financiador: MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL

Importe: 75.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 14

- **LA MELATONINA COMO NUEVA ESTRATEGIA INMUNOMODULADORA Y ANTIOXIDANTE EN EL TRATAMIENTO DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 56.910,17 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **ESTUDIO DE LA COAGULOPATÍA EN PACIENTES SOMETIDOS A NEUROCIRUGÍA**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 24.805,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **EVALUACIÓN DEL GRADO DE CUMPLIMIENTO E IMPACTO CLÍNICO DE LOS PROTOCOLOS DE TRANSFUSIÓN MASIVA (PTM)**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 25.410,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

TESIS

- **VALORACIÓN DE LA EFICACIA DE INFLIXIMAB BIOSIMILAR (CT-P13, REMSIMA®) FRENTE AL INFLIXIMAB ORIGINAL (REMICADE®) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Doctorando: M^ª FERNANDA GUERRA VELOZ

Fecha de lectura: 16/05/2018

Director: ARGÜELLES ARIAS FEDERICO, VILCHES ARENAS ÁNGEL

PATENTES

- **ACEITE DE OLIVA FUNCIONAL ENRIQUECIDO EN ÁCIDO OLEANÓLICO PARA LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Fecha Solicitud: 09/07/2018

Número de Registro: EP 18382510.8



Coordinador del grupo

Miguel Ruiz Veguilla

Facultativo Especialista de Área - Psiquiatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Perona Garcelán, Salvador.** Ldo. en Psicología. FEA/Profesor Asociado.
- **Rodríguez Testal, Juan Francisco.** Doctor en Psicología. Profesor Titular.

RESUMEN

Desde la perspectiva de las neurociencias este grupo de investigación pretende responder a preguntas relacionadas con la etiopatogenia de la psicosis.

Con este objetivo se estudian los factores ambientales que incrementan la presencia de síntomas psicóticos, en especial, el consumo de cannabis y los traumas en la infancia, así como los factores y procesos asociados a los síntomas nucleares de la psicosis como los delirios y las alucinaciones, tanto en población con diagnóstico de esquizofrenia como en población no clínica.

PUBLICACIONES

Childhood memories of threatening experiences and submissiveness and its relationship to hallucination proneness and ideas of reference: The mediating role of dissociation. Bellido-Zanín G, Perona-Garcelán S, Senín-Calderón C, López-Jiménez AM, Ruiz-Veguilla M, Rodríguez-Testal JF. Scand J Psychol. 2018 Aug;59(4):407-413.

FI: 1,331 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Suicidal Behavior and Personality Traits Contribute to Disability in First-episode Psychosis: A 1-Year Follow-up Study. Canal-Rivero M, López-Moríñigo JD, Barrigón ML, Ayesa-Arriola R, Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M, Obiols-Llandrich JE. Suicide Life Threat Behav. 2018 May 16.

FI: 2,984 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Predicting suicidal behaviour after first episode of non-affective psychosis: The role of neurocognitive functioning. Canal-Rivero M, López-Moríñigo JD, Setién-Suero E, Ruiz-Veguilla M, Ayuso-Mateos JL, Ayesa-Arriola R, Crespo-Facorro B. Eur Psychiatry. 2018 Sep;53:52-57.

FI: 4,129 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Acute stress and substance use as predictors of suicidal behaviour in acute and transient psychotic disorders. López-Díaz Á, Lorenzo-Herrero P, Lara I, Fernández-González JL, Ruiz-Veguilla M. Psychiatry Res. 2018 Nov;269:414-418.

FI: 2,223 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Unusual sleep experiences and dissociation as mediators between sleep quality and proneness to hallucinations in a non-clinical population sample: a preliminary study. Peña-Falcón MR, Pascualena-Nagore C, Perona-Garcelán S. Cogn Neuropsychiatry. 2018 Mar;23(2):88-102.

FI: 1,329 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO



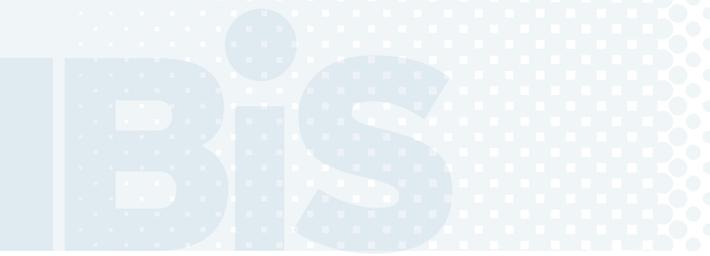
Coordinadora del grupo

M^a Dolores Jiménez Hernández

Jefe de Servicio de Neurología y Neurofisiología - Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesora Titular - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Caballero Martínez, Manuel.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Carbonell Corvillo, Pilar.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Castilla Guerra, Luis.** Doctor en Medicina. FEA.
- **Fernández Moreno, M^a Carmen.** Lda. en Medicina. FEA.
- **González Oria, Carmen.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Márquez Infante, Celedonio.** Doctor en Medicina. Jefe de Sección Neurología.
- **Martínez Agredano, Paula.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Montes Latorre, Enrique.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Oliver Romero, María.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Palomino García, Alfredo.** Doctor en Medicina. FEA.
- **Rivas Infante, Eloy.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Vázquez Rodríguez, Rocío.** Dra. en Medicina. FEA.



PUBLICACIONES

A novel MYH7 founder mutation causing Laing distal myopathy in Southern Spain.

Carbonell-Corvillo P, Tristán-Clavijo E, Cabrera-Serrano M, Servián-Morilla E, García-Martín G, Villarreal-Pérez L, Rivas-Infante E, Área-Gómez E, Chamorro-Muñoz MI, Gil-Gálvez A, Miranda-Vizuetete A, Martínez-Mir A, Laing N, Paradas C. Neuromuscul Disord. 2018 Oct;28(10):828-836.

FI: 2,487 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Antidiabetic drugs and stroke risk. Current evidence.

Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MDC, León-Jiménez D, Carmona-Nimo E. Eur J Intern Med. 2018 Feb;48:1-5.

FI: 3,282 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis.

Cortés-Vicente E, Rojas-García R, Díaz-Manera J, Querol L, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, Muñoz-Blanco JL, Bárcena-Llona JE, Márquez-Infante C, Pardo J, Martínez-Fernández EM, Usón M, Oliva-Nacarino P, Sevilla T, Illa I. Ann Clin Transl Neurol. 2018 Apr 14;5(6):710-716.

FI: 4,649 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study.

Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrús M, Hernández-Beltrán N, Jurado-Cobo C, González-Oria C, Santos S, Monzón MJ, Latorre G, Álvaro LC, Gago A, Gallego M, Medrano V, Huerta M, García-Alhama J, Belvís R, Leira Y, Leira R. Eur J Neurol. 2018 Feb;25(2):411-416.

FI: 4,621 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Complications after superficial parotidectomy for pleomorphic adenoma.

Infante-Cossio P, González-Cardero E, García-Perla-García A, Montes-Latorre E, Gutiérrez-Pérez JL, Prats-Golczer VE. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018 Jul 1;23(4):e485-e492.

FI: 1,671 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Update concept of the dual blocking of the renin-angiotensin-aldosterone system. A new therapeutic option?

León Jiménez D, Castilla Guerra L, López Chozas JM, Miramontes González JP. Med Clin (Barc). 2018 Jan 12;150(1):33-38.

FI: 1,168 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Antihyperglycemic agents as novel natriuretic therapies in diabetic kidney disease.

León Jiménez D, Cherney DZI, Bjornstad P, Guerra LC, Miramontes González JP. Am J Physiol Renal Physiol. 2018 Nov 1;315(5):F1406-F1415.

FI: 3,164 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Type and doses of oral anticoagulants and adherence to anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: the ESPARTA study.

Mostaza JM, Suárez Fernández C, Castilla Guerra L, Suriñach JM, Tamarit JJ, Díaz Díaz JL, García Polo I, Santamaría EF, Fidalgo Fernández MA, de la Guerra Acebal C, Dávila Ramos MF, Ràfols C. J Comp Eff Res. 2018 Mar;7(3):223-232.

FI: 1,906 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Satisfaction with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Suárez Fernández C, Castilla-Guerra L, Cantero Hinojosa J, Suriñach JM, Acosta de Bilbao F, Tamarit JJ, Díaz Díaz JL, Hernández JL, Pose A, Montero-Pérez-Barquero M, Roquer J, Gállego J, Vivancos J, Mostaza JM. Patient Prefer Adherence. 2018 Feb 19;12:267-274.

FI: 1,733 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Adherence to recommendations of the Therapeutic Positioning Report about treatment with oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. The ESPARTA study. Suárez Fernández C, Mostaza JM, Castilla Guerra L, Cantero Hinojosa J, Suriñach JM, Acosta de Bilbao F, Tamarit JJ, Díaz Díaz JL, Hernández JL, Cazorla D, Ràfols C, en nombre de los Investigadores del Estudio ESPARTA. Med Clin (Barc). 2018 Jul 13;151(1):8-15.

FI: 1,168 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **SISTEMA MONITORIZADOR PARA LA ADQUISICIÓN DE DATOS Y PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL ICTUS**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 68.862,00 €

Duración del proyecto (meses): 36



Coordinador del grupo

Emilio Franco Macías

Doctor en Medicina. Facultativo Especialista de Área de Neurología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Bernal Sánchez-Arjona, María.** Doctora en Medicina. FEA.
- **Rodrigo Hererro, Silvia.** Licenciada en Medicina. MIR.

RESUMEN

El grupo se ha centrado este año en el desarrollo de un nuevo proyecto de investigación sobre el síndrome de atrofia cortical posterior.

Hemos participado en una colaboración con neurólogos de Madrid sobre estudios genéticos de demencia frontotemporal que se ha visto plasmada en varias publicaciones que se detallan en otro punto de esta memoria.

PUBLICACIONES

Bilateral Wallerian degeneration of pontocerebellar fibres secondary to pontine infarction. Macías-García D, Bernal Sánchez-Arjona M, López-Arellano L, Pínero P. Rev Neurol. 2018 Aug 1;67(3):113-114.

FI: 0,601 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Successful short-term re-learning and generalisation of concepts in semantic dementia. Suárez-González A, Savage SA, Caine D. Neuropsychol Rehabil. 2018 Oct;28(7):1095-1109.

FI: 2,842 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO



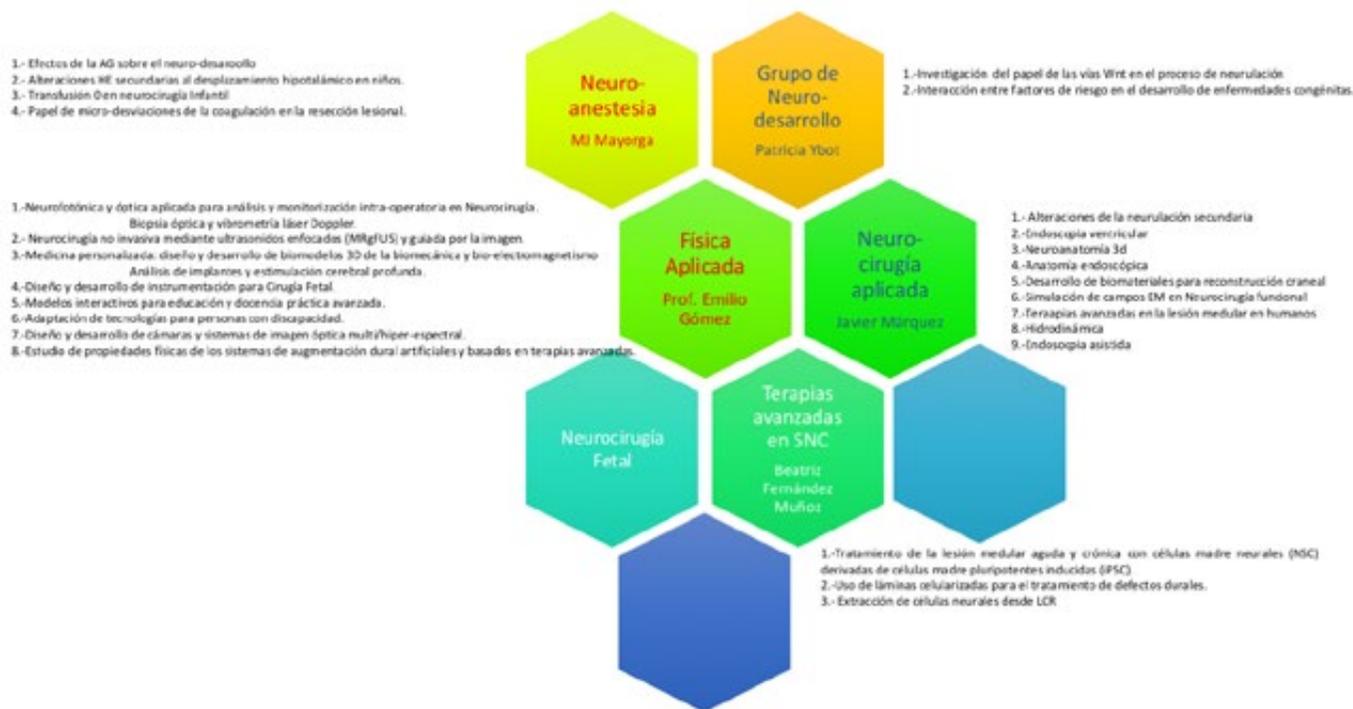
RESUMEN

Grupo de investigación de orientación multidisciplinar básico y clínico-traslacional, cuyas áreas de interés incluyen el neurodesarrollo, el conocimiento de las propiedades físicas y biológicas del SNC y periférico, el desarrollo de tratamientos aplicados al ambiente quirúrgico en general y neuroquirúrgico en particular, así como de los dispositivos relacionados para ello, y de soporte a otros grupos que necesiten de accesos al sistema nervioso central. La mayor parte de estas líneas de investigación se desarrollan en colaboración con el grupo de Física Interdisciplinar de la ESI.

Recientemente hemos incorporamos la línea de investigación en terapias avanzadas, desde el punto de vista básico, tanto en lesión medular y en caracterización de progenitores neurales en colaboración con el LARCEL, como clínico con el desarrollo de Ensayos Clínicos con células madre mesenquimales.

Las principales líneas de trabajo del grupo se incluyen en el gráfico:

ESTRUCTURA MATRICIAL y Líneas de investigación



Coordinador del grupo

Javier Márquez Rivas

Jefe de Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Virgen del Rocío y Virgen Macarena de Sevilla. Investigador Asociado - Universidad de Sevilla.

Coordinadora del grupo Neurodesarrollo

Patricia Ybot-González

Investigadora principal del Grupo de Neurodesarrollo. Miguel Servet tipo II.

Miembros del grupo

- **Cárdenas Ruiz-Valdepeñas, Eugenio.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Caro vega, José Manuel.** Ldo. en Biología. Cargo a proyecto.
- **Fernández Muñoz, Beatriz.** Dra. en Bioquímica. Posdoctoral.
- **Fernández Santos, Beatriz.** Lda. en Bioquímica. Técnico.
- **Gómez González, Emilio.** Dr. en Física. Catedrático – Universidad de Sevilla.
- **González Pombo, Marta.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Kaen, Ariel.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Martín López, María.** Lda. en Biología. Técnico.
- **Mayorga Buiza, Mª José.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Ranchal Illescas, Isidora.** Dra. en Biología. Técnico.
- **Rivero Garvía, Mónica.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Rocha Romero, Santiago.** Ldo. en Medicina. MIR.
- **Rosell del Valle, Cristina.** Dra. en Biología. Estancia Posdoctoral.
- **Tirado Caballero, Jorge.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Valencia Anguita, Julio.** Dr. en Medicina. FEA.

LÍNEA DE NEURO-TECNOLOGÍA

1. **Desarrollo de dispositivos médicos y sobre todo quirúrgicos** de aplicación en neurocirugía, dolor y anestesia, con varios dispositivos patentados. En el último año, además de los dispositivos para acceso en cirugía fetal hemos avanzado en la gestión de datos intraoperatorios, de planificación quirúrgica y en el Análisis óptico e hiperespectral del encéfalo vivo, con un nuevo proyecto con financiación competitiva.
2. **Hidrodinámica del LCR y dispositivos de control de la patología licuoral.** Nos centramos en el estudio de la dinámica licuoral en pacientes quirúrgicos, especialmente aquellos portadores de válvula de derivación. La incorporación de la monitorización telemétrica y el holter de presión nos están permitiendo conocer mejor la circulación de LCR en el entorno del paciente.
3. **Desarrollo de nuevas técnicas de imagen de aplicación quirúrgica y anestésica.** La monitorización multimodal intraoperatoria y su relación con la hemodinámica cerebral y sistémica en el paciente anestesiado y sometido a cirugía del SNC.
4. **Desarrollo de colecciones biológicas** para el biobanco provenientes de excedentes de tratamiento quirúrgico y de obtención especialmente compleja como el LCR, plexo coroideo o tejidos traumatizados o isquémicos cerebrales.

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN DOCENTE

Neuroanatomía y neuroanatomía 3d. Hemos desarrollado un programa formativo basado en la percepción tridimensional que es posible conseguir mediante avanzados sistemas de fusión de pares de imágenes y en el último año mediante video 3D.

LÍNEA DE NEUROANESTESIA

Alteraciones del desarrollo cognitivo secundario a la exposición a agentes anestésicos.

LÍNEA DE TERAPIAS AVANZADAS

Lesión medular

- Desarrollo de un modelo de lesión medular estable para la evaluación de terapias avanzadas.

- Desarrollo de un modelo clínico de lesión medular en fase aguda mediante terapias avanzadas con terapia celular.

Fruto del anterior ha comenzado un ensayo clínico en Fase I-II en terapia medular con células mesenquimales.

Extracción de progenitores neurales



Figura 1. Desarrollo endoscópico 3D.
En: Mayorga-Buiza MJ, Rivero-Garvía M, Marín-Hernández F, Fernández-Alguacil A, Ontanilla-López A, Márquez-Rivas J. Neonatal craniosynostosis: considerations. *Anesthesiology*. 2012 Jun;116(6):1393.

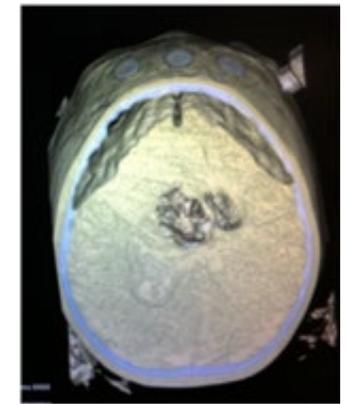


Figura 2. CTIOP.
En: Mayorga-Buiza MJ, Rivero-Garvía M, Sánchez Martín MJ, Ontanilla López A, Márquez-Rivas J. Unexpected behaviour of BIS in brain injury and the value of intra-operative computed tomography. *Anaesthesia*. 2012 Nov;67(11):1283-4.

LÍNEA DE NEURODESARROLLO

Tiene tres líneas principales de investigación dirigidas por la Dra. Patricia Ybot-González:

1. **Defectos del tubo neural:** el cierre del tubo neural es un proceso complejo del desarrollo embrionario temprano. En humanos, los “defectos del tubo neural” (DTN) son la segunda causa más frecuente de anomalías congénitas, afectando a uno por cada mil embarazos. Los diversos síndromes a los que dan origen los DNT incluyen espina bífida y otros defectos letales. Nuestra investigación tiene como objetivo el esclarecimiento de los mecanismos moleculares responsables del cierre del tubo neural y el posible efecto al interactuar con factores ambientales de riesgo en mamíferos. Para ello nos hemos centrado en la vía no canónica de Wnt y su papel en el proceso de neurulación. Homocigotos de mutantes de esta vía desarrollan

el defecto neural conocido como craneorraquisquis, la forma más grave de las anomalías del tubo neural afectando a la región craneal como a toda la medula espinal. Curiosamente, los ratones en heterocigosis también presentan incidencia de espina bífida.

- Actualmente estamos abordando estudios de la posible interacción entre factores ambientales y genéticos implicados en la patogénesis de los defectos del tubo neural. La diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de malformaciones congénitas, y se ha visto que altera vías moleculares implicadas en el desarrollo del embrión como la vía no-canónica de Wnt y la vía del ácido fólico.
- Por último, se sabe que el embarazo representa un problema terapéutico único porque hay dos pacientes, la madre y el feto. Con pocas excepciones los fármacos atraviesan la placenta llegando al embrión/feto. Se han asociado el uso de fármacos durante el embarazo con un aumento de riesgo de aparición de malformaciones congénitas entre las que se encuentran los defectos del tubo neural. Así, nuestro grupo, también investiga el posible efecto embriofetotóxico de fármacos durante el embarazo.

El mejor entendimiento de los mecanismos moleculares implicados en los síndromes resultantes de defectos del tubo neural puede dar lugar a la identificación de grupos de riesgo, la posible influencia de fármacos y otros agentes externos, y en última instancia contribuir a su prevención.

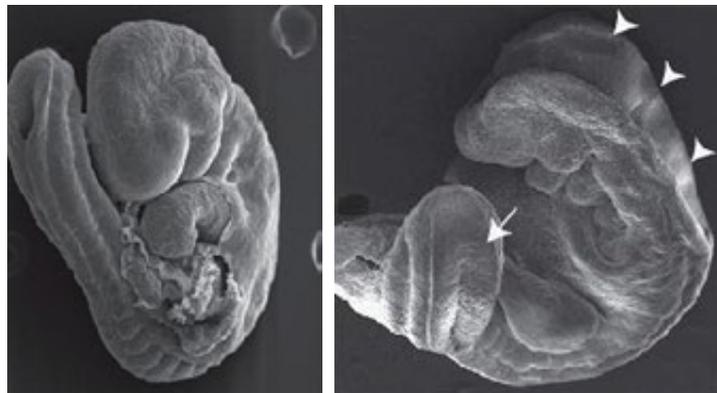


Figura 3. Feto con defectos del tubo neural

PUBLICACIONES

How I do it: endoscopic endonasal approach to the inferior third of the clivus. Cárdenas Ruiz-Valdepeñas E, Kaen A, Pérez Prat G, Ambrosiani Fernández J. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Apr;160(4):741-745.

FI: 1,929 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Modified "Extended" Suboccipital Subtonsillar Clipping of a Ruptured Proximal Pica Aneurysm: Technical Note with Relevant Anatomical Demonstration. Di Somma A, Cancela Caro P, Blanco MO, Somma T, López-González A, Campero A, Emmerich J, Márquez-Rivas J. *World Neurosurg*. 2018 Sep;117:301-308.

FI: 1,924 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Optic Nerve Atrophy Due to Long-Standing Compression by Planum Sphenoidale Meningioma. Di Somma A, Kaen AM, Cárdenas Ruiz-Valdepeñas E, Cavallo LM. *World Neurosurg*. 2018 May;113:82-85.

FI: 1,924 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Refining the anatomic boundaries of the endoscopic endonasal transpterygoid approach: the "VELPPHA area" concept. Kaen A, Cárdenas Ruiz-Valdepeñas E, Di Somma A, Esteban F, Márquez Rivas J, Ambrosiani Fernández J. *J Neurosurg*. 2018 Sep 1:1-9.

FI: 4,319 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

The non-canonical Wnt-PCP pathway shapes the mouse caudal neural plate. López-Escobar B, Caro-Vega JM, Vijayraghavan DS, Plageman TF, Sánchez-Alcázar JA, Moreno RC, Savery D, Márquez-Rivas J, Davidson LA, Ybot-González P. *Development*. 2018 May 8;145(9). pii: dev157487.

FI: 5,413 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Can fetus feel pain in the second trimester? Lessons learned from a sentinel event. Mayorga-Buiza MJ, Márquez-Rivas J, Gómez-González E. *Childs Nerv Syst*. 2018 Feb;34(2):195-196.

FI: 1,235 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Cardiac pulmonary resuscitation in prone position. The best option for posterior fossa neurosurgical patients. Mayorga-Buiza MJ, Rivero-Garvía M, Gómez-González E, Márquez-Rivas J. *Paediatr Anaesth*. 2018 Aug;28(8):746-747.

FI: 0,000 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Staged Management of Intracranial Masson Tumor: An Unexpected Gauntlet: Case Report and Review of the Literature. Pérez Prat G, Serrano Jiménez M, Cancela Caro P, Cárdenas Ruiz-Valdepeñas E, Rivero Garvía M, Márquez Rivas FJ. *World Neurosurg*. 2018 Jun;114:194-203.

FI: 1,924 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Intracellular cholesterol accumulation and coenzyme Q₁₀ deficiency in Familial Hypercholesterolemia. Suárez-Rivero JM, de la Mata M, Pavón AD, Villanueva-Paz M, Povea-Cabello S, Cotán D, Álvarez-Córdoba M, Villalón-García I, Ybot-González P, Salas JJ, Múñiz O, Cordero MD, Sánchez-Alcázar JA. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018 Dec;1864(12):3697-3713.

FI: 5,108 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Long-term reliability of the telemetric Neurovent-P-tel sensor: in vivo case report. Tirado-Caballero J, Muñoz-Núñez A, Rocha-Romero S, Rivero-Garvía M, Gómez-González E, Márquez-Rivas J. *J Neurosurg.* 2018 Aug 31:1-4.

FI: 4,319 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **MSII 2014 YBOT GONZÁLEZ, PATRICIA CPII14/00033**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 101.250,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN DE FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES IMPLICADOS EN LA PATOGÉNESIS DE LA ESPINA BÍFIDA**

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 178.400,00 €

Duración del proyecto (meses): 56

- **ESTUDIO DE APLICACION DE TÉCNICAS DE NEUROFOTÓNICA, IMAGEN HIPERESPECTRAL Y VIBROMETRÍA LÁSER DOPPLER PARA LA MEJORA DEL TRATAMIENTO NEUROQUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA PEDIÁTRICA REFRACTARIA.**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 55.028,65 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE LA ANESTESIA GENERAL REPETIDA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN DESARROLLO Y DE POTENCIALES MEDIDAS DE DIAGNÓSTICO NO INVASIVO Y NEUROPROTECCIÓN**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 57.928,96 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **ETIOLOGÍA DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL: POSIBLE IMPLICACIÓN DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN NO CANÓNICA DE WNT EN EL DESARROLLO DE LIPOMIELOMENINGOCELE EN HUMANOS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 110.715,00 €

Duración del proyecto (meses): 53

- **ESTUDIO DEL PAPEL DE LA VÍA NO CANÓNICA DE WNT EN LA INCIDENCIA DE LIPOMIELOMENINGOCELE EN HUMANOS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 99.220,00 €

Duración del proyecto (meses): 35

PATENTES

- **HEMORRHAGIC CEREBROSPINAL FLUID NEURAL STEM**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Fecha Solicitud: 28/05/2018

Número de Registro: EP 18382367.3

- **DISPOSITIVO APLICADOR DE FLUIDOS PARA ENDOSCOPIO**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Fecha Solicitud: 14/12/2018

Número de Registro: P201831211

- **CONECTOR ANTI-SALIDA DE VÍAS DE INFUSIÓN (CAVI)**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Fecha Solicitud: 15/05/2018

Número de Registro: P201831213



Coordinadora del grupo

M^a Luz Montesinos Gutiérrez

Doctora en Biología. Profesora Titular de Fisiología Médica y Biofísica. Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Benito Latasa de Aranibar, Itziar.** Dra. en Veterinaria. Posdoctoral.
- **Casañas Díaz, Juan José.** Dr. en Biología. Posdoctoral.
- **González Corrales, Macarena.** Grado en Biomedicina. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Urbano Gámez, Jesús David.** Grado en Biomedicina. Predoctoral cargo a proyecto.

RESUMEN

Nuestro laboratorio está interesado en aclarar el papel de la traducción local en patologías neuronales, principalmente la trisomía 21 (síndrome de Down), pero también otras enfermedades que conllevan neurodegeneración, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

El grupo ha sido pionero en demostrar que la traducción local de mRNAs dendríticos está alterada en ratones modelo de síndrome de Down (Ts1Cje). Una de las rutas afectadas (hiperactivada) es la vía de señalización Akt-mTOR. Esta vía, en estrecha relación con la señalización a través de la proteína FMRP (Fragile-X Mental Retardation Protein), media la LTD dependiente de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR-LTD). Durante el año 2018, hemos caracterizado la mGluR-LTD en el hipocampo de ratones control y Ts1Cje, utilizando la técnica de MEA (*Microelectrode Array*), y establecido que, al igual que lo descrito por otros laboratorios para los ratones *knockout* FMRP, la mGluR-LTD está exacerbada en los ratones Ts1Cje.

También hemos evaluado la capacidad de la rapamicina, un inhibidor de mTOR, para revertir el defecto de plasticidad sináptica observado, demostrando que la inyección de rapamicina de ratonas gestantes normaliza la mGluR-LTD de la descendencia.

PUBLICACIONES

Proteomic Analysis of Synaptoneurosomes Highlights the Relevant Role of Local Translation in the Hippocampus. Benito I, Casañas JJ, Montesinos ML. Proteomics. 2018 Jul;18(14):e1800005.

FI: 3,532 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

First-Pass Metabolism of Chlorophylls in Mice. Viera I, Chen K, Ríos JJ, Benito I, Pérez-Gálvez A, Roca M. Mol Nutr Food Res. 2018 Sep;62(17):e1800562.

FI: 5,151 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

PROYECTOS

- **DESREGULACIÓN DE MTOR Y DEFICIT COGNITIVO**

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 221.857,43 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **SEÑALIZACIÓN MGLUR1/5-MTOR Y TRADUCCIÓN LOCAL DE APP EN MODELOS DE SÍNDROME DE DOWN. POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LA RAPAMICINA**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Importe: 145.200,00 €

Duración del proyecto (meses): 36



Coordinador del grupo

Manuel Caro Magdaleno

Doctor en Medicina y Cirugía - Área de la UGC Intercentro de Oftalmología - Hospital Universitario Virgen Macarena. Profesor Asociado.

Miembros del grupo

- **Alfaro Juárez, Asunción M^a.** Lda. en Medicina. FEA - HUVR.
- **Cabanás Jiménez, Margarita.** Lda. en Medicina. FEA - HUVR.
- **Díaz Ruiz, M^a Concepción.** Lda. en Medicina. FEA - HUVM.
- **García Roldán, Almudena.** Lda. en Medicina. FEA - HUVM.
- **Gessa Sorroche, María.** Dra. en Medicina. FEA - HUVM.
- **Mataix Albert, Beatriz.** Dra. en Medicina. FEA - HUVM.
- **Montero Iruzubieta, Jesús.** Dr. en Medicina. FEA - HUVM. Profesor Asociado - Universidad de Sevilla.
- **Muñoz Morales, Ana.** Dra. en Medicina. FEA - HUVR.
- **Ponte Zúñiga, Beatriz.** Dra. en Medicina. FEA. Profesora Asociada - Universidad de Sevilla.
- **Trigo Zamora, Juan Ramón del.** Ldo. en Medicina. FEA - HUVR.
- **Rodríguez de la Rúa Franch, Enrique.** Director de la UGC de Oftalmología del HUVM. Profesor Asociado - US.
- **Sánchez Vicente, José Luis.** Ldo en Medicina. FEA - HUVR.

RESUMEN

La UGC de Oftalmología de los HH. Virgen del Rocío y Virgen Macarena ha rediseñado su estrategia de investigación como parte del proceso de convergencia y ha establecido una serie de líneas que aprovechan la experiencia de los dos nodos en los años previos.

Van orientadas a patologías de alta prevalencia o enfermedades raras en las que la UGC es centro de referencia nacional o autonómica.

1. Insuficiencia límbica y reconstrucción de patología compleja de la superficie ocular.

En esta línea hay proyectos en marcha realizados en cooperación con la IATA, el Dto. de Histología de la Universidad de Granada y el CABIMER. Investigadores responsables: M. Caro Magdaleno, J. Montero, J.R. del Trigo, B. Mataix y A. Muñoz Morales.

2. **Oncología Ocular: Melanoma de coroides y retinoblastoma.** Nombrada actualmente centro CSUR de referencia en oncología ocular.

Existen proyectos en marcha con CABIMER. Investigador responsable: F. Espejo Arjona.

3. **Terapias avanzadas en patología de la retina.**

- Trasplante de epitelio pigmentario de la retina
- Terapia génica en retinosis pigmentaria

Proyectos en marcha con CABIMER. Investigadores responsables: E. Rodríguez de la Rúa y B. Ponte Zúñiga.

4. **Desprendimientos de retina: Mecanismos patogénicos de la VRP y neuroprotección para mejorar la agudeza visual.**

Proyectos en marcha con IOBA (Universidad de Valladolid). Investigador responsable: E. Rodríguez de la Rúa.

5. **Bases genéticas de las enfermedades oculares.**

Proyectos en marcha con CABIMER y con la UGC de Genética Clínica y Medicina Fetal de Virgen del Rocío. Investigadores responsables: E. Rodríguez de la Rúa y N. Seva Silva.

6. **Implantes electrónicos retinianos y visión artificial.**

Proyecto en elaboración con Prof. Quero (Universidad de Sevilla) y CABIMER. Investigadora responsable: I. Relimpio.

7. **El reto del siglo XXI: ¿Cómo gestionar la cirugía de cataratas en la Sanidad Pública en los próximos años?**

Proyectos en marcha con Hospital Univ. Puerta del Mar y Hospital Univ. Carlos Haya. Investigadores responsables: E. Rodríguez de la Rúa y J.F. Moreno Galdó.

PUBLICACIONES

Case Report: Acanthamoeba Keratitis Management in a First-trimester Pregnant Patient. de Borja Domínguez-Serrano F, Caro-Magdaleno M, Perea-Pérez R, Rodríguez-de-la-Rúa E, Montero-Irzuñeta J. *Optom Vis Sci.* 2018 Apr;95(4):411-413.

FI: 1,499 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Choroideraemia: A case report. de Borja Domínguez-Serrano F, Morillo-Sánchez MJ, Molina-Solana P, Rodríguez-de-la-Rúa-Franch E. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2018 Nov 29. pii: S0365-6691(18)30345-9.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Penetrating orbital trauma without ocular compromise in gender-based violence. Garrido-Hermosilla AM, Perea-Pérez R, Gessa-Sorroche M, Díaz-Ruiz MC, Ángeles-Figueroa RA. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2018 Aug;93(8):e58.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Searching the second hit in patients with inherited retinal dystrophies and monoallelic variants in ABCA4, USH2A and CEP290 by whole-gene targeted sequencing. González-Del Pozo M, Martín-Sánchez M, Bravo-Gil N, Méndez-Vidal C, Chimenea Á, Rodríguez-de la Rúa E, Borrego S, Antiñolo G. *Sci Rep.* 2018 Sep 6;8(1):13312.

FI: 4,122 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Rosette-like deposits of uncertain etiology on the intraocular lens. López-Herrero F, Rueda-Rueda T, Sánchez-Vicente JL. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2018 Sep;93(9):e64.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Multimodal imaging in the characterisation of retinal arterial embolism. López-Herrero F, Sánchez-Vicente JL, Molina-Socola FE. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2018 Oct;93(10):e69.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Retinal toxicity after accidental intravitreal injection of mepivacaine and adrenaline. López-Herrero F, Sánchez-Vicente JL, Monge-Esquivel J, Parra-Oviedo E, Martínez-Borrego A, Muñoz-Morales A. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2018 Mar;93(3):143-146.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

An exudate detection method for diagnosis risk of diabetic macular edema in retinal images using feature-based and supervised classification. Marín D, Gegúndez-Arias ME, Ponte B, Álvarez F, Garrido J, Ortega C, Vasallo MJ, Bravo JM. *Med Biol Eng Comput.* 2018 Aug;56(8):1379-1390.

FI: 1,971 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Retinoblastoma: The importance of early diagnosis. Parrilla-Vallejo M, Perea-Pérez R, Relimpio-López I, Montero-de-Espinosa I, Rodríguez-de-la-Rúa E, Terrón-León JA, Díaz-Granda MJ, Coca-Gutiérrez L, Ponte-Zuñiga B, Espejo-Arjona F. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2018 Sep;93(9):423-430.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Extreme Surgical Maneuvers in Fungal Endophthalmitis. Relimpio-López MI, Gessa-Sorroche M, Garrido-Hermosilla AM, Díaz-Ruiz C, Montero-Irzuñeta J, Etxebarria-Ecenarro J, Ruiz-Casas D, Rodríguez-de-la-Rúa-Franch E. *Ophthalmologica.* 2018;239(4):233.

FI: 1,605 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Audit of cataract surgery in Cadiz: visual outcomes and complications. Royo-Dujardin L, Alcalde-Vilchez E, Rodríguez-de la Rúa E, Novalbos-Ruiz JP. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2018 Jun;93(6):274-282.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU). Treatment with immunosuppressive therapy. Rueda-Rueda T, Sánchez-Vicente JL, Moruno-Rodríguez A, Castilla-Martino M, López-Herrero F, Contreras-Díaz M, Molina-Socola F, Sáez-Ortega L, Muñoz-Morales A. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018 Jan;93(1):47-51.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Uveitis and serous retinal detachment secondary to systemic dabrafenib and trametinib. Rueda-Rueda T, Sánchez-Vicente JL, Moruno-Rodríguez A, Molina-Socola FE, Martínez-Borrego AC, López-Herrero F. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018 Sep;93(9):458-462.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Purtscher-like retinopathy preceding acute renal failure. Sánchez Vicente JL, Castilla Martino M, Contreras Díaz M, Rueda Rueda T, Molina Socola FE, Muñoz Morales A, López Herrero F, Moruno Rodríguez A, Vizuete Rodríguez L, Martínez Borrego A. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018 Apr;93(4):198-201.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Persistent hyaloid artery. Sánchez-Vicente JL, López-Herrero F, Martínez-Borrego AC. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018 May;93(5):e34.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Retinal and optic disc vasculitis in Susac's syndrome. Sánchez-Vicente JL, Molina-Sócola FE, Medina-Tapia A, Moruno-Rodríguez A, Gálvez-Carvajal S, López-Herrero F. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018 May;93(5):246-250.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Focal choroidal excavation associated with idiopathic choroidal neovascularization. Sánchez-Vicente JL, Rueda-Rueda T, Martínez-Borrego AC, Moruno-Rodríguez A, Molina-Socola FE, Contreras-Díaz M, Medina-Tapia A, Muñoz-Morales A, López-Herrero F. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018 May;93(5):255-259.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• ENFERMEDADES OCULARES (OFTARED) - RD16/0008/0010

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 22.907,50 €

Duración del proyecto (meses): 47

PATENTES

• LIMBO ESCLEROCORNEAL DESCELULARIZADO

Titular: UNIVERSIDAD DE GRANADA, SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Fecha Solicitud: 23/02/2018

Número de Registro: P201830169

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

P. Arriola Villalobos, M. Caro Magdaleno, J. Montero Iruzubieta, J. Manuel Benítez del Castillo. Microscopía Confocal e Infecciones Corneales. **ACTUALIZACIÓN EN INFECCIONES DE LA CORNEA, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.** SECOIR; 2018. ISBN 978-84-939898-3-5.



3 PROGRAMAS Y GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

Programa de oncohematología y genética



IBiS



Investigador responsable

Amancio Carnero Moya

Doctor en Biología Molecular. Investigador Científico del CSIC.

Miembros del grupo

- **Chaves Conde, Manuel.** Dr. en Medicina. Jefe de Servicio - Hospital Virgen de Valme.
- **Estévez García,** Purificación. Dra. en Medicina. FEA.
- **Felipe Abrio, Blanca.** Dra. en Biología. Posdoctoral.
- **Fuentes Pradera,** José. Dr. en Medicina. FEA.
- **García Heredia, José Manuel.** Dr. en Bioquímica. Contratado doctor - Universidad de Sevilla.
- **Jiménez García, Manuel Pedro.** Ldo. en Biología. FPU/PIF.
- **Marín López, Juan José.** Dr. en Biología. Contratado doctor - Universidad de Sevilla.
- **Martínez Pérez, Julia.** Lda. en Medicina. Río Hortega.
- **Muñoz Galván, Sandra.** Dra. en Biología. Sara Borrell.
- **Navas Maldonado, Lola Eufemia.** Lda. en Farmacia. FPU.
- **Otero Albiol, Daniel.** Ldo. en Biología. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Peinado Serrano, Javier.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Pérez, Marco.** Dr. en Biología. Río Hortega.
- **Suárez Martínez, Elisa.** Lda. en Biomedicina. FPU.
- **Verdugo Sivianes, Eva M^a.** Lda. en Biotecnología. Predoctoral CIBER.

RESUMEN

Nuestro laboratorio ha centrado sus esfuerzos en 2 vías paralelas. Por un lado la medicina de precisión, con especial hincapié en biomarcadores predictivos de eficacia y biomarcadores pronóstico en distintos modelos tumorales. Por otro lado hemos seguido desarrollando nuestra búsqueda y caracterización de nuevas alteraciones genéticas y epigenéticas que tengan relevancia en cáncer. En estos sentidos hemos avanzado en las siguientes áreas.

• **MAP17 predicts sensitivity to platinum-based therapy, EGFR inhibitors and the proteasome inhibitor bortezomib in lung adenocarcinoma.**

The high incidence and mortality of lung tumours is a major health problem. Therefore, the identification both of biomarkers predicting efficacy for therapies in use and of novel efficacious therapeutic agents is crucial to increase patient survival. MAP17 (PDZK1IP1) is a small membrane-bound protein whose upregulation is reported as a common feature in tumours from diverse histological origins. Furthermore, MAP17 is correlated with tumour progression.

We show that MAP17 expression is induced during lung tumourigenesis, particularly in lung adenocarcinomas, and provide in vitro and in vivo evidence that MAP17 levels predict sensitivity to therapies currently under clinical use in adenocarcinoma tumours, including cisplatin, carboplatin and EGFR inhibitors. In addition, we show that MAP17 expression predicts proteasome inhibitor efficacy in this context and that bortezomib,



an FDA-approved drug, may be a novel therapeutic approach for MAP17-overexpressing lung adenocarcinomas.

Our results indicate a potential prognostic role for MAP17 in lung tumours, with particular relevance in lung adenocarcinomas, and highlight the predictive potential of this membrane-associated protein for platinum-based therapy and EGFR inhibitor efficacy. Furthermore, we propose bortezomib treatment as a novel and efficacious therapy for lung adenocarcinomas exhibiting high MAP17 expression.

- **MAP17 (PDZK1IP1) and pH2AX are potential predictive biomarkers for rectal cancer treatment efficacy.**

Rectal cancer represents approximately 10% of cancers worldwide. Preoperative chemoradiotherapy increases complete pathologic response and local control, although it offers a poor advantage in survivorship and sphincter saving compared with that of radiotherapy alone. After preoperative chemoradiotherapy, approximately 20% of patients with rectal cancer achieve a pathologic complete response to the removed surgical specimen; this response may be related to a better prognosis and an improvement in disease-free survival. However, better biomarkers to predict response and new targets are needed to stratify patients and obtain better response rates. MAP17 (PDZK1IP1) is a small, 17 kDa non-glycosylated membrane protein located in the plasma membrane and Golgi apparatus and is overexpressed in a wide variety of human carcinomas. MAP17 has been proposed as a predictive biomarker for reactive oxygen species, ROS, inducing treatments in cervical tumors or laryngeal carcinoma. Due to the increase in ROS, MAP17 is also associated with the marker of DNA damage, phosphoH2AX (pH2AX). In the present manuscript, we examined the values of MAP17 and pH2AX as surrogate biomarkers of the response in rectal tumors. MAP17 expression after preoperative chemoradiotherapy is able to predict the response to chemoradiotherapy, similar to the increase in pH2AX. Furthermore, we explored whether we can identify molecular targeted therapies that could help improve the response of these tumors to radiotherapy. In this sense, we found that the inhibition of DNA damage with olaparib increased the response to radio- and chemotherapy, specifically in tumors with high levels of pH2AX and MAP17.

- **Dr. Jekyll and Mr. Hyde: MAP17's up-regulation, a crosspoint in cancer and inflammatory diseases.**

Inflammation is a common defensive response that is activated after different harmful stimuli. This chronic, or pathological, inflammation is also one of the causes of neoplastic transformation and cancer development. MAP17 is a small protein localized to membranes with a restricted pattern of expression in adult tissues. However, its expression is common in destabilized cells, as it is overexpressed both in inflammatory diseases and in cancer. MAP17 is overexpressed in most, if not all, carcinomas and in many tumors of mesenchymal origin, and correlates with

higher grade and poorly differentiated tumors. This overexpression drives deep changes in cell homeostasis including increased oxidative stress, deregulation of signaling pathways and increased growth rates. Importantly, MAP17 is associated in tumors with inflammatory cells infiltration, not only in cancer but in various inflammatory diseases such as Barrett's esophagus, lupus, Crohn's, psoriasis and COPD. Furthermore, MAP17 also modifies the expression of genes connected to inflammation, showing a clear induction of the inflammatory profile. Since MAP17 appears highly correlated with the infiltration of inflammatory cells in cancer, is MAP17 overexpression an important cellular event connecting tumorigenesis and inflammation?

- **NAMPT Is a Potent Oncogene in Colon Cancer Progression that Modulates Cancer Stem Cell Properties and Resistance to Therapy through Sirt1 and PARP.**

Purpose: Colorectal cancer is the second most common cancer in women and the third most common in men worldwide. However, despite current progress, many patients with advanced and metastatic tumors still die from the malignancy. Refractory disease often relies on nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)-dependent mechanisms. NAD metabolism and a stable NAD regeneration circuit are required to maintain tissue homeostasis and metabolism. However, high levels of NAD confer therapy resistance to tumors. Experimental Design: Ectopic overexpression of nicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT) and shRNAs in colorectal cancer cell lines, tumorigenic, stemness properties, and transcription measurement in culture and in vivo Transcriptional analysis in public databases. Therapeutic approaches. Results: NAMPT, the rate-limiting enzyme responsible for the highest source of physiologic NAD biosynthesis, increases tumorigenic properties and induces cancer stem cell-like properties through pathways that control stem cell signaling, thus enriching the cancer-initiating cell (CIC) population. Furthermore, NAMPT expression correlated with high levels of CIC-like cells in colon tumors directly extracted from patients, and transcription meta-analysis revealed that NAMPT is also a key factor that induces cancer stem pathways in colorectal cancer tumors. This effect is mediated by PARP and SIRT1. In addition, we report a novel NAMPT-driven signature that stratifies prognosis from high to low expression groups. The NAMPT signature contained SIRT1 and PARP1 levels as well as other cancer stem cell-related genes. Finally, NAMPT inhibition increased the sensitivity to apoptosis in both NAMPT-expressing cells and tumorspheres. Conclusions: NAMPT represents a novel therapeutic target in colon cancer progression and relapse, particularly the CIC subset of human colon cancers.

- **NUMB and NUMBL differences in gene regulation.**

NUMB, and its close homologue NUMBL, behave as tumor suppressor genes by regulating the Notch pathway. The downregulation of these genes in tumors is common, allowing aberrant Notch pathway activation and tumor progression. However, some known differences between NUMB and NUMBL have raised

unanswered questions regarding the redundancy and/or combined regulation of the Notch pathway by these genes during the tumorigenic process. We have found that NUMB and NUMBL exhibit mutual exclusivity in human tumors, suggesting that the associated tumor suppressor role is regulated by only one of the two proteins in a specific cell, avoiding duplicate signaling and simplifying the regulatory network. We have also found differences in gene expression due to NUMB or NUMBL downregulation. These differences in gene regulation extend to pathways, such as WNT or Hedgehog. In addition to these differences, the downregulation of either gene triggers a cancer stem cell-like related phenotype. These results show the importance of both genes as an intersection with different effects over cancer stem cell signaling pathways.

• **The FGFR4-388arg Variant Promotes Lung Cancer Progression by N-Cadherin Induction..**

The FGFR4-388Arg variant has been related to poor prognosis in several types of cancer, including lung cancer. The mechanism underlying this association has not been addressed in detail in patients with this pathology. Here, we report that this FGFR4 variant induces MAPK and STAT3 activation and causes pro-oncogenic effects in NSCLC in vitro and in vivo. This variant induces the expression of EMT-related genes, such as N-cadherin, vimentin, Snail1 and Twist1. Indeed, the induction of N-cadherin protein expression by this variant is essential for its pro-tumorigenic role. The presence of the FGFR4-388Arg variant correlates with higher N-cadherin expression levels in clinical NSCLC samples and with poorer outcome in patients with FGFR expression. These results support the prognostic role of this FGFR variant in lung cancer and show that these effects may be mediated by the induction of N-cadherin expression and an EMT phenotype.

• **Histology-dependent prognostic role of pERK and p53 protein levels in early-stage non-small cell lung cancer.**

Lung tumors represent a major health problem. In early stage NSCLC tumors, surgical resection is the preferred treatment, but 30-55% of patients will relapse within 5 years after surgery. Thus, the identification of prognostic biomarkers in early stage NSCLC patients, especially those which are therapeutically addressable, is crucial to enhance survival of these patients. We determined the immunohistochemistry expression of key proteins involved in tumorigenesis and oncogenic signaling, p53, EGFR, pAKT and pERK, and correlated their expression level to clinicopathological characteristics and patient outcome. We found EGFR expression is higher in the squamous cell carcinomas than in adenocarcinomas ($p=0.043$), and that nuclear p53 staining correlated with lower differentiated squamous tumors ($p=0.034$). Regarding the prognostic potential of the expression of these proteins, high pERK levels proved to be an independent prognostic factor for overall ($p<0.001$) and progression-free survival ($p<0.001$) in adenocarcinoma patients, but not in those from the squamous histology, and high p53 nuclear levels were identified as independent prognostic factor for progression-free survival ($p=0.031$) only in squamous cell carcinoma pa-

tients. We propose a role as early prognostic biomarkers for pERK protein levels in adenocarcinoma, and for nuclear p53 levels in squamous cell lung carcinoma. The determination of these potential biomarkers in the adequate histologic context may predict the outcome of early stage NSCLC patients, and may offer a therapeutic opportunity to enhance survival of these patients.

PUBLICACIONES

MAP17 predicts sensitivity to platinum-based therapy, EGFR inhibitors and the proteasome inhibitor bortezomib in lung adenocarcinoma. Ferrer I, Quintanal-Villalonga Á, Molina-Pinelo S, García-Heredia JM, Pérez M, Suárez R, Ponce-Aix S, Paz-Ares L, Carnero A. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018 Aug 17;37(1):195.
FI: 6,217 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Dr. Jekyll and Mr. Hyde: MAP17's up-regulation, a crosspoint in cancer and inflammatory diseases. García-Heredia JM, Carnero A. *Mol Cancer.* 2018 Apr 12;17(1):80.
FI: 7,776 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

NUMB and NUMBL differences in gene regulation. García-Heredia JM, Carnero A. *Oncotarget;*2018 Feb 6;9(10);9219-9234.
FI: 0,000 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

NAMPT Is a Potent Oncogene in Colon Cancer Progression that Modulates Cancer Stem Cell Properties and Resistance to Therapy through Sirt1 and PARP. Lucena-Cacace A, Otero-Albiol D, Jiménez-García MP, Muñoz-Galván S, Carnero A. *Clin Cancer Res.* 2018 Mar 1;24(5):1202-1215.
FI: 10,199 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

Impact of DLK1-DIO3 imprinted cluster hypomethylation in smoker patients with lung cancer. Molina-Pinelo S, Salinas A, Moreno-Mata N, Ferrer I, Suárez R, Andrés-León E, Rodríguez-Paredes M, Gutekunst J, Jantus-Lewintre E, Camps C, Carnero A, Paz-Ares L. *Oncotarget;*2018 Ene 12;9(4);4395-4410.
FI: 0,000 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Histology-dependent prognostic role of pERK and p53 protein levels in early-stage non-small cell lung cancer. Quintanal-Villalonga Á, Mediano M, Ferrer I, Meléndez R, Carranza-Carranza A, Suárez R, Carnero A, Molina-Pinelo S, Paz-Ares L. *Oncotarget.* 2018 Apr 13;9(28):19945-19960.
FI: 0,000 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

The FGFR4-388arg Variant Promotes Lung Cancer Progression by N-Cadherin Induction. Quintanal-Villalonga Á, Ojeda-Márquez L, Marrugal Á, Yagüe P, Ponce-Aix S, Salinas A, Carnero A, Ferrer I, Molina-Pinelo S, Paz-Ares L. *Sci Rep.* 2018 Feb 5;8(1):2394.
FI: 4,122 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

MAP17 (PDZK1IP1) and pH2AX are potential predictive biomarkers for rectal cancer treatment efficacy. Rivero M, Peinado-Serrano J, Muñoz-Galván S, Espinosa-Sánchez A, Suárez-Martínez E, Felipe-Abrio B, Fernández-Fernández MC, Ortiz MJ, Carnero A. *Oncotarget*. 2018 Aug 31;9(68):32958-32971 1.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. Pachón Ibáñez J, Pereira Cunill JL, Osorio Gómez GF, Irlés Rocamora JA, Serrano Aguayo P, Quintana Ángel B, Fuentes Pradera J, Chaves Conde M, Ortiz Gordillo MJ, García Luna PP. *Nutr Hosp*. 2018 Feb 27;35(2):428-433.

FI: 0,845 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **THE IMMORTALIZATION AND HYPOXIA CONNEXION, CONTRIBUTION TO CANCER**

Financiador: FUNDACIÓN BBVA

Importe: 149.850,00 €

Duración del proyecto (meses): 40

- **DEFINICIÓN DE MECANISMOS CLAVE DE LA MULTIRRESISTENCIA DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO A LOS TRATAMIENTOS QUIMIO Y RADIOTERAPEÚTICOS. DEFINICIÓN NUEVOS ANTITUMORALES INDIVIDUALIZADOS**

Financiador: ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER

Importe: 370.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 58

- **RH 2016 PÉREZ, MARCO CM16/00145**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 53.732,00 €

Duración del proyecto (meses): 26

- **CARACTERIZACIÓN DE EVENTOS GENÉTICOS QUE CAUSAN DES-DIFERENCIACIÓN Y/O REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS BASE DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO HACIA CÉLULAS CON FENOTIPO DE CÉLULA MADRE, Y SU RELACIÓN CON RESISTENCIA A TERAPIAS**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 60.375,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE FACTORES GENÉTICOS Y FISIOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN SENESCENCIA CELULAR. RELEVANCIA CLÍNICA EN CÁNCER**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 195.415,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **CIBER 2016 CARNERO MOYA, AMANCIO CB16/12/00275**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 56.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

- **FACTORES IMPLICADOS EN LA REPARACIÓN DE ROTURAS DE DOBLE CADENA POR RECOMBINACIÓN ENTRE CROMÁTIDAS HERMANAS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 80.598,00 €

Duración del proyecto (meses): 40

- **SENESCENCIA CELULAR Y ENVEJECIMIENTO. TRASLACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LA CLÍNICA**

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 180.100,00 €

Duración del proyecto (meses): 54

PATENTES

- **PEGFR Y FGFR1 Y/O FGFR4 PARA USO EN LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA DE LOS PACIENTES A UN TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN Y MÉTODO Y KIT BASADOS EN DICHO USO**

TITULAR: FUNDACIÓN H120, SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, CSIC

Fecha Solicitud: 13/07/2018

Número de Registro: PCT/ES2018/070502

- **N-CADHERINA Y FGFR1 Y/O FGFR4 PARA USO EN LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA DE LOS PACIENTES A UN TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN Y MÉTODO Y KIT BASADOS EN DICHO USO**

TITULAR: FUNDACIÓN H120, SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, CSIC

Fecha Solicitud: 13/07/2018

Número de Registro: PCT/ES2018/070501



Investigadora responsable

Salud Borrego López

Jefa de Sección de Laboratorio de Genética y Reproducción. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Fernández García, Raquel.** Dra. en Farmacia. FEA (HUVR).
- **Luzón Toro, Berta.** Dra. en Biología. Posdoctoral CIBER.
- **Torroglosa González, Ana.** Dra. en Biología. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Villalba Benito, Leticia.** Dra. en Biología. Posdoctoral PIE.

RESUMEN

En el grupo de investigación, durante los últimos años, se está llevando a cabo una aproximación multi-ómica para el esclarecimiento de las bases moleculares de la enfermedad de Hirschsprung (HSCR) y el cáncer de tiroides (CT). En este sentido el desarrollo de tecnologías de análisis genómico de última generación como la secuenciación masiva (NextGenerationSequencing, NGS) nos ha llevado a desentrañar la complejidad genética de HSCR y CT. La aplicación de estas técnicas nos ha permitido el hallazgo de nuevos biomarcadores diagnósticos y posterior desarrollo de herramientas diagnósticas racionalizadas, basadas en la captura específica de genes de interés. Para el hallazgo de dichos nuevos biomarcadores, se han planteado los siguientes abordajes: 1ª) secuenciación de genoma completo para la identificación de nuevos eventos mutacionales responsables de los cuadros y, por tanto, de nuevos genes candidatos para cada enfermedad; 2º) estudios del epigenoma para la identificación de los mecanismos a nivel epigenéticos implicados en la expresión selectiva de genes en momentos cruciales para el desarrollo de cada enfermedad; 3º) estudios de las vías de señalización y mecanismos moleculares a través de la edición génica en líneas celulares humanas, así como en modelos animales, para obtener evidencias in vitro e in vivo de la implicación de los nuevos genes identificados en cada patología.

Dentro de esta línea de investigación, nuestro grupo forma parte del Consorcio Internacional de HSCR, concebido con la intención de aunar esfuerzos y trabajar de manera conjunta para mejorar así las contribuciones en el conocimiento de las causas genética de HSCR, y que tiene un valor excepcional, ya que se ha conseguido



reunir tanto datos clínicos como genéticos de un gran número de pacientes de diferentes orígenes geográficos.

En el contexto de la Retinitis Pigmentosa una de las potentes líneas de investigación llevadas a cabo en el grupo de Genética Humana y Reproducción del IBiS, miembros de nuestro grupo contribuyen de forma activa en publicaciones dentro de dicha enfermedad.

Por otra parte, miembros de nuestro grupo están trabajando en una línea de claro enfoque asistencial que se centra en la optimización de nuevas estrategias metodológicas en embriología y genética molecular y evaluación de la idoneidad de las mismas para su implementación en el Programa de Diagnóstico Genético Preimplantatorio (PGD).

Finalmente, de la actividad asistencial realizada en la UGC de Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción, se ha derivado la publicación de un trabajo referente a la Atrofia Muscular Espinal, dicho trabajo reporta hallazgos interesantes en el contexto de esta patología.

PUBLICACIONES

Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, Aller E, Fernández RM, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Cuscó I, Fuentes-Prior P, Tizzano EF. *NeuromusculDisord.* 2018 Mar;28(3):208-215.

FI: 2,487 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Searching the second hit in patients with inherited retinal dystrophies and monoallelic variants in ABCA4, USH2A and CEP290 by whole-gene targeted sequencing. González-Del Pozo M, Martín-Sánchez M, Bravo-Gil N, Méndez-Vidal C, Chimenea Á, Rodríguez-de la Rúa E, Borrego S, Antiñolo G. *Sci Rep.* 2018 Sep 6;8(1):13312.

FI: 4,122 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **PIF-III 2011 VILLALBA BENITO, LETICIA**

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 42.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 12

- **MEGASECUENCIACIÓN Y ANÁLISIS DE EXPRESIÓN A ESCALA GENÓMICA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG.**

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 233.242,00 €

Duración del proyecto (meses): 56

- **OPTIMIZACIÓN DE NUEVAS ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS EN EMBRIOLOGÍA Y GENÉTICA MOLECULAR. EVALUACIÓN DE LA IDONEIDAD DE LAS MISMAS PARA SU IMPLEMENTACIÓN EN EL PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO (PGD)**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 59.971,63 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **APROXIMACIÓN GENÓMICA Y EPIGENÉTICA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE GENES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG Y AL CÁNCER DE TIROIDES**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 218.250,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

TESIS

- **ANÁLISIS DE LA BASE EPIGENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG MEDIANTE UNA ESTRATEGIA COMBINADA: LA APLICACIÓN DE SECUENCIACIÓN MASIVA Y EL ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO**

Doctorando: LETICIA VILLALBA BENITO

Fecha de lectura: 23/03/2018

Director: BORREGO LÓPEZ SALUD



Investigador responsable

Guillermo Antiñolo Gil

Director de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Materno Fetal, Genética y Reproducción y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Universitario Virgen del Rocío. Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Bravo Gil, Nereida.** Dra. en Biología Molecular. FEA.
- **García Díaz, Lutgardo.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Gavilán Naranjo, Ángela M^a.** Dra. en Biotecnología. Técnico.
- **González del Pozo, María.** Dra. en Biología Molecular. Posdoctoral.
- **Gutiérrez Ríos, Purificación.** Dra. en Farmacia. Investigadora.
- **Lozano Arana, María Dolores.** Dra. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Luque Moruno, Juan.** Dr. en Biología. Gestor Programa CIBER.
- **Marcos Luque, Irene.** Dra. en Farmacia. FEA.
- **Martín Sánchez, Marta.** Lda. en Biotecnología. PIF.
- **Méndez Vidal, Cristina.** Dra. en Bioquímica. FEA.
- **Peciña López, Ana María.** Dra. en Biología. FEA.
- **Sánchez Andújar, Beatriz.** Dra. en Farmacia. FEA.
- **Sánchez García, Francisco Javier.** Dr. en Biología. FEA.

RESUMEN

El grupo de Genética Humana y Reproducción cuenta con un equipo investigador multidisciplinar formado por facultativos especialistas de área, investigadores postdoctorales, investigadores predoctorales y personal técnico. Nuestro grupo cuenta con una amplia experiencia en diferentes aspectos de genética clínica y molecular, medicina genómica, genómica funcional de enfermedades raras de base genética, así como en medicina reproductiva y en medicina y terapia fetal. Las líneas de investigación actuales coinciden en estas áreas.

Durante los últimos años, se han implementado diferentes aproximaciones NGS basadas en la secuenciación dirigida de genes asociados a distrofias hereditarias de retina (DHR) en población española, obteniendo un alto rendimiento diagnóstico en estos pacientes (Bravo-Gil, 2017). Además, la secuenciación dirigida de genes completos nos ha permitido evaluar el impacto de las mutaciones no codificantes en un grupo de pacientes seleccionados (González-del Pozo, 2018). Otra de las aplicaciones más importantes de la secuenciación dirigida de genes específicos, ha sido el cribado de familias candidatas para el análisis tipo WES/WGS, con el objetivo de identificar nuevos genes asociados a DHR. Estas estrategias de mayor alcance nos han permitido identificar tres nuevos genes candidatos para los que actualmente se están realizando diversos ensayos funcionales para determinar su implicación en el desarrollo de este grupo de patologías. Nuestros resultados están permitiendo ampliar el conocimiento sobre la implicación epidemiológica y clínica de las nuevas variantes identificadas en población española afecta de DHR y el establecimiento de correlaciones

genotipo-fenotipo para posibles ensayos clínicos. Asimismo, estos estudios están contribuyendo a mejorar el asesoramiento genético y la orientación terapéutica a seguir en pacientes con DHR

Durante este año hemos transferido esta estrategia de NGS para el desarrollo de algoritmos con validez y utilidad clínica para el diagnóstico genético de las enfermedades raras incluidas en las carteras de servicios de todos los hospitales públicos del Servicio Andaluz de Salud así como todas las que se externalizan (más de 1.000 patologías). Nuestro exoma clínico de diseño propio comprende todos los genes responsables de los casos de enfermedades raras hereditarias más prevalentes en nuestra población (~1000 genes). Además cabe destacar que la creación de bases de datos que contienen información genómica de población local ha constituido la estructura básica para llevar a cabo la comparación genómica e identificar posibles cambios patogénicos de una manera rápida y precisa. Estas herramientas de gestión del conocimiento facilitan el uso de información, datos y muestras de manera eficiente, potenciando una investigación de mayor aplicabilidad, que permite realizar cualquier nueva aproximación diagnóstica o terapéutica de forma rápida y flexible. Un ejemplo de esto ha sido el desarrollo de una herramienta de medicina personalizada que comprende el análisis bioinformático de los datos de NGS y la generación automática del informe diagnóstico que enlaza con la historia clínica digital.

En cuanto a los avances en materia de diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) y terapia fetal, hemos avanzado en el desarrollo de procedimientos de terapia fetal para el síndrome de Mirror (Chimenea, 2018). Este estudio revela que el diagnóstico precoz de este tipo de síndromes junto a la terapia fetal (transfusión sanguínea fetal intrauterina y derivación pleuroamniótica) y el apoyo clínico materno, son fundamentales para la resolución favorable de estos casos.

Los resultados obtenidos por el grupo en 2018 se ven reflejados en los 4 artículos publicados de los cuales 2 muestran nuestra actividad cooperativa. Durante 2018 hemos recibido financiación de agencias externas en proyectos nacionales (ISCIII: PI15/01648 y PI18/00612), y autonómicos de la Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo, Junta de Andalucía (Proyecto de Excelencia CTS-1664). En el contexto del CIBERER, hay que resaltar nuestra participación en una acción complementaria Intramural (ACCI) para el desarrollo de una plataforma para el diagnóstico por secuenciación de nueva generación. Además nuestro grupo está participando en el programa EnoD, una iniciativa del CIBERER, para el diagnóstico genético y asesoramiento experto de pacientes afectados de enfermedades raras no diagnosticadas.

Nuestro grupo participa además en la "Spain Mutation Data Base", una plataforma web para comunicar y consultar mutaciones genéticas asociadas a enfermedades y recientemente, nos hemos incorporado a la Red Europea de Enfermedades Neuromusculares raras "Euro-NMD". También hay que destacar nuestra participación en la iniciativa europea '1+ Million Genomes' para el año 2022, que pretende ser una fuente de nuevas asociaciones con impacto clínico en investigación.

El trabajo de este equipo, junto al resto de profesionales de la UGC de Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), ha sido reconocido por el Parlamento Europeo con el premio "Ciudadano Europeo 2018" que reconoce logros excepcionales en actividades cotidianas que expresan de forma concreta los valores consagrados en la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea.

PUBLICACIONES

MLL-rearranged acute myeloid leukemia: Influence of the genetic partner in allo-HSCT response and prognostic factor of MLL 3' region mRNA expression. Burillo-Sanz S, Morales-Camacho RM, Caballero-Velázquez T, Carrillo E, Sánchez J, Pérez-López O, Pérez de Soto I, González Campos J, Prats-Martín C, Bernal R, Vargas MT. Eur J Haematol. 2018 May;100(5):436-443.

FI: 2,595 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Resolution of maternal Mirror syndrome after succesful fetal intrauterine therapy: a case series. Chimenea A, García-Díaz L, Calderón AM, Heras MML, Antíñolo G. BMC PregnancyChildbirth. 2018 Apr 6;18(1):85.

FI: 2,331 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Results of the Andalusian Cystic Fibrosis Neonatal Screening Program, 5 Years After Implementation. Delgado Pecellín I, Pérez Ruiz E, Álvarez Ríos AI, Delgado Pecellín C, Yahyaoui Macías R, Carrasco Hernández L, Marcos Luque I, Caro Aguilera P, Moreno Valera MJ, Quintana Gallego ME. Arch Bronconeumol. 2018 Nov;54(11):551-558.

FI: 2,633 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Searching the second hit in patients with inherited retinal dystrophies and monoallelic variants in ABCA4, USH2A and CEP290 by whole-gene targeted sequencing. González-Del Pozo M, Martín-Sánchez M, Bravo-Gil N, Méndez-Vidal C, Chimenea Á, Rodríguez-de la Rúa E, Borrego S, Antíñolo G. Sci Rep. 2018 Sep 6;8(1):13312.

FI: 4,122 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

PROYECTOS

- **HACIA LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO E INVESTIGACIÓN DE LA ATAXIA CEREBELOS A IFANTIL. BÚSQUEDA DE TRATAMIENTO**

Financiador: FUNDACIÓN MUTUA MADRILEÑA

Importe: 123.500,00 €

Duración del proyecto (meses): 35

- **APROXIMACIÓN GENÓMICA AL DIAGNÓSTICO DE Distrofias hereditarias de retina y al descubrimiento de nuevos genes relacionados**

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 234.044,00 €

Duración del proyecto (meses): 56

- **APROXIMACIÓN GENÓMICA EN ENFERMEDADES RARAS: LAS Distrofias hereditarias de retina como modelo.**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 278.602,50 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA E INNOVACIÓN CLÍNICA EN Distrofias hereditarias de retina: hacia la medicina personalizada en enfermedades raras**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 183.920,00€

Duración del proyecto (meses): 36



Terapia celular y nuevas dianas terapéuticas en onco-hematología



RESUMEN

Nuestro grupo está constituido por un equipo multidisciplinar formado por biólogos, biotecnólogos y otros investigadores básicos que realizan su actividad en el laboratorio 202 del IBI S. Además, en el grupo hay médicos hematólogos que desarrollan su actividad asistencial e investigadora entre el servicio de hematología del Hospital Virgen del Rocío y el IBI S, permitiendo que se lleve a cabo una investigación de marcado carácter traslacional orientada hacia el estudio de enfermedades hematológicas.

Las líneas de investigación prioritarias de nuestro grupo son:

1) Terapia celular y trasplante hematopoyético.

Desarrollo de modelos murinos de trasplante hematopoyético y enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica. Ensayos in vitro y ex vivo para el estudio de la respuesta inmune postrasplante hematopoyético, tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos. Evaluación del efecto inmunomodulador de nuevas drogas, algunas de ellas patentadas por nuestro grupo para esta indicación.

Desarrollo de estrategias para eliminar linfocitos aloreactivos y selección de linfocitos T citotóxicos específicos (procedimientos patentados por nuestro grupo), monitorización de ensayos clínicos basados en el uso de células stem mesenquimales, selección y generación de linfocitos T reguladores y Tcars. Estos últimos estudios se están realizando en colaboración con diversos grupos a nivel nacional e internacional.



Investigador responsable

José Antonio Pérez Simón

Doctor en Medicina. Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Barbado González, María Victoria.** Dra. en Bioquímica. Posdoctoral.
- **Bejarano García, José Antonio.** Ldo. en Biología. Predoctoral.
- **Caballero Velázquez, Teresa.** Dra. en Medicina. FEA/Intensificación.
- **Calderón Cabrera, Cristina.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Caracuel García, Rocío.** Técnico Superior de Anatomía Patológica. Técnico.
- **Escamilla Gómez, Virginia.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Falantes González, José F.** Ldo. en Medicina. FEA-Hematología.
- **García Calderón, Clara Beatriz.** Dra. en Biología. Investigadora.
- **García Decena, M^a Adriana.** Técnico de Laboratorio de Diagnóstico Clínico. Técnico.
- **García Guerrero, Estefania.** Dra. en Biomedicina. Posdoctoral.
- **González Campos, José.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Hernández Díaz, Paola.** Técnico Superior de Laboratorio. Técnico.
- **Holgado Castro, Cristina.** Lda. en Biología. Técnico.
- **Lopes Ramos, Teresa da.** Lda. en Análisis Clínicos y Salud Pública. Investigadora.
- **Magaz Cuevas, Jorge.** Diplomado en Ciencias Empresariales. Técnico.
- **Martín Sánchez, Jesús.** Ldo. en Medicina. FEA-Hematología y Hemoterapia.
- **Medrano Domínguez, Mayte.** Lda. en Biotecnología. Predoctoral.
- **Molinos Quintana, Águeda.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Montero Cuadrado, Isabel.** Dra. en Biología Molecular y Biomedicina. FEA.
- **Morales Camacho, Rosario.** Dra. en Medicina. FEA-Hematología.
- **Moreno Gordillo, Paula.** Lda. en Biología. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Núfer, Melanie Elisabeth.** Lda. en Biología. Predoctoral.
- **Núñez Vázquez, Ramiro.** Dr. en Medicina. FEA-Hematología.
- **Pérez Hurtado de Mendoza, José María.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Rodríguez Gil, Alfonso.** Dr. en Biología. Posdoctoral.
- **Rodríguez Martorell, Fco. Javier.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Valle Rosado, Iván.** Dr. en Biología. Ramón y Cajal.



2) Nuevas dianas terapéuticas en hemopatías malignas.

Modelos murinos de leucemia aguda y mieloma múltiple tanto con líneas celulares como con células primarias de pacientes mediante los cuales evaluamos la eficacia de nuevos compuestos en el tratamiento de estas enfermedades (1 patente internacional). Estudios de citometría de flujo para la identificación de célula stem leucémica, enfermedad residual y estudio de vías de señalización intracelular. Estudios de genómica/epigenómica y expresión génica en las patologías mencionadas.

3) Bases moleculares de la Anemia de Fanconi.

Investigamos, a nivel genético/bioquímico, el papel de los aldehídos reactivos en la respuesta de daño al DNA celular y cómo, este daño, se repara a través de la ruta Anemia de Fanconi.

PUBLICACIONES

Reduced intensity conditioning increases risk of severe cGVHD: identification of risk factors for cGVHD in a multicenter setting. Afram G, Simón JAP, Remberger M, Caballero-Velázquez T, Martino R, Piñana JL, Ringden O, Esquirol A, López-Corral L, García I, López-Godino O, Sierra J, Caballero D, Ljungman P, Vázquez L, Hägglund H. *Med Oncol*. 2018 Apr 25;35(6):79.

FI: 2,920 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Clinical association of anti-glutathione S-transferase T1 antibodies and de novo immune hepatitis after hematopoietic cell transplantation. Aguado-Domínguez E, Sousa JM, Pérez-Simón JA, Aguilera I. *Dig Liver Dis*. 2018 Apr;50(4):418-419.

FI: 3,287 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. Barzaghi F, Amaya Hernández LC, Neven B, Ricci S, Kucuk ZY, Blesing JJ, Nademi Z, Slatter MA, Ulloa ER, Shcherbina A, Roppelt A, Worth A, Silva J, Aiuti A, Murguía-Favela L, Speckmann C, Carneiro-Sampaio M, Fernandes JF, Baris S, Ozen A, Karakoc-Aydiner E, Kiykim A, Schulz A, Steinmann S, Notarangelo LD, Gambineri E, Lionetti P, Shearer WT, Forbes LR, Martínez C, Moshous D, Blanche S, Fisher A, Ruemmele FM, Tissandier C, Ouachee-Chardin M, Rieux-Laucat F, Cavazzana M, Qasim W, Lucarelli B, Albert MH, Kobayashi I, Alonso L, Díaz De Heredia C, Kanegane H, Lawitschka A, Seo JJ, González-Vicent M, Díaz MA, Goyal RK, Sauer MG, Yesilipek A, Kim M, Yilmaz-Demirdag Y, Bhatia M, Khlevner J, Richmond Padilla EJ, Martino S, Montin D, Neth O, Molinos-Quintana A, Valverde-Fernández J, Broides A, Pinsk V, Ballauf A, Haerynck F, Bordon V, Dhooge C, García-Lloret ML, Bredius RG, Kałwak K, Haddad E, Seidel MG, Duckers G, Pai SY, Dvorak CC, Ehl S, Locatelli F, Goldman F, Gennery AR, Cowan MJ, Roncarolo MG, Bacchetta R, Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) and the Inborn Errors Working Party (IEWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):1036-1049.e5.

FI: 13,258 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

RIPK1 is a critical modulator of both tonic and TLR-responsive inflammatory and cell death pathways in human macrophage differentiation. Buchrieser J, Oliva-Martín MJ, Moore MD, Long JCD, Cowley SA, Pérez-Simón JA, James W, Venero JL. *Cell Death Dis*. 2018 Sep 24;9(10):973.

FI: 5,638 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

MLL-rearranged acute myeloid leukemia: Influence of the genetic partner in allo-HSCT response and prognostic factor of MLL 3' region mRNA expression. Burillo-Sanz S, Morales-Camacho RM, Caballero-Velázquez T, Carrillo E, Sánchez J, Pérez-López O, Pérez de Soto I, González Campos J, Prats-Martín C, Bernal R, Vargas MT. *Eur J Haematol*. 2018 May;100(5):436-443.

FI: 2,595 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Reliability of the portable coagulometer qLabs to accurately measure the activated thromboplastin time and international normalized ratio: a prospective study in critically ill patients. Casado-Méndez M, Arellano-Orden V, Muñoz-Gómez M, Rodríguez-Martorell FJ, Cayuela A, Pastor de Las Heras Á, Díaz Martín A, Pérez Torres I, Leal-Noval SR. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018 Nov;29(7):644-650.

FI: 1,119 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Real life experience with frontline azacitidine in a large series of older adults with acute myeloid leukemia stratified by MRC/LRF score: results from the expanded international E-ALMA series (E-ALMA+). Falantes J, Pleyer L, Thépot S, Almeida AM, Maurillo L, Martínez-Robles V, Stauder R, Itzykson R, Pinto R, Venditti A, Bargay J, Burgstaller S, Martínez MP, Seegers V, Cortesão E, Foncillas MÁ, Gardin C, Montesinos P, Musto P, Fenaux P, Greil R, Sanz MA, Ramos F, European ALMA + Investigators. *Leuk Lymphoma*. 2018 May;59(5):1113-1120.

FI: 2,644 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Evaluation of Parameters Related to the Probability of Leukemic Progression in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome. Falantes JF, Márquez-Malaver FJ, Calderón-Cabrera C, Pedrote B, Martino ML, González J, Espigado I, Pérez-Simón JA. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Jul;18(7):469-474.e1.

FI: 2,308 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Noninvasive prenatal diagnosis by cell-free DNA screening for fetomaternal HPA-1a platelet incompatibility. Ferro M, Mácher HC, Fornés G, Martín-Sánchez J, Jiménez-Arriscado P, Molinero P, Pérez-Simón JA, Guerrero JM, Rubio A. *Transfusion*. 2018 Oct;58(10):2272-2279.

FI: 3,423 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Genotoxicity of tetrahydrofolic acid to hematopoietic stem and progenitor cells. García-Calderón CB, Bejarano-García JA, Tinoco-Gago I, Castro MJ, Moreno-Gordillo P, Piruat JJ, Caballero-Velázquez T, Pérez-Simón JA, Rosado IV. *Cell Death Differ*. 2018 Nov;25(11):1967-1979.

FI: 8,000 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Selection of Tumor-Specific Cytotoxic T Lymphocytes in Acute Myeloid Leukemia Patients Through the Identification of T-Cells Capable to Establish Stable Interactions With the Leukemic Cells: "Doublet Technology". García-Guerrero E, Sánchez-Abarca LI, Domingo E, Ramos TL, Bejarano-García JA, González-Campos JA, Caballero-Velázquez T, Pérez-Simón JA. *Front Immunol.* 2018 Sep 3;9:1971.

FI: 5,511 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Frequency and clinical impact of CDKN2A/ARF/CDKN2B gene deletions as assessed by in-depth genetic analyses in adult T cell acute lymphoblastic leukemia. Genesà E, Lazarenkov A, Morgades M, Berbis G, Ruíz-Xivillé N, Gómez-Marzo P, Ribera J, Juncà J, González-Pérez A, Mercadal S, Guardia R, Artola MT, Moreno MJ, Martínez-López J, Zamora L, Barba P, Gil C, Tormo M, Cladera A, Novo A, Pratcorona M, Nomdedeu J, González-Campos J, Almeida M, Cervera J, Montesinos P, Batlle M, Vives S, Esteve J, Feliu E, Solé F, Orfao A, Ribera JM. *J Hematol Oncol.* 2018 Jul 24;11(1):96.

FI: 7,333 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Bone marrow erythrocyte and neutrophil phagocytosis and cannibalism by neuroendocrine carcinoma. González-Molina W, Ávila-Polo R, Morales-Camacho RM, Vargas MT, Bernal R, Prats-Martín C. *Br J Haematol.* 2018 Nov;183(4):537.

FI: 5,128 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Administration of taurolidine-citrate lock solution for prevention of central venous catheter infection in adult neutropenic haematological patients: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial (TAURCAT). Gudiol C, Nicolae S, Royo-Cebrecos C, Aguilar-Guisado M, Montero I, Martín-Gandul C, Perayre M, Berbel D, Encuentra M, Arnan M, Cisneros-Herreros JM, Carratalà J. *Trials.* 2018 May 2;19(1):264.

FI: 2,067 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Reduced-intensity conditioning haematopoietic stem cell transplantation in genetic diseases: Experience of the Spanish Working Group for Bone Marrow Transplantation in Children. López-Granados L, Torrent M, Sastre A, González-Vicent M, Díaz de Heredia C, Argilés B, Pascual A, Pérez-Hurtado JM, Sisinni L, Díaz MÁ, Elorza I, Dasí MA, Badell I. *An Pediatr (Barc).* 2018 Apr;88(4):196-203.

FI: 1,318 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

IMiDs mobilize acute myeloid leukemia blasts to peripheral blood through downregulation of CXCR4 but fail to potentiate AraC/Idarubicin activity in preclinical models of non del5q/5q-AML. López-Millán B, Díaz de la Guardia R, Roca-Ho H, Anguita E, Islam ABMMK, Romero-Moya D, Prieto C, Gutiérrez-Agüera F, Bejarano-García JA, Pérez-Simón JA, Costales P, Rovira M, Marín P, Menéndez S, Iglesias M, Fuster JL, Urbano-Ispizua A, Anjos-Afonso F, Bueno C, Menéndez P. *Oncoimmunology.* 2018 Jul 26;7(9):e1477460.

FI: 5,503 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

De novo recipient-specific Glutathione S-transferase T1 antibody development after HLA-identical hematopoietic cell transplantation. Martínez-Bravo MJ, Sánchez B, Acevedo MJ, Pérez-Simón JA, Núñez-Roldán A, Aguilera I. *Transpl Immunol.* 2018 Feb;46:36-41.

FI: 1,655 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

A phase I-II study of plerixafor in combination with fludarabine, idarubicin, cytarabine, and G-CSF (PLERIFLAG regimen) for the treatment of patients with the first early-relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Martínez-Cuadrón D, Boluda B, Martínez P, Bergua J, Rodríguez-Veiga R, Esteve J, Vives S, Serrano J, Vidriales B, Salamero O, Cerdón L, Sempere A, Jiménez-Ubieto A, Prieto-Delgado J, Díaz-Beyá M, Garrido A, Benavente C, Pérez-Simón JA, Moscardó F, Sanz MA, Montesinos P, CETLAM and PETHEMA groups. *Ann Hematol.* 2018 May;97(5):763-772.

FI: 2,845 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Long-term outcome of older patients with newly diagnosed de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA plus anthracycline-based therapy. Martínez-Cuadrón D, Montesinos P, Vellenga E, Bernal T, Salamero O, Holowiecka A, Brunet S, Gil C, Benavente C, Ribera JM, Pérez-Encinas M, De la Serna J, Esteve J, Rubio V, González-Campos J, Escoda L, Amutio ME, Annan M, Arias J, Negri S, Lowenberg B, Sanz MA. *Leukemia.* 2018 Jan;32(1):21-29.

FI: 10,023 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Basophil-lineage commitment in acute promyelocytic leukemia predicts for severe bleeding after starting therapy. Matarraz S, Leoz P, Fernández C, Colado E, Chillón MC, Vidriales MB, González M, Rivera D, Osuna CS, Caballero-Velázquez T, Van Der Velden V, Jongen-Lavrencic M, Gutiérrez O, Bermejo AY, Alonso LG, García MB, De Ramón Sánchez C, García-Donas G, Mateo AG, Recio I, Sánchez-Real J, Mayado A, Gutiérrez ML, Bárcena P, Barrena S, López A, Van Dongen J, Orfao A. *Mod Pathol.* 2018 Aug;31(8):1318-1331.

FI: 6,655 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Pérez-Simón JA. *Int J Mol Sci.* 2018 Sep 8;19(9). pii: E2663.

FI: 3,687 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Differential prognostic impact of GELTAMO-IPI in cell of origin subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma as defined by the Hans algorithm. Montalbán C, Díaz-López A, Martín A, Baile M, Sánchez JM, Sancho JM, García O, Novelli S, Monter-Rovira A, Salar A, Bastos M, Gutiérrez A, Bento L, Córdoba R, Arquero T, González de Villambrosia S, Barranco G, De Oña R, López Guillermo A, Rodríguez Salazar MJ, Domínguez JF, Fernández R, Queizan JA, Rodríguez J, Abraira V, García JF, GELTAMO-IPI Project Investigators. *Br J Haematol.* 2018 Aug;182(4):534-541.

FI: 5,128 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Eosinophil phagocytosis in advanced systemic mastocytosis with eosinophilia. Morales-Camacho RM, Villanueva-Herraiz S, Prats-Martín C, Borrero JJ, Bernal R, Vargas MT. *Br J Haematol.* 2018 Jun;181(5):578.

FI: 5,128 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Frequency and prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities to the Philadelphia chromosome in young and older adults with acute lymphoblastic leukemia. Motlló C, Ribera JM, Morgades M, Granada I, Montesinos P, Mercadal S, González-Campos J, Moreno MJ, Barba P, Cervera M, Barrios M, Novo A, Bernal T, Hernández-Rivas JM, Abella E, Amigo ML, Tormo M, Martino R, Lavilla E, Bergua J, Serrano A, García-Belmonte D, Guàrdia R, Grau J, Feliu E, PETHEMA Group, Spanish Society of Hematology. *Leuk Lymphoma.* 2018 Jan;59(1):146-154.

FI: 2,644 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

KIT D816V- chronic myelomonocytic leukemia progressing to KIT D816V+ associated to mast cell leukemia responding to allogeneic hematopoietic cell transplantation. Prats-Martín C, Jiménez-Guerrero P, Morales-Camacho RM, Caballero-Velázquez T, Vargas MT, Pérez O, Montero I, Falantes J, Buriello-Sanz S, Carrillo E, Borrero JJ, Bernal R, Pérez-Simón JA. *Ann Hematol.* 2018 Mar;97(3):533-535.

FI: 2,845 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Mesenchymal Stromal Cell Irradiation Interferes with the Adipogenic/Osteogenic Differentiation Balance and Improves Their Hematopoietic-Supporting Ability. Preciado S, Muntión S, Rico A, Pérez-Romasanta LA, Ramos TL, Ortega R, Borrajo J, Corchete LA, Rodríguez C, Díez-Campelo M, Sánchez-Abarca LI, Del Cañizo MC, Sánchez-Guijo F. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Mar;24(3):443-451.

FI: 4,484 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Comparison of intensive, pediatric-inspired therapy with non-intensive therapy in older adults aged 55-65 years with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. Ribera JM, García O, Gil C, Mercadal S, García-Cadenas I, Montesinos P, Barba P, Vives S, González-Campos J, Tormo M, Esteve J, López A, Moreno MJ, Ribera J, Alonso N, Bermúdez A, Amigo ML, Genescà E, García D, Vall-Llovera F, Bergua JM, Guàrdia R, Monteserín MC, Bernal T, Calbacho M, Martínez MP, Feliu E, PETHEMA Group. *Leuk Res.* 2018 May;68:79-84.

FI: 2,319 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Efficacy and safety of native versus pegylated Escherichia coli asparaginase for treatment of adults with high-risk, Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia.

Ribera JM, Morgades M, Montesinos P, Martino R, Barba P, Soria B, Bermúdez A, Moreno MJ, González-Campos J, Vives S, Gil C, Abella E, Guàrdia R, Martínez-Carballeira D, Martínez-Sánchez P, Amigo ML, Mercadal S, Serrano A, López-Martínez A, Vall-Llovera F, Sánchez-Sánchez MJ, Peñarubia MJ, Calbacho M, Méndez JA, Bergua J, Cladera A, Tormo M, García-Belmonte D, Feliu E, Ciudad J, Orfao A, PETHEMA Group, Spanish Society of Hematology. *Leuk Lymphoma.* 2018 Jul;59(7):1634-1643.

FI: 2,644 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Severe granulocytic dysplasia with vacuolar rosettes in a myelodysplastic syndrome with low-copy KMT2A gain. Rodríguez-Arbol E, Morales-Camacho RM, Prats-Martín C, Vargas MT, Montero MI, Bernal R. *Br J Haematol.* 2018 Feb;180(3):320.

FI: 5,128 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Therapeutic implications of NK cell regulation of allogeneic CD8 T cell-mediated immune responses stimulated through the direct pathway of antigen presentation in transplantation.

Rodríguez-Barbosa JJ, Ferreras MC, Buhler L, Jones ND, Schneider P, Pérez-Simón JA, Del Río ML. *MAbs.* 2018 Oct;10(7):1030-1044.

FI: 5,165 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Formaldehyde-assisted Isolation of Regulatory Elements to Measure Chromatin Accessibility in Mammalian Cells. Rodríguez-Gil A, Riedlinger T, Ritter O, Saul WV, Schmitz ML. *J Vis Exp.* 2018 Apr 2;(134).

FI: 1,184 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Early myeloma-related death in elderly patients: development of a clinical prognostic score and evaluation of response sustainability role. Rodríguez-Otero P, Mateos MV, Martínez-López J, Martín-Calvo N, Hernández MT, Ocio EM, Rosiñol L, Martínez R, Teruel AI, Gutiérrez NC, Bargay J, Bengoechea E, González Y, de Oteya JP, Gironella M, Encinas C, Martín J, Cabrera C, Palomera L, de Arriba F, Cedena MT, Paiva B, Puig N, Oriol A, Bladé J, Lahuerta JJ, San Miguel JF. *Leukemia.* 2018 Nov;32(11):2427-2434.

FI: 10,023 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Internuclear bridging outside of primary myelodysplasia and congenital dyserythropoietic anemia. Rojas-Martínez JA, Morales-Camacho RM. *Blood.* 2018 Jul 12;132(2):236.

FI: 15,132 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Prospective randomized trial of 5 days azacitidine versus supportive care in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion and transfusion-dependent anemia. Sánchez-García J, Falantes J, Medina Pérez A, Hernández-Mohedo F, Hermosín L, Torres-Sabariago A, Bailén A, Hernández-Sánchez JM, Solé Rodríguez M, Casaño FJ, Calderón C, Labrador M, Vahí M, Serrano J, Lumbreras E, Hernández-Rivas JM, Grupo Andaluz SMD. *Leuk Lymphoma.* 2018 May;59(5):1095-1104.

FI: 2,644 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PD-1 genotype of the donor is associated with acute graft-versus-host disease after HLA-identical sibling donor stem cell transplantation. Santos N, Rodríguez-Romanos R, de la Cámara R, Brunet S, Nieto JB, Buño I, Martínez C, Jiménez-Velasco A, Vallejo C, González M, Solano C, Ferrá C, Sampol A, Pérez-Simón JA, López-Jiménez J, Díez JL, Gallardo D, GvHD/Immunotherapy Working Party of the Spanish Group of Hematopoietic Transplant (GETH). *Ann Hematol.* 2018 Nov;97(11):2217-2224.

FI: 2,845 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• REJUVENECIMIENTO DE LA HEMATOPOYESIS Y LA FUNCIÓN NEURONAL EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL MEDIANTE EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Financiador: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

Importe: 72.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 24

- **PRE-CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY OF TWO POTENTS IMMUNOMODULATORS VITAMIN D AND CANNABINOIDS IN THE PROPHYLAXIS OF CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN MOUSE MODELS. TRATAMIENTOS**

Financiador: ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER
 Importe: 85.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 24

- **TREGENERATION - REPAIR OF TISSUE AND ORGAN DAMAGE IN REFRACTORY CHRONIC GRAFT VERSUS HOST DISEASE AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION BY THE INFUSION OF PURIFIED ALLOGENEIC DONOR REGULATORY T LYMPHOCYTES.**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA
 Importe: 290.077,00 €
 Duración del proyecto (meses): 21

- **TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES
 Importe: 146.125,00 €
 Duración del proyecto (meses): 60

- **PFIS 2016 MEDRANO DOMÍNGUEZ, MAYTE FI16/00412**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 82.400,00 €
 Duración del proyecto (meses): 48

- **ENSAYO PRECLÍNICO PARA EVALUAR LA EFICACIA DE DOS POTENTES IMMUNOMODULADORES VITAMINA D Y CANNABINOIDES EN LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA EN MODELOS MURINOS**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 60.438,47 €
 Duración del proyecto (meses): 48

- **EL FORMALDEHIDO COMO AGENTE CAUSANTE DE MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS EN ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS HEMATOLÓGICAS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 116.765,00 €
 Duración del proyecto (meses): 48

- **ESTUDIO DEL LIPOMA EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA: EFECTO DE CANNABINOIDES Y VITAMINA D EN EL METABOLISMO LIPÍDICO DE LAS CÉLULAS HEMAPOYÉTICAS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 142.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **MEDICINA PERSONALIZADA EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA: IDENTIFICACIÓN DE PERFILES**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 82.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **RED DE TERAPIA CELULAR (TERCEL) - RD16/0011/0035**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 4.339,50 €
 Duración del proyecto (meses): 60

PATENTES

- **DERIVADOS DEL INDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, CSIC
 Fecha Solicitud: 26/10/2018 – 27/11/2018
 Número de Registro: US16/097,149 - EP17788869.0



Señalización y muerte celular en cáncer



GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Investigador responsable

Miguel Ángel Japón Rodríguez

Facultativo Especialista de Área de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Co-investigadora responsable

Carmen Sáez Torres

Doctora en Medicina. Investigadora Estabilizada Nicolás Monardes adscrita a la UGC de Anatomía Patológica.

Miembros del grupo

- **Ávila Polo, Rainiero.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Belmonte Fernández, Alejandro.** Grado en Biotecnología. Predoctoral plan propio US.
- **Flores de Mera, María de la Luz.** Dra. en Biología Molecular. Posdoctoral.
- **Gasca Bellido, Jessica.** Lda. en Farmacia. Predoctoral.
- **Jiménez Guerrero, Rocío.** Lda. en Bioquímica. Técnico.
- **Pérez Valderrama, Begoña.** Lda. en Medicina. FEA.

RESUMEN

OBJETIVOS GENERALES Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN:

1. Mecanismos de apoptosis, resistencia y sensibilización inducidos por drogas anti-mitóticas (Paclitaxel, PEITC, Epotilona B, y otras) en líneas celulares de cáncer de próstata, vejiga y mama.
2. Análisis de los mecanismos de muerte celular mediados por Obatoclax. Papel de la autofagia en la sensibilización a paclitaxel en células resistentes.
3. Efectos del tratamiento con drogas anti-mitóticas sobre las vías de señalización mediadas por la vía Wnt/ β Catenina en líneas celulares de cáncer de próstata, vejiga y mama e influencia en el mantenimiento de células madre tumorales.
4. Papel de proteínas del sistema ubiquitina-proteasoma SCF (FBW7) y SCF (betaTrCP) en el mantenimiento del checkpoint de mitosis y en la inducción de la apoptosis inducida tras tratamiento con paclitaxel y platinos. Estudios de expresión de las proteínas implicadas sobre biopsias de pacientes (cáncer de próstata, vejiga, mama, otros).
5. Análisis de nuevos inhibidores de MCL1 y PLK1 en líneas celulares resistentes a taxanos. Búsqueda de terapias combinadas que incrementen la respuesta al tratamiento.
6. Análisis mediante microarrays de expresión y estudios de validación mediante qPCR e inmunohistoquímica en biopsias de pacientes y correlaciones clínicas.

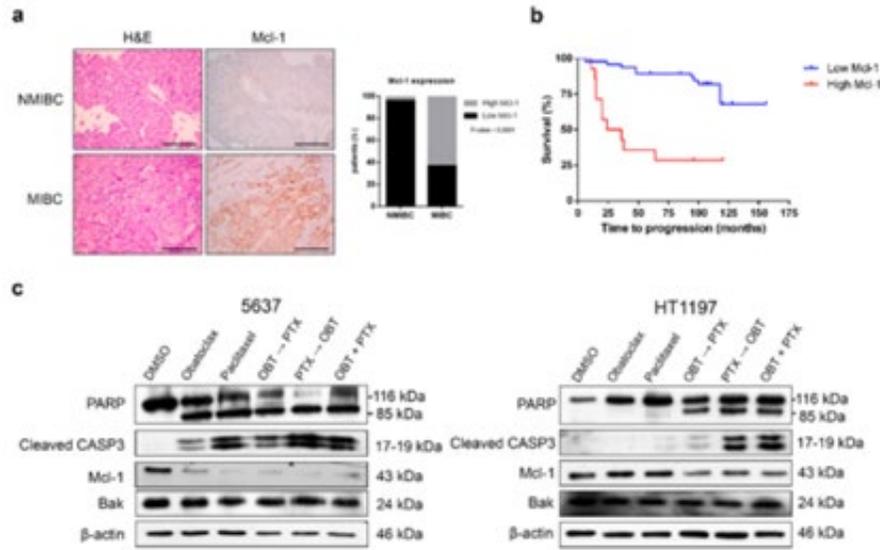


Figura. Estudio de expresión de Mcl-1 en líneas celulares de cáncer de vejiga y en pacientes con carcinomas de vejiga músculo-infiltrantes. Asociación de los niveles de Mcl-1 con el pronóstico de los pacientes y análisis de su potencial como biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento en cáncer de vejiga. Papel sensibilizador de obatoclox (inhibidor de Mcl-1) en células de cáncer de vejiga resistentes a paclitaxel. La inducción de apoptosis mediada por obatoclox se correlaciona con el bloqueo del flujo autofágico mediante el clivado de beclina-1 dependiente de caspasas, así como con la inhibición del deslizamiento mitótico.

PUBLICACIONES

Loss of Sarcomeric Scaffolding as a Common Baseline Histopathologic Lesion in Titin-Related Myopathies. Ávila-Polo R, Malfatti E, Lornage X, Cheraud C, Nelson I, Nectoux J, Böhm J, Schneider R, Hedberg-Oldfors C, Eymard B, Monges S, Lubieniecki F, Brochier G, Thao Bui M, Madelaine A, Labasse C, Beuvin M, Lacène E, Boland A, Deleuze JF, Thompson J, Richard I, Taratuto AL, Udd B, Leturcq F, Bonne G, Oldfors A, Laporte J, Romero NB. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018 Dec 1;77(12):1101-1114.

FI: 3,490 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Bone marrow erythrocyte and neutrophil phagocytosis and cannibalism by neuroendocrine carcinoma. González-Molina W, Ávila-Polo R, Morales-Camacho RM, Vargas MT, Bernal R, Prats-Martín C. *Br J Haematol.* 2018 Nov;183(4):537.

FI: 5,128 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Obatoclox and Paclitaxel Synergistically Induced Apoptosis and Overcome Paclitaxel Resistance in Urothelial Cancer Cells. Jiménez-Guerrero R, Gasca J, Flores ML, Pérez-Valderrama B, Tejera-Parrao C, Medina R, Tortolero M, Romero F, Japón MA, Sáez C. *Cancers (Basel).* 2018 Dec 5;10(12). pii: E490.

FI: 5,326 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Protocols for the Study of Taxanes Chemosensitivity in Prostate Cancer. Luz Flores M, Sáez C. *Methods Mol Biol.* 2018;1786:153-173.

FI: 0,000 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Systematic Screening of Ubiquitin/p62 Aggregates in Cerebellar Cortex Expands the Neuro-pathological Phenotype of the C9orf72 Expansion Mutation. Ramos-Campoy O, Ávila-Polo R, Grau-Rivera O, Antonell A, Clarimón J, Rojas-García R, Charif S, Santiago-Valera V, Hernández I, Aguilar M, Almenar C, López-Villegas D, Bajo L, Pastor P, Van der Zee J, Lladó A, Sánchez-Valle R, Gelpi E. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018 Aug 1;77(8):703-709.

FI: 3,490 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Association between dopamine and somatostatin receptor expression and pharmacological response to somatostatin analogues in acromegaly. Venegas-Moreno E, Vazquez-Borrego MC, Dios E, Gros-Herguido N, Flores-Martinez A, Rivero-Cortés E, Madrazo-Atutxa A, Japón MA, Luque RM, Castaño JP, Cano DA, Soto-Moreno A. *J Cell Mol Med.* 2018 Mar;22(3):1640-1649.

FI: 4,302 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Variably protease-sensitive prionopathy presenting within ALS/FTD spectrum. Vicente-Pascual M, Rossi M, Gámez J, Lladó A, Valls J, Grau-Rivera O, Ávila Polo R, Llorens F, Zerr I, Ferrer I, Nos C, Parchi P, Sánchez-Valle R, Gelpi E. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 Sep 21;5(10):1297-1302.

FI: 4,649 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). Cassinello J, Arranz JA, Piulats JM, Sánchez A, Pérez-Valderrama B, Mellado B, Climent MÁ, Olmos D, Carles J, Lázaro M. *Clin Transl Oncol.* 2018 Jan;20(1):57-68.

FI: 2,392 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

PROYECTOS

• **MARCADORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIMITÓTICOS EN EL CÁNCER AVANZADO DE VEJIGA: BÚSQUEDA DE NUEVOS MECANISMOS DE SENSIBILIZACIÓN**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD

Importe: 50,000 €

Duración del proyecto (meses): 18

• **PIF-III 2010 FLORES DE MERA, M^a LUZ CTS-6243**

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 42.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 18

- **MARCADORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIMITÓTICOS EN EL CÁNCER AVANZADO DE VEJIGA: BÚSQUEDA DE NUEVOS MECANISMOS DE SENSIBILACIÓN**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 99.220,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **NM 2012-2 SAEZ TORRES, CARMEN**

Financiador: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD
 Importe: 208.031,25 €
 Duración del proyecto (meses): 48

- **LOS SISTEMAS DE UBIQUITÍN LIGASAS SCFFBXW7 Y SCFBTRCP EN LAS TERAPIAS DEL CÁNCER BASADAS EN PLATINOS O ANTI-MITÓTICOS MÁS PLATINOS**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA
 Importe: 72.600,00 €
 Duración del proyecto (meses): 48

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

M. Luz Flores, Carmen Sáez. Protocols for the study of taxanes chemosensitivity in prostate cancer. **PROSTATE CANCER: METHODS AND PROTOCOLS.** Pp: 153-173. Springer; 2018. ISBN 978-1-4939-7843-4.



Investigador responsable

Enrique de Álava Casado

Investigador Principal, Laboratorio Patología Molecular de sarcomas. Director, Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen del Rocío y Área Sanitaria de Osuna.

Miembros del grupo

- **Aguado Domínguez, Elena.** Lda. en Bioquímica. Técnico.
- **Biscuola, Michele.** Dr. en Biología. Investigador.
- **Blanco Lobo, Ángela María.** Técnico Anatomía Patológica. Técnico cargo a proyecto.
- **Carmona Berraquero, Fernando.** Ldo. en Ciencias Ambientales. Investigador Biobanco.
- **Castilla Ramírez, Carolina.** Dra. en Biología. Investigadora Biobanco.
- **Delgado García, Mercedes.** Dra. en Biología. Técnico.
- **Díaz Martín, Juan.** Dr. en Biología. Investigador Posdoctoral.
- **García Domínguez, Daniel José.** Dr. en Biología. Posdoctoral CIBER.
- **Hernández Barrera, M^a José.** Técnico Sup. Anatomía Patológica. Técnico.
- **Hontecillas Prieto, Lourdes.** Dr. en Biología. Posdoctoral CIBER.
- **Jordán Pérez, M^a del Carmen.** Técnico Anatomía Patológica.
- **Monteiro Amaral, Ana Teresa.** Dra. en Biología. Posdoctoral.
- **Puerto Camacho, M^a Pilar.** Lda. en Bioquímica. Predoctoral.
- **Robles Frías, M^a José.** Dra. en Medicina. ECAI Biobanco.
- **Rodríguez Núñez, Pablo.** Ldo. en Biología. Predoctoral.

RESUMEN

Durante 2018 el grupo se ha consolidado en el IBiS. Ocupa los laboratorios 203 y 220, y ha terminado la ejecución de dos proyectos relacionados con el micro-medioambiente del sarcoma de Ewing, uno de ellos, con financiación competitiva, en colaboración con Oncomatryx, empresa española del sector de la Biotecnología. Ha continuado con la ejecución de 3 proyectos con financiación europea competitiva.

Se han renovado también tres acuerdos con sendas asociaciones de pacientes que desean apoyar nuestra investigación.



PUBLICACIONES

Identification of the cellular components involved in de novo immune hepatitis: a quantitative immunohistochemical analysis. Aguado-Domínguez E, Gómez L, Sousa JM, Gómez-Bravo MÁ, Núñez-Roldán A, Aguilera I. *J Transl Med.* 2018 Mar 13;16(1):62.

FI: 4,197 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Clinical association of anti-glutathione S-transferase T1 antibodies and de novo immune hepatitis after hematopoietic cell transplantation. Aguado-Domínguez E, Sousa JM, Pérez-Simón JA, Aguilera I. *Dig Liver Dis.* 2018 Apr;50(4):418-419.

FI: 3,287 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Rethinking de novo immune hepatitis, an old concept for liver allograft rejection: Relevance of glutathione S-transferase T1 mismatch. Aguilera I, Aguado-Domínguez E, Sousa JM, Núñez-Roldán A. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 7;24(29):3239-3249.

FI: 3,300 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Are EWSR1-NFATc2-positive sarcomas really Ewing sarcomas? Baldauf MC, Gerke JS, Orth MF, Dallmayer M, Baumhoer D, de Álava E, Hartmann W, Kirchner T, Grünewald TGP. *Mod Pathol.* 2018 Jun;31(6):997-999.

FI: 6,655 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brodowicz T, Broto JM, Buonadonna A, de Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo P, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hannu A, Hassan B, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kasper B, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Pantaleo MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schöffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, Van der Graaf W, Whelan J, Wardelmann E, Zaikova O, Blay JY, ESMO Guidelines Committee and EURACAN. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv68-iv78.

FI: 13,930 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brodowicz T, Broto JM, Buonadonna A, de Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo P, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hannu A, Hassan B, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kasper B, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Pantaleo MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schöffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, Van der Graaf W, Whelan J, Wardelmann E, Zaikova O, Blay JY, ESMO Guidelines Committee and EURACAN. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv51-iv67.

FI: 13,930 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brennan B, Brodowicz T, Broto JM, Brugières L, Buonadonna A, de Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo P, Dhooge C, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, Frezza AM, Gaspar N, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hassan B, Hecker-Nolting S, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kager L, Kasper B, Kopeckova K, Krákorová DA, Ladenstein R, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Morland B, Pantaleo MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schöffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Strauss SJ, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, van der Graaf WTA, Whelan J, Wardelmann E, Zaikova O, Blay JY, ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv79-iv95.

FI: 13,930 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Advanced sporadic renal epithelioid angiomyolipoma: case report of an extraordinary response to sirolimus linked to TSC2 mutation. Espinosa M, Roldán-Romero JM, Durán I, de Álava E, Apellaniz-Ruiz M, Cascón A, Garrigós C, Robledo M, Rodríguez-Antona C. *BMC Cancer.* 2018 May 15;18(1):561.

FI: 3,288 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

The combination of epigenetic drugs SAHA and HCI-2509 synergistically inhibits EWS-FLI1 and tumor growth in Ewing sarcoma. García-Domínguez DJ, Hontecillas-Prieto L, Rodríguez-Núñez P, Pascual-Pasto G, Vila-Ubach M, García-Mejías R, Robles MJ, Tirado OM, Mora J, Carcaboso AM, de Álava E. *Oncotarget.* 2018 Jul 31;9(59):31397-31410.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

EphA2 receptor is a key player in the metastatic onset of Ewing sarcoma. García-Monclús S, López-Alemanly R, Almacellas-Rabaiget O, Herrero-Martín D, Huertas-Martínez J, Lagares-Tena L, Alba-Pavón P, Hontecillas-Prieto L, Mora J, de Álava E, Rello-Varona S, Giangrande PH, Tirado OM. *Int J Cancer.* 2018 Sep 1;143(5):1188-1201.

FI: 7,360 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Proposal for the creation of a national strategy for precision medicine in cancer: a position statement of SEOM, SEAP, and SEFH. Garrido P, Aldaz A, Vera R, Calleja MA, de Álava E, Martín M, Matías-Guiu X, Palacios J. *Clin Transl Oncol.* 2018 Apr;20(4):443-447.

FI: 2,392 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Ewing sarcoma. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Álava E, Kovar H, Sorensen PH, Delattre O, Dirksen U. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jul 5;4(1):5.

FI: 16,071 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

The bitter side of epigenetics: variability and resistance to chemotherapy. Hajji N, García-Domínguez DJ, Hontecillas-Prieto L, O'Neill K, de Álava E, Syed N. *Epigenomics.* 2018 Jun 22.

FI: 4,979 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

[A child with chronic cough and weight loss]. Moreno Ortega M, Moreno García MDM, Pérez Borrego E, Gaboli M. *An Pediatr (Barc).* 2018 May 14. pii: S1695-4033(18)30170-X.

FI: 1,318 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

The biological age linked to oxidative stress modifies breast cancer aggressiveness. Sáez-Freire MDM, Blanco-Gómez A, Castillo-Lluya S, Gómez-Vecino A, Galvis-Jiménez JM, Martín-Seisdedos C, Isidoro-García M, Hontecillas-Prieto L, García-Cenador MB, García-Criado FJ, Patino-Alonso MC, Galindo-Villardón P, Mao JH, Prieto C, Castellanos-Martín A, Kaderali L, Pérez-Losada J. Free Radic Biol Med. 2018 May 20;120:133-146.

FI: 6,020 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN EL SARCOMA DE EWING A TRAVÉS DEL ESTUDIO DEL PROCESO METASTÁSICO**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 112.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **CULTIVOS 3D PERSONALIZADOS PARA LA SELECCIÓN DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES DE CÁNCER EN MEDICINA DE PRECISIÓN (PROYECTO 3D-ID)**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA
 Importe: 164.890,90 €
 Duración del proyecto (meses): 38

- **BIOBANCO HOSPITALARIO - ECAI 2013 HUVR ROBLES FRÍAS, M^a JOSÉ**

Financiador: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD
 Importe: 207.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 48

- **EUROSARC- EUROPEAN CLINICAL TRIALS IN RARE SARCOMAS WITHIN AN INTEGRATED TRANS-LATIONAL TRIAL NETWORK**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA
 Importe: 119.999,60 €
 Duración del proyecto (meses): 38

- **EEC - EURO EWING CONSORTIUM INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS TO IMPROVE SURVIVAL FROM EWING SARCOMA**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA
 Importe: 106.200,00 €
 Duración del proyecto (meses): 72

- **BÚSQUEDA, VALIDACIÓN Y TRASLACIÓN CLÍNICA DE NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS A PARTIR DE ESTUDIOS DE GENÓMICA Y EPIGENÓMICA INTEGRATIVA EN SARCOMA DE EWING**

Financiador: ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER
 Importe: 1.200.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 62

- **DETECCIÓN DE FUSIONES GÉNICAS PATOGNOMÓNICAS EN SARCOMAS MEDIANTE NGS Y BIOP-SIA LÍQUIDA PARA MEJORAR EL DIAGNÓSTICO, LA ESTRATIFICACIÓN Y EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 60.375,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **EVALUACIÓN DEL POTENCIAL CLÍNICO DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES EN LA MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA A FÁRMACOS Y LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN SARCOMA DE EWING**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 59.832,89 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **ESTUDIO PRECLÍNICO Y PROPUESTA DE ESTUDIO CLÍNICO DE LA COMBINACIÓN DE PEVONEDISTAT (MLN4924) CON DOXORRUBICINA, GEMCITABINA O BMN673 (INHIBIDOR DE PARP1) EN SARCOMA DE EWING**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 57.500,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN EL SARCOMA DE EWING: ESTUDIO DEL MICROMEDIOAMBIENTE**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 296.752,00 €
 Duración del proyecto (meses): 48

- **DETECCIÓN DE FUSIONES GÉNICAS PATOGNOMÓNICAS EN SARCOMAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA PARA MEJORAR EL DIAGNÓSTICO, LA ESTRATIFICACIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 34.500,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **PTA 2016 TOUS RIVERA, CRISTINA PTA2016-13243-I**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA
 Importe: 39.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 24



Investigador responsable

Sebastián Chávez de Diego

Doctor en Biología. Catedrático Departamento de Genética - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Begley, Victoria Sarah.** Lda. en Biología. FPI.
- **Delgado Román, Irene.** Grado en Biomedicina. FPU.
- **Gómez Herreros, Fernando.** Dr. en Biología. Ramón y Cajal.
- **Miguel Jiménez, M^a Dolores.** Dra. Farmacia. Técnico.
- **Muñoz Centeno, María de la Cruz.** Dra. en Biología. Profesora Titular.
- **Payán Bravo, Laura.** Lda. en Biología. FPI.
- **Peñate Salas, Xenia.** Dra. en Biología. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Rubio Contreras, Diana.** Grado en Biomedicina. Predoctoral plan propio de la US.

RESUMEN

Durante 2018 el grupo de investigación EXPRESIÓN GÉNICA ha continuado investigando diversos aspectos de la dinámica transcripcional del genoma. Los trabajos realizados se han centrado en diversas líneas de trabajo. La primera enfoca la interconexión del proceso de degradación de los ARN mensajeros con la elongación de la transcripción y el papel que en ella juega el factor Xrn1.

La doctoranda Victoria Begley defendió su tesis doctoral dedicada íntegramente a este fenómeno que está en la base de la homeostasia del mRNA.

Se ha continuado trabajando, asimismo, en la contribución funcional de las prefoldinas en la regulación de la expresión del genoma, tanto en el nivel transcripcional como contrascripcional, y su vinculación a la latencia del VIH. Se han comenzado a explorar asimismo las implicaciones clínicas de la función transcripcional de la prefoldina en el contexto del cáncer de pulmón, en colaboración con el grupo adscrito de Radiobiología. Predictores biológicos y funcionales de respuesta tumoral y tejidos sanos.

En tercer lugar, se han continuado los estudios de heterogeneidad proliferativa de poblaciones clonales, enfocando la relación entre envejecimiento, regulación del ciclo celular y capacidad proliferativa. Se ha concluido un estudio que explica la generación de células poliploides en respuesta a la desregulación de los niveles de histonas.



El Dr. Fernando Gómez Herreros, contratado por el Programa Ramón y Cajal, continúa desarrollando de forma autónoma su línea de trabajo orientada a investigar los mecanismos que conectan la actividad transcripcional, el daño en el DNA y la inestabilidad genómica, así como sus conexiones con diversos fenómenos patológicos.

Los resultados obtenidos de las distintas líneas han sido ya recogidos en las publicaciones internacionales que se mencionan a continuación, o están en proceso de ser publicados. Estos resultados, además de aportar nueva y valiosa información sobre los problemas de estudio, abren nuevas líneas de investigación y presentan un interesante potencial de traslación biomédica.

PUBLICACIONES

Feedback regulation of ribosome assembly. de la Cruz J, Gómez-Herreros F, Rodríguez-Galán O, Begley V, de la Cruz Muñoz-Centeno M, Chávez S. *Curr Genet.* 2018 Apr;64(2):393-404.

FI: 3,574 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Rpb5 modulates the RNA polymerase II transition from initiation to elongation by influencing Spt5 association and backtracking. Martínez-Fernández V, Garrido-Godino AI, Mirón-García MC, Begley V, Fernández-Pévida A, de la Cruz J, Chávez S, Navarro F. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2018 Jan;1861(1):1-13.

FI: 5,179 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

High levels of histones promote whole-genome-duplications and trigger a Swe1WEE1-dependent phosphorylation of Cdc28^{CDK1}. Maya Miles D, Peñate X, Sanmartín Olmo T, Jourquin F, Muñoz Centeno MC, Mendoza M, Simón MN, Chávez S, Geli V. *Elife.* 2018 Mar 27;7. pii: e35337.

FI: 7,616 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

PROYECTOS

• ESTUDIO DE LOS MECANISMOS MOLECULARES QUE DAN LUGAR A LAS REORGANIZACIONES CROMOSÓMICAS DE ORIGEN TRANSCRIPCIONAL

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA

Importe: 145.200,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• LATENCIA DE LA INFECCIÓN POR VIH-1: MECANISMOS MOLECULARES Y ESTRATEGIAS DE TERAPIA GÉNICA MEDIANTE NANOPARTÍCULAS DIRIGIDAS

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 314.978,10 €

Duración del proyecto (meses): 60

• HOMEOSTASIA Y RECAMBIO MOLECULAR EN EL DOGMA CENTRAL

Financiador: Ministerio de Economía y Competitividad

Importe: 220.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

• RYC – FERNANDO GÓMEZ HERREROS

Financiador: Ministerio de Economía y Competitividad

Importe: 40.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 24

• EXPRESIÓN GÉNICA EN EUKARIONTES- AYUDAS A CONSOLIDACIÓN DE GRUPOS DE LA JUNTA DE ANDALUCÍA

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 16.006,06 €

Duración del proyecto (meses): 32

TESIS

• THE ROLE OF RNA POLYMERASE II-DEPENDENT TRANSCRIPTION ELONGATION IN THE CROSSTALK BETWEEN MRNA SYNTHESIS AND DECAY

Doctorando: VICTORIA BEGLEY

Fecha de lectura: 06/02/2018

Director: CHÁVEZ DE DIEGO SEBASTIÁN

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

Payán-Bravo L, Peñate X, Chávez S. Functional Contributions of Prefoldin to Gene Expression. **PREFOLDINS: THE NEW CHAPERONS.** Pp: 1-10. Springer; 2018. ISBN 978-3-030-00736-2.



Terapias avanzadas y biomarcadores en oncología



RESUMEN

El cáncer es un importante problema de salud pública responsable del 25% de la mortalidad total en el mundo. Aunque el pronóstico y las tasas de supervivencia están fuertemente vinculados al diagnóstico precoz o en fases iniciales, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en fases avanzadas, limitando la posibilidad de resección curativa y empeorando el pronóstico. El área de investigación de nuestro grupo está centrada en el diagnóstico precoz de la enfermedad y en el tratamiento sistémico efectivo en base a biomarcadores moleculares. La identificación de biomarcadores en tumores sólidos se focaliza en la búsqueda de alteraciones tanto en el origen como en la progresión de la enfermedad. Específicamente, estamos analizando el perfil de expresión diferencial de genes a nivel de RNA, proteínas y miRNAs, así como polimorfismos y mutaciones a nivel de DNA. Todos estos perfiles se asociarán con el subtipo histológico de las diferentes neoplasias y sus estadios clínicos con el objetivo de implementar una medicina de precisión. A su vez, también analizamos los mecanismos de activación de diferentes marcadores moleculares para validar su valor potencial no sólo para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, sino como posibles dianas terapéuticas y como marcadores predictivos de respuesta. Cabe destacar que nuestro grupo se enfoca igualmente en el establecimiento de nuevos modelos pre-clínicos (p.ej. modelos PDX o cultivos primarios) para evaluar en tumores sólidos las nuevas hipótesis terapéuticas, bien como el validar el valor pronóstico y predictivo de determinados biomarcadores. Explorar, conocer y modular el microambiente tumoral en toda su plenitud es igualmente uno de los objetivos de nuestro grupo. Actualmente las líneas de investigación se centran en sarcomas, cáncer de pulmón y cáncer de mama.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Investigador responsable

Javier Martín Broto

Doctor en Biomedicina. Investigador Responsable Emergente

Miembros del grupo

- **Benavent Viñuelas, Marta.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Benedetti Pedroza, Johana.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Bernabè Caro, Reyes.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Boyero Corral, Laura.** Dra. en Biología. Posdoctoral.
- **Garrigós Vacas, Carmen.** Dra. en Farmacia. Posdoctoral.
- **Hindi Muñiz, Nadia.** Lda. en Medicina. FEA.
- **López Álvarez, María.** Lda. en Medicina. Predoctoral.
- **Meléndez Cadenas, Ricardo José.** Técnico Superior de laboratorio de Diagnóstico Clínico. Técnico.
- **Molina Pinelo, Sonia.** Dra. en Biología. Nicolás Monardes.
- **Pecero López, M^a Luisa.** Lda. en Biología. Técnico.
- **Pineda Bermúdez, Antonia.** Técnico Superior de Anatomía Patológica y Citología. Técnico.
- **Salinas Villegas, Ana.** Técnico Superior de laboratorio de Diagnóstico Clínico. Técnico.
- **Salvador Bofill, Javier.** Dr. en Medicina. Director de la UGC de Oncología Médica, Radioterápica y Radiofísica.
- **Sánchez Bustos, Paloma.** Técnico Superior de laboratorio de Diagnóstico Clínico. Técnico.
- **Sánchez Pérez, Tanía.** Dra. en Biología. Posdoctoral.
- **Silva Moura, David da.** Dr. en Biología. Investigador.
- **Tarón Roca, Miguel.** Dr. en Biología. Investigador.
- **Valladares Ayerbes, Manuel J.** Dr. en Medicina. FEA.



PUBLICACIONES

Nilotinib as Coadjuvant Treatment with Doxorubicin in Patients with Sarcomas: A Phase I Trial of the Spanish Group for Research on Sarcoma. Alemany R, Moura DS, Redondo A, Martínez-Trufero J, Calabuig S, Saus C, Obrador-Hevia A, Ramos R, Villar VH, Valverde C, Vaz MA, Medina J, Felipe-Abrio I, Hindi N, Tarón M, Martín-Broto J. *Clin Cancer Res.* 2018 Nov 1;24(21):5239-5249.

FI: 10,199 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Management of hyperbilirubinaemia in pancreatic cancer patients. Álvarez R, Carrato A, Adeva J, Alés I, Prados S, Valladares M, Macarulla T, Muñoz A, Hidalgo M. *Eur J Cancer.* 2018 May;94:26-36.

FI: 7,191 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Efficacy of fulvestrant in the treatment of postmenopausal women with endocrine-resistant advanced breast cancer in routine clinical practice. Blancas I, Fontanillas M, Conde V, Lao J, Martínez E, Sotelo MJ, Jaén A, Bayo JL, Carabantes F, Illarramendi JJ, Gordon MM, Cruz J, García-Palomo A, Mendiola C, Pérez-Ruiz E, Bofill JS, Baena-Cañada JM, Jáñez NM, Esquerdo G, Ruiz-Borrego M. *Clin Transl Oncol.* 2018 Jul;20(7):862-869.

FI: 2,392 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brodowicz T, Broto JM, Buonadonna A, de Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo P, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hannu A, Hassan B, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kasper B, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Pantaleo MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schöffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, Van der Graaf W, Whelan J, Wardelmann E, Zaikova O, Blay JY, ESMO Guidelines Committee and EURACAN. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv68-iv78.

FI: 13,930 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brennan B, Brodowicz T, Broto JM, Brugières L, Buonadonna A, de Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo P, Dhooge C, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, Frezza AM, Gaspar N, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hassan B, Hecker-Nolting S, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kager L, Kasper B, Kopeckova K, Krákorová DA, Ladenstein R, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Morland B, Pantaleo MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schöffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Strauss SJ, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, van der Graaf WTA, Whelan J, Wardelmann E, Zaikova O, Blay JY, ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv79-iv95.

FI: 13,930 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Advanced sporadic renal epithelioid angiomyolipoma: case report of an extraordinary response to sirolimus linked to TSC2 mutation. Espinosa M, Roldán-Romero JM, Durán I, de Álava E, Apellániz-Ruiz M, Cascón A, Garrigós C, Robledo M, Rodríguez-Antona C. *BMC Cancer.* 2018 May 15;18(1):561.

FI: 3,288 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

MAP17 predicts sensitivity to platinum-based therapy, EGFR inhibitors and the proteasome inhibitor bortezomib in lung adenocarcinoma. Ferrer I, Quintanal-Villalonga Á, Molina-Pinelo S, García-Heredia JM, Pérez M, Suárez R, Ponce-Aix S, Paz-Ares L, Carnero A. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018 Aug 17;37(1):195.

FI: 6,217 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Anthracycline, Gemcitabine, and Pazopanib in Epithelioid Sarcoma: A Multi-institutional Case Series. Frezza AM, Jones RL, Lo Vullo S, Asano N, Lucibello F, Ben-Ami E, Ratan R, Teterycz P, Boye K, Brahma M, Palmerini E, Fedenko A, Vincenzi B, Brunello A, Desar IME, Benjamin RS, Blay JY, Broto JM, Casali PG, Gelderblom H, Grignani G, Gronchi A, Hall KS, Mir O, Rutkowski P, Wagner AJ, Anurova O, Collini P, Dei Tos AP, Flucke U, Hornick JL, Lobmaier I, Philippe T, Picci P, Ranchere D, Renne SL, Sbaraglia M, Thway K, Wagrodzki M, Wang WL, Yoshida A, Mariani L, Kawai A, Stacchiotti S. *JAMA Oncol.* 2018 Sep 1;4(9):e180219.

FI: 20,871 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Treatment Outcomes and Sensitivity to Hormone Therapy of Aggressive Angiomyxoma: A Multicenter, International, Retrospective Study. Fucà G, Hindi N, Ray-Coquard I, Colia V, Dei Tos AP, Martín-Broto J, Brahma M, Collini P, Lorusso D, Raspagliesi F, Pantaleo MA, Vincenzi B, Fumagalli E, Gronchi A, Casali PG, Sanfilippo R. *Oncologist.* 2018 Dec 5. pii: theoncologist.2018-0338.

FI: 5,306 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Phase II trial of ifosfamide in combination with the VEGFR inhibitor sorafenib in advanced soft tissue sarcoma: a Spanish group for research on sarcomas (GEIS) study. García Del Muro X, Maurel J, Martínez Trufero J, Lavernia J, López Pousa A, de Las Peñas R, Cubedo R, Berros JP, Casado Herráez A, de Juan A, Martín Broto J. *Invest New Drugs.* 2018 Jun;36(3):468-475.

FI: 3,502 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Prognostic factors for soft tissue sarcoma patients with lung metastases only who are receiving first-line chemotherapy: An exploratory, retrospective analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). Lindner LH, Litière S, Sleijfer S, Benson C, Italiano A, Kasper B, Messiou C, Gelderblom H, Wardelmann E, Le Cesne A, Blay JY, Marreud S, Hindi N, Desar IME, Gronchi A, van der Graaf WTA. *Int J Cancer.* 2018 Jun 15;142(12):2610-2620.

FI: 7,360 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Advancing towards Better Cooperation for Better Sarcoma Prognoses. Martín Broto J. *Oncology.* 2018;95 Suppl 1:5-10.

FI: 2,262 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Relevance of Reference Centers in Sarcoma Care and Quality Item Evaluation: Results from the Prospective Registry of the Spanish Group for Research in Sarcoma (GEIS). Martín-Broto J, Hindi N, Cruz J, Martínez-Trufero J, Valverde C, De Sande LM, Sala A, Bellido L, De Juan A, Rubió-Casadevall J, Díaz-Beveridge R, Cubedo R, Tendero O, Salinas D, Gracia I, Ramos R, Baguè S, Gutiérrez A, Durán-Moreno J, López-Pousa A. *Oncologist.* 2018 Nov 8. pii: theoncologist.2018-0121.

FI: 5,306 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Phase II Study of Gemcitabine Plus Sirolimus in Previously Treated Patients with Advanced Soft-Tissue Sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) Study. Martín-Liberal J, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Martín-Broto J, Cubedo R, Lavernia J, Redondo A, López-Martín JA, Mulet-Margalef N, Sanjuan X, Tirado OM, García-Del-Muro X. *Target Oncol.* 2018 Feb;13(1):81-87.

FI: 3,907 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Molecular biology of castration resistant prostate cancer. Medina-López RA, Tarón M, Osman-García I, Durán I. *Arch Esp Urol.* 2018 Sep;71(8):639-650.

FI: 0,465 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Gene expression analyses determine two different subpopulations in KIT-negative GIST-like (KNGL) patients. Moura DS, Ramos R, Fernández-Serra A, Serrano T, Cruz J, Álvarez-Alegret R, Ortiz-Durán R, Vicioso L, Gómez-Dorronsoro ML, García Del Muro X, Martínez-Trufero J, Rubio-Casadevall J, Sevilla I, Laínez N, Gutiérrez A, Serrano C, López-Álvarez M, Hindi N, Tarón M, López-Guerrero JA, Martín-Broto J. *Oncotarget.* 2018 Apr 3;9(25):17576-17588.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Neuroendocrine Tumor Heterogeneity Adds Uncertainty to the World Health Organization 2010 Classification: Real-World Data from the Spanish Tumor Registry (R-GETNE). Núñez-Valdivinos B, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Capdevila J, Castaño-Pascual Á, Benavent M, Pi Barrio JJ, Teule A, Alonso V, Custodio A, Marazuela M, Segura Á, Beguiristain A, Llanos M, Martínez Del Prado MP, Díaz-Perez JA, Castellano D, Sevilla I, López C, Alonso T, García-Carbonero R. *Oncologist.* 2018 Apr;23(4):422-432.

FI: 5,306 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

High-risk soft tissue sarcomas treated with perioperative chemotherapy: Improving prognostic classification in a randomised clinical trial. Pasquali S, Colombo C, Pizzamiglio S, Verderio P, Callegaro D, Stacchiotti S, Martín Broto J, López-Pousa A, Ferrari S, Poveda A, De Paoli A, Quagliuolo V, Jurado JC, Comandone A, Grignani G, De Sanctis R, Palassini E, Llomboart-Bosch A, Dei Tos AP, Casali PG, Picci P, Gronchi A. *Eur J Cancer.* 2018 Apr;93:28-36.

FI: 7,191 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, Perros P, Srirajskanthan R, Warner RRP, Kulke MH, Anthony LB, Kunz PL, Hörsch D, Weickert MO, Lapuerta P, Jiang W, Kassler-Taub K, Wason S, Fleming R, Fleming D, García-Carbonero R. *Endocr Relat Cancer.* 2018 Mar;25(3):309-322.

FI: 5,331 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Exploratory pooled analysis evaluating the effect of sequence of biological therapies on overall survival in patients with RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma. Peeters M, Forget F, Karthaus M, Valladares-Ayerbes M, Zaniboni A, Demonty G, Guan X, Rivera F. *ESMO open*;2018 Ene 1;3(2):e000297.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Histology-dependent prognostic role of pERK and p53 protein levels in early-stage non-small cell lung cancer. Quintanal-Villalonga Á, Mediano M, Ferrer I, Meléndez R, Carranza-Carranza A, Suárez R, Carnero A, Molina-Pinelo S, Paz-Ares L. *Oncotarget.* 2018 Apr 13;9(28):19945-19960.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

The FGFR4-388arg Variant Promotes Lung Cancer Progression by e Cadherin Induction. Quintanal-Villalonga Á, Ojedá-Márquez L, Marrugal Á, Yagüe P, Ponce-Aix S, Salinas A, Carnero A, Ferrer I, Molina-Pinelo S, Paz-Ares L. *Sci Rep.* 2018 Feb 5;8(1):2394.

FI: 4,122 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Options for treating different soft tissue sarcoma subtypes. Ray-Coquard I, Serre D, Reichardt P, Martín-Broto J, Bauer S. *Future Oncol.* 2018 May;14(10s):25-49.

FI: 2,369 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Activity of Pazopanib and Trabectedin in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. Stacchiotti S, Mir O, Le Cesne A, Vincenzi B, Fedenko A, Maki RG, Somaiah N, Patel S, Brahmi M, Blay JY, Boye K, Sundby Hall K, Gelderblom H, Hindi N, Martín-Broto J, Kosela H, Rutkowski P, Italiano A, Duffaud F, Kobayashi E, Casali PG, Provenzano S, Kawai A. *Oncologist.* 2018 Jan;23(1):62-70.

FI: 5,306 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Exploratory analyses assessing the impact of early tumour shrinkage and depth of response on survival outcomes in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving treatment in three randomised panitumumab trials. Taieb J, Rivera F, Siena S, Karthaus M, Valladares-Ayerbes M, Gallego J, Geissler M, Koukakis R, Demonty G, Peeters M. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018 Feb;144(2):321-335.

FI: 3,282 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Prognostic role for the derived neutrophil-to-lymphocyte ratio in early breast cancer: a GEICAM/9906 substudy. Templeton AJ, Rodríguez-Lescure Á, Ruíz A, Alba E, Calvo L, Ruíz-Borrego M, Santaballa A, Rodríguez CA, Crespo C, Ramos M, Gracia-Marco JM, Lluch A, Álvarez I, Casas MI, Sánchez-Aragó M, Caballero R, Carrasco E, Amir E, Martín M, Ocaña A, GEICAM 9906 Study Investigators. *Clin Transl Oncol.* 2018 Dec;20(12):1548-1556.

FI: 2,392 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Successful Second-Line Metronomic Temozolomide in Metastatic Paraganglioma: Case Reports and Review of the Literature. Tena I, Gupta G, Tajahuerce M, Benavent M, Cifrián M, Falcón A, Fonfria M, Del Olmo M, Reboll R, Conde A, Moreno F, Balaguer J, Cañete A, Palasí R, Bello P, Marco A, Ponce JL, Merino JF, Lombart A, Sanchez A, Pacak K. *Clin Med Insights Oncol.* 2018 Apr 9;12:1179554918763367.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Theory and practice of the management of advanced dedifferentiated liposarcoma. The practice

- **Case 2.** Martín-Broto J. Cancer Chemotherapy Reviews. January-March 2018;13(1):11-15.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Report from the 4th European Bone Sarcoma Networking meeting: focus on osteosarcoma.

Strauss SJ, Anninga J, Baglio R, Baumhoer D, Behjati S, Bielack S, Boye K, Broto JM, Cleton-Jansen AM, Degasperi A, Evans A, Fagioli F, Fiocco M, Gaspar N, Heymann D, Hindi N, Lancia C, Myklebost O, Nathrath M, Redini F, Scotlandi K, Tirtei E, Vanden Eynden M, Whelan J. Clinical Sarcoma Research. 2018;8:17.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Centros de referencia en sarcomas. Perspectiva histórica y racional de su existencia. Martín-Broto J. Revisiones en Cancer. 2018;32(1).

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee J, Broto JM, Buonadonna A, de Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo P, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hannu A, Hassan B, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kasper B, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Pantaleo MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schöffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, Van der Graaf W, Whelan J, Wardelmann E, Zaikova O, Blay JY, ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv51-iv67.

FI: 13,930 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

PROYECTOS

- **SUB-ESTUDIO TRASLACIONAL DEL ESTUDIO GEIS 38: ESTUDIO OBSERVACIONAL, RETROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO PARA IDENTIFICAR LOS PERFILES DE PACIENTES QUE MÁS SE BENEFICIAN DEL TRATAMIENTO CON TRABECTEDINA EN SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES CON SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS, LOCALMENTE AVANZADOS O METASTÁTICOS, QUE HAN PROGRESADO A UN TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA**

Financiador: GEIS - GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN SARCOMAS

Importe: 50.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 18

- **SUB-ESTUDIO TRASLACIONAL DEL ESTUDIO GEIS 26 A7: CLASSIFICATION OF RHABDOMYOSARCOMAS, CLASSICAL MARKERS, POTENTIAL MARKERS AND THEIR CORRELATION WITH PATIENT PROGNOSIS**

Financiador: GEIS - GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN SARCOMAS

Importe: 8.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **SUB-ESTUDIO TRASLACIONAL DEL ESTUDIO GEIS 37 (TRASTS): PHASE I-II PROSPECTIVE TRIAL, MULTICENTER, OPEN LABEL, EXPLORING THE COMBINATION OF TRABECTEDIN PLUS RADIOTHERAPY IN SOFT TISSUE SARCOMA PATIENTS**

Financiador: GEIS - GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN SARCOMAS

Importe: 45.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **SUB-ESTUDIO TRASLACIONAL DEL ESTUDIO GEIS 26 A2-1: SEARCHING RELEVANT TARGETABLE MOLECULES IN DESMOID TUMORS**

Financiador: GEIS - GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN SARCOMAS

Importe: 8.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **GEIS 26 ET A8: IMMUNOMODULATION FACTORS IN EPITHELIOID SARCOMA AND ALVEOLAR SOFT PART SARCOMA**

Financiador: GEIS - GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN SARCOMAS

Importe: 8.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **ROLE OF IMMUNE MODULATION AND ITS RELEVANCE AS THERAPEUTIC TARGET IN STS. GEIS-52 PI TRASLACIONAL STUDY ENSAYO FASE I-II DE SUNITINIB Y NIVOLUMAB TRAS TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS Y ÓSEOS AVANZADOS**

Financiador: GEIS - GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN SARCOMAS

Importe: 15.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **EUROSARC- EUROPEAN CLINICAL TRIALS IN RARE SARCOMAS WITHIN AN INTEGRATED TRANSNATIONAL TRIAL NETWORK**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 56.787,53 €

Duración del proyecto (meses): 38

- **NM 2016 MOLINA PINELO, SONIA**

Financiador: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Importe: 188.973,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **ESTUDIO EXPLORATORIO DE FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES RELACIONADOS CON GENOTIPO EN GIST**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 81.569,64 €

Duración del proyecto (meses): 36



- **EVALUACIÓN DE POLIMORFISMOS EN GENES RELACIONADOS CON EL METABOLISMO Y EL MECANISMO DE ACCIÓN DEL CABAZITAXEL EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO: DETERMINACIÓN DE SU INCIDENCIA, CAPACIDAD PREDICTIVA DE RESPUESTA Y VALIDACIÓN FUNCIONAL IN VITRO**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD
 Importe: 38.402,30 €
 Duración del proyecto (meses): 46

- **EXPLORACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES RELACIONADOS CON GENOTIPO E INMUNOMODULACIÓN EN GIST LOCALIZADOS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III pi17/0033
 Importe: 62.315,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **THE ROLE OF GENOMIC IMPRINTING IN TUMORIGENESIS AND PROGRESSION OF LUNG CANCER**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 135.520,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **EXPLORING VASCULATURE-RELATED TARGETS IN ANGIOSARCOMA: AN OPEN ROAD TO NEW CLINICAL TRIALS**

Financiador: GEIS - GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN SARCOMAS
 Importe: 25.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 24

- **ESTUDIO DE REGISTRO DE TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES EN ESPAÑA Y BÚSQUEDA DE FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA A DENOSUMAB**

Financiador: GEIS - GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN SARCOMAS
 Importe: 25.000,00€
 Duración del proyecto (meses): 24

- **ESTUDIO DE LA COMUNICACIÓN INTERCELULAR MEDIADA POR MICRORNAS EN CÁNCER DE PULMÓN**

Financiador: Fundación mutua madrileña
 Importe: 48.405,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

PATENTES

- **PEGFR Y FGFR1 Y/O FGFR4 PARA USO EN LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA DE LOS PACIENTES A UN TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN Y MÉTODO Y KIT BASADOS EN DICHO USO**

Titular: FUNDACIÓN H120, SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, CSIC
 Fecha Solicitud: 13/07/2018
 Número de Registro: PCT/ES2018/070502

- **N-CADHERINA Y FGFR1 Y/O FGFR4 PARA USO EN LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA DE LOS PACIENTES A UN TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN Y MÉTODO Y KIT BASADOS EN DICHO USO**

Titular: FUNDACIÓN H120, SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, CSIC
 Fecha Solicitud: 13/07/2018
 Número de Registro: PCT/ES2018/070501



Investigador responsable

Jesús de la Cruz Díaz

Doctor en Biología. Catedrático Departamento de Genética - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Contreras Bernal, Laura.** Graduada en Biología. FPU.
- **Contreras Fernández, Julia M.** Lda. en Biología. FPI.
- **Fernández Fernández, José.** Graduado en Biología. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Martín Villanueva, Sara.** Lda. Biotecnología. FPI.
- **Rodríguez Galán, Olga.** Dra. en Biología. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Velasco Ramírez, Carmen.** Dra. en Biología. Profesora Titular.
- **Villalobo Polo, Eduardo.** Dr. en Biología. Profesor Titular.

RESUMEN

La labor científica que el grupo de investigación ha desarrollado durante el año 2018 ha seguido centrándose en el estudio de los procesos relacionados con la biogénesis de los ribosomas en eucariotas modelos, tales como la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y sus conexiones con otros procesos celulares. Se ha continuado trabajando en la identificación y caracterización de nuevas proteínas que juegan un papel decisivo en dicho proceso. En particular, hemos continuado trabajando en el esclarecimiento de la función precisa que las helicasas de RNA realizan en este proceso y en el estudio del papel que las proteínas ribosómicas cumplen durante la formación de las subunidades ribosómicas. También hemos estudiado la interrelación que proteínas ribosómicas vecinas, como uL13 y eL14, o eL8, eL15 y eL36 tienen durante las reacciones de ensamblaje ribosómico y la función coordinada de las proteínas del pico ribosómico eS10, eS12 y eS31. Otras aproximaciones experimentales de nuestro grupo han consistido en el estudio de mutaciones puntuales de proteínas ribosómicas ligadas a ribosomopatías humanas, así como el estudio del impacto molecular de fármacos sobre la síntesis de ribosomas, la traducción y la expresión génica en células humanas de hepatocarcinoma.

Los resultados obtenidos han sido ya recogidos en las publicaciones internacionales que se mencionan a continuación, o están en proceso de ser publicados. Estos resultados, además de aportar nueva y valiosa información sobre los problemas de estudio, abren nuevas líneas de investigación y presentan un interesante potencial de traslación biomédica que está siendo explorado en colaboración con otros grupos de nuestro Instituto.



PUBLICACIONES

Feedback regulation of ribosome assembly. de la Cruz J, Gómez-Herreros F, Rodríguez-Galán O, Begley V, de la Cruz Muñoz-Centeno M, Chávez S. *Curr Genet.* 2018 Apr;64(2):393-404.

FI: 3,574 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Ribosomal protein L14 contributes to the early assembly of 60S ribosomal subunits in *Saccharomyces cerevisiae*. Espinar-Marchena F, Rodríguez-Galán O, Fernández-Fernández J, Linnemann J, de la Cruz J. *Nucleic Acids Res.* 2018 May 18;46(9):4715-4732.

FI: 11,561 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Rpb5 modulates the RNA polymerase II transition from initiation to elongation by influencing Spt5 association and backtracking. Martínez-Fernández V, Garrido-Godino AI, Mirón-García MC, Begley V, Fernández-Pévida A, de la Cruz J, Chávez S, Navarro F. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2018 Jan;1861(1):1-13.

FI: 5,179 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Molecular characterization of autophagic and apoptotic signaling induced by sorafenib in liver cancer cells. Rodríguez-Hernández MA, González R, de la Rosa AJ, Gallego P, Ordóñez R, Navarro-Villarán E, Contreras L, Rodríguez-Arribas M, González-Gallego J, Álamo-Martínez JM, Marín-Gómez LM, Del Campo JA, Quiles JL, Fuentes JM, de la Cruz J, Mauriz JL, Padillo FJ, Muntané J. *J Cell Physiol.* 2018 Jan;234(1):692-708.

FI: 3,923 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **ENSAMBLAJE DE SUBUNIDADES RIBOSÓMICAS EUCARIÓTICAS: ANÁLISIS DE FACTORES DE ENSAMBLAJE Y DE PROTEÍNAS RIBOSÓMICAS**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA

Importe: 217.800,00 €

Duración del proyecto (meses): 36



Biología de los procesos hematológicos (BIOHEM)



Coordinador del grupo

Ildefonso Espigado Tocino

Jefe de Sección de Hematología Clínica; Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesor Asociado Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Carrillo Cruz, Estrella.** Lda. en Medicina. Facultativa Especialista de Área.
- **Cruz Vicente, Fátima de la.** Lda. en Medicina. Facultativa Especialista de Área.

RESUMEN

La actividad investigadora desarrollada ha sido dirigida a obtener conocimientos que pudieran dar respuesta a preguntas de investigación generadas por problemas clínicos asistenciales en el área de las infecciones en pacientes hematológicos, del trasplante de progenitores hematopoyéticos y del diagnóstico y tratamiento de determinadas enfermedades hematológicas malignas.

Concretamente se han desarrollado tres líneas de innovación:

- a) Abordajes innovadores del síndrome de neutropenia febril persistente en pacientes hematológicos.
- b) Estudio de la infección por citomegalovirus postrasplante hematopoyético y su relación con la recuperación inmune celular.
- c) Estudio del impacto de la antibioterapia en la microbiota intestinal y en los resultados del alotrasplante hematopoyético.

PUBLICACIONES

MLL-rearranged acute myeloid leukemia: Influence of the genetic partner in allo-HSCT response and prognostic factor of MLL 3' region mRNA expression. Burillo-Sanz S, Morales-Camacho RM, Caballero-Velázquez T, Carrillo E, Sánchez J, Pérez-López O, Pérez de Soto I, González Campos J, Prats-Martín C, Bernal R, Vargas MT. Eur J Haematol. 2018 May;100(5):436-443.

FI: 2,595 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Evaluation of Parameters Related to the Probability of Leukemic Progression in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome. Falantes JF, Márquez-Malaver FJ, Calderón-Cabrera C, Pedrote B, Martino ML, González J, Espigado I, Pérez-Simón JA. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jul;18(7):469-474.e1.

FI: 2,308 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

A novel predictive approach for GVHD after allogeneic SCT based on clinical variables and cytokine gene polymorphisms. Martínez-Laperche C, Buces E, Aguilera-Morillo MC, Picornell A, González-Rivera M, Lillo R, Santos N, Martín-Antonio B, Guillem V, Nieto JB, González M, de la Cámara R, Brunet S, Jiménez-Velasco A, Espigado I, Vallejo C, Sampol A, Bellón JM, Serrano D, Kwon M, Gayoso J, Balsalobre P, Urbano-Izpisua Á, Solano C, Gallardo D, Díez-Martín JL, Romo J, Buño I, GVHD/Immunotherapy Committee of the Spanish Group for Hematopoietic Transplantation. Blood Adv. 2018 Jul 24;2(14):1719-1737.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Pérez-Simón JA. Int J Mol Sci. 2018 Sep 8;19(9). pii: E2663.

FI: 3,687 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

A new prognostic model identifies patients aged 80 years and older with diffuse large B-cell lymphoma who may benefit from curative treatment: A multicenter, retrospective analysis by the Spanish GELTAMO group. Pardo E, Díez Baeza E, Salas Q, García T, Sancho JM, Monzón E, Moraleda JM, Córdoba R, de la Cruz F, Queizán JA, Rodríguez MJ, Navarro B, Hernández JA, Díez R, Vahi M, Viguria MC, Canales M, Peñarrubia MJ, González-López TJ, Montes-Moreno S, González-Barca E, Caballero D, Martín A, GELTAMO Spanish Collaborative Group. Am J Hematol. 2018 Jul;93(7):867-873.

FI: 5,303 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

KIT D816V- chronic myelomonocytic leukemia progressing to KIT D816V+ associated to mast cell leukemia responding to allogeneic hematopoietic cell transplantation. Prats-Martín C, Jiménez-Guerrero P, Morales-Camacho RM, Caballero-Velázquez T, Vargas MT, Pérez O, Montero I, Falantes J, Burillo-Sanz S, Carrillo E, Borrero JJ, Bernal R, Pérez-Simón JA. Ann Hematol. 2018 Mar;97(3):533-535.

FI: 2,845 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN RECEPTORES DE ALOTRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO: IMPACTO EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EN RESULTADOS CLÍNICOS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 127.500,00 €

Duración del proyecto (meses): 36



Cirugía avanzada en urología. Terapias en patología urológica



Coordinador del grupo

Rafael A. Medina López

Director Unidad Clínica Urología-Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Argüelles Salido, Enrique.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Conde Sánchez, José Manuel.** Dr. en Medicina. Jefe de Sección.
- **Congregado Ruiz, Carmen Belén.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Lozano Blasco, José María.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Osmán García, Ignacio.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Pérez Valdivia, Miguel Ángel.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Salgueira Lazo, Mercedes.** Dra. en Medicina. Jefa de Servicio de Nefrología - HUVM.

RESUMEN

El Grupo de Investigación Adscrito al IBiS de "CIRUGÍA AVANZADA EN UROLOGÍA. TERAPIAS EN PATOLOGÍA UROLÓGICA" tiene como objetivo generar conocimiento en este campo de la medicina, potenciando la investigación clínica en el ámbito de la Urología.

Durante el último año hemos puesto en marcha una línea de investigación en nuevas tecnologías en base a nuestra calidad de Centro de Referencia para la cirugía del cáncer renal con afectación vascular. Hemos iniciado el desarrollo de modelos de impresión 3D para la planificación quirúrgica en estos pacientes, subsidiarios cirugía de alta complejidad.

Por otro lado, hemos iniciado un proyecto de investigación que tiene como objetivo relacionar parámetros de bioimpedancia con la viabilidad de los injertos renales para ser trasplantados, en aras de complementar a las variable clínicas y patológicas que empleamos de forma convencional

Mantenemos las dos líneas de investigación ya definidas desde el inicio del grupo:

1. Comparación de técnicas mínimamente invasivas en el tratamiento del cáncer de próstata, fundamentalmente la cirugía robótica y la braquiterapia intersticial. Mantenemos estrecha colaboración con la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria (AETSA).

2. Investigación en el campo de las diferentes energías para el tratamiento de la litiasis urinaria, así como el cálculo pretratamiento de la misma para conseguir resultados óptimos. Actualmente disponemos de un arsenal terapéutico variado para el tratamiento de la litiasis urinaria. La elección del tipo de tratamiento ideal para una determinada litiasis es un factor crucial para el éxito del mismo, minimizando el número de intervenciones y las posibles complicaciones. La litotricia extracorpórea por ondas de choque se ha constituido como el gold standard en la fragmentación de la litiasis urinaria tanto a nivel renal como uretral.

Intentamos determinar los kV/cm³ y la dosis de energía que será necesario suministrar para lograr una conminación, previamente determinada, en litiasis de oxalato cálcico monohidrato, mixtas de oxalato cálcico monohidrato y dihidrato, carbonato de apatita y ácido úrico, empleando una frecuencia de onda fija, así como comprobar que esa energía produce el mismo efecto en cada grupo de la misma composición litiásica, independientemente del nivel de intensidad empleado en la sesión de LEOC (kV).

PUBLICACIONES

Does the Kidney Donor Profile Index (KDPI) predict graft and patient survival in a Spanish population? Calvillo-Arbizu J, Pérez-Valdivia MA, Gentil-Govantes MA, Castro-de-la-Nuez P, Mazuecos-Blanca A, Rodríguez-Benot A, Gracia-Guindo MC, Borrego-Utiel F, Cabello-Díaz M, Bedoya-Pérez R, Alonso-Gil M, Salgueira-Lazo M, Roa-Romero LM. *Nefrología*. 2018 Nov - Dec;38(6):587-595.

FI: 1,167 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Resistant Cytomegalovirus Infection After Renal Transplantation: Literature Review. Cintra-Cabrera M, Suárez-Benjumea A, Bernal-Blanco G, González-Roncero FM, Toapanta-Gaibor NG, Suárez-Poblet M, Pérez-Valdivia MÁ, Fernández-Cuenca F, Gentil-Govantes MÁ, Rocha-Castilla JL. *Transplant Proc*. 2018 Mar;50(2):575-577.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Therapeutic compliance in patients with renal lithiasis and biochemical risk factors. Corchuelo-Maíllo C, Cienfuegos-Belmonte I, Argüelles-Salido E, Campoy-Martínez P, Medina-López RA. *Arch Esp Urol*. 2018 Nov;71(9):765-771.

FI: 0,465 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

'Real-life' experience with direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus in end-stage renal disease. García-Agudo R, Aoufi-Rabih S, Salgueira-Lazo M, González-Corvillo C, Fabrizi F. *The Int J Artif Organs*. 2018 Jul;41(7):363-370.

FI: 1,133 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Obatoclox and Paclitaxel Synergistically Induce Apoptosis and Overcome Paclitaxel Resistance in Urothelial Cancer Cells. Jiménez-Guerrero R, Gasca J, Flores ML, Pérez-Valderrama B, Tejera-Parrado C, Medina R, Tortolero M, Romero F, Japón MA, Sáez C. *Cancers (Basel)*. 2018 Dec 5;10(12). pii: E490.

FI: 5,326 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

National recommendations document on the follow-up of patients with renal cell carcinoma. Juárez Á, Álvarez-Ossorio JL, Carballido J, Larena R, Medina R, Moreno J, Sánchez E, Vázquez F, Cózar JM. *Actas Urol Esp*. 2018 Feb 2. pii: S0210-4806(17)30240-1.

FI: 1,260 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Learning curve for the management of tyrosine kinase inhibitors as the first line of treatment for patients with metastatic renal cancer. Lendínez-Cano G, Osman García I, Congregado Ruiz CB, Conde Sánchez JM, Medina López RA. *Actas Urol Esp*. 2018 Mar 7. pii: S0210-4806(18)30026-3.

FI: 1,260 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Molecular biology of castration resistant prostate cancer. Medina-López RA, Tarón M, Osman-García I, Duran I. *Arch Esp Urol*. 2018 Sep;71(8):639-650.

FI: 0,465 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Variability in the multicentre National Registry in Active Surveillance; a questionnaire for urologists. Rubio-Briones J, Borque-Fernando A, Esteban-Escañó LM, Martínez-Breijo S, Medina-López R, Hernández V, en representación del Grupo Colaborativo PIEM-AEU Vigilancia Activa 2014 001 NCT02865330. *Actas Urol Esp*. 2018 Sep;42(7):442-449.

FI: 1,260 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Local Variation in Inclusion on Kidney Transplant Waiting Lists: Analysis in the Reference Area of a Kidney Transplant Center. Toapanta Gaibor NG, Bernal Blanco G, Cintra Cabrera M, Suárez Benjumea A, Pérez Valdivia MA, Suñer Poblet M, González Roncero FM, Rocha Castilla JL, Gentil Govantes MA. *Transplant Proc*. 2018 Mar;50(2):550-552.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Survival and Evolution of Renal Function in Kidney Transplant Recipients From Type II Asystolic Donations: A Single-center Experience. Toapanta Gaibor NG, González-Roncero FM, Cintra Cabrera M, Suñer Poblet M, Bernal Blanco G, Suárez Benjumea A, Pérez-Valdivia MA, Egea-Guerrero JJ, Rocha Castilla JL, Gentil Govantes MA. *Transplant Proc*. 2018 Mar;50(2):565-568.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Reasons for Noninclusion on the Kidney Transplant Waiting List: Analysis in a Set of Hemodialysis Centers. Toapanta-Gaibor NG, Suñer-Poblet M, Cintra-Cabrera M, Pérez-Valdivia MÁ, Suárez-Benjumea A, González-Roncero FM, Bernal-Blanco G, Rocha-Castilla JL, Gentil-Govantes MÁ. *Transplant Proc*. 2018 Mar;50(2):553-554.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer in renal transplant recipients. Rivero-Belchón I, Osmán-García I, Congregado-Ruiz CB, Cabrera-Roldán P, Jiménez-Torres MJ, Baeza-Trujillo M, Lendínez-Cano G, Conde-Sánchez JM, Argüelles-Salido E, Ortiz-Gordilo MJ, Medina-López RA. *Brachytherapy*. 2018 Sep - Oct;17(5):808-815.

FI: 2,227 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **DISEÑO, DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE BIOIMPEDANCIA PARA LA EVALUACIÓN OBJETIVA DE LA VIABILIDAD Y ESTADO FISIOPATOLÓGICO DEL RIÑÓN DURANTE EL TRASPLANTE RENAL - PROYECTO VÍA-RENAL**

Financiador: FUNDACIÓN MUTUA MADRILEÑA

Importe: 119.962,50 €

Duración del proyecto (meses): 36



RESUMEN

LAS LÍNEAS DE TRABAJO DEL GRUPO:

- Desarrollo de Modelos radiobiológicos. Probabilidad de control tumoral y de daño a tejidos sanos.
- Variables moleculares predictivos de respuesta al tratamiento con radiaciones y toxicidad de los tejidos sanos.
- Nuevas tecnologías y su impacto en la práctica clínica.
- Optimización de tratamientos: alteraciones en fraccionamientos y nuevas terapias modificadoras de la respuesta a radiación.
- Control tumoral, resultados clínicos y calidad de vida de los pacientes en relación a los tratamientos.
- Asociación de polimorfismos de nucleótido simple de los genes TGFB1 y HSPB1 y el riesgo de mortalidad y toxicidad en pacientes con cáncer de pulmón tratados con radio(quimio)terapia.



Coordinadora del grupo

Mª José Ortiz Gordillo

FEA de Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Borrego Reina, Manuel.** FP2. Técnico de Radioterapia. Técnico.
- **Cabrera Roldán, Patricia.** Dra. en Medicina. FEA
- **Delgado León, Blas.** Ldo. en Medicina. FEA
- **Enguix Riego, Mª del Valle.** Dra. en Biología Molecular y Biomedicina. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Fernández Fernández, Mª del Carmen.** Dra. en Medicina. FEA.
- **López Guerra, José Luis.** Dr. en Medicina. FEA/Intensificación.
- **Muñoz Carmona, David Miguel.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Pérez Luque, Sonia.** Técnico Superior de Radioterapia. Técnico.

PUBLICACIONES

Analysis of predictors of pain response in patients with bone metastasis undergoing palliative radiotherapy: Does age matter? Cacicedo J, Gómez-Iturriaga A, Navarro A, Morillo V, Willisch P, López-Guerra JL, Illescas A, Casquero F, Del Hoyo O, Ciervide R, Martínez-Indart L, Bilbao P, Rades D. J Med Imaging Radiat Oncol. 2018 May 23.

FI: 1,478 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Neoadjuvant treatment followed by surgery versus definitive chemoradiation in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: A multi-institutional study by the oncologic group for the study of lung cancer (Spanish Radiation Oncology Society). Couñago F, Rodríguez de Dios N, Montemuiño S, Jové-Teixidó J, Martín M, Calvo-Crespo P, López-Mata M, Samper-Ots MP, López-Guerra JL, García-Cañibano T, Díaz-Díaz V, de Ingunza-Barón L, Murcia-Mejía M, Alcántara P, Corona J, Puertas MM, Chust M, Couselo ML, Del Cerro E, Moradiellos J, Amor S, Varela A, Thuissard IJ, Sanz-Rosa D, Taboada B. Lung Cancer. 2018 Apr;118:119-127.

FI: 4,486 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Outcome and toxicity of intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost in patients with pharyngo-laryngeal cancer. Fondevilla Soler A, López-Guerra JL, García Fernández A, Samaniego Conde MA, Belmonte González MJ, Praena-Fernández JM, Rivín del Campo E, Alcaraz M, Azinovic I. Clin Transl Oncol. 2018 Nov 30.

FI: 2,392 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Discrepancies between biomarkers of primary breast cancer and subsequent brain metastases: an international multicenter study. Kaidar-Person O, Meattini I, Jain P, Bult P, Simone N, Kindts I, Steffens R, Weltens C, Navarria P, Belkacemi Y, López-Guerra J, Livi L, Baumert BG, Vieites B, Limón D, Kurman N, Ko K, Yu JB, Chiang V, Poortmans P, Zagar T. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jan;167(2):479-483.

FI: 3,605 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Functional promoter rs189037 variant of ATM is associated with decrease in lung diffusing capacity after irradiation for non-small-cell lung cancer. López Guerra JL, Song YP, Nguyen QN, Gómez DR, Liao Z, Xu T. *Chronic Dis Transl Med.* 2018 Mar 16;4(1):59-66.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

High dose rate brachytherapy for prostate cancer: A prospective toxicity evaluation of a one day schedule including two 13.5 Gy fractions. Nagore G, López Guerra JL, Krumina E, Lagos M, Ovalles B, Miró A, Beltran L, Gómez E, Praena-Fernández JM, Del Campo ER, Azinovic I, Gómez-Iturriaga A. *Radiother Oncol.* 2018 May;127(2):219-224.

FI: 4,942 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. Pachón Ibáñez J, Pereira Cunill JL, Osorio Gómez GF, Irlés Rocamora JA, Serrano Aguayo P, Quintana Ángel B, Fuentes Pradera J, Chaves Conde M, Ortiz Gordillo MJ, García Luna PP. *Nutr Hosp.* 2018 Feb 27;35(2):428-433.

FI: 0,845 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Joint segmentation of bones and muscles using an intensity and histogram-based energy minimization approach. Pérez-Carrasco JA, Acha B, Suárez-Mejías C, López-Guerra JL, Serrano C. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018 Mar;156:85-95.

FI: 2,674 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

MAP17 (PDZK11P1) and pH2AX are potential predictive biomarkers for rectal cancer treatment efficacy. Rivero M, Peinado-Serrano J, Muñoz-Galván S, Espinosa-Sánchez A, Suárez-Martínez E, Felipe-Abrio B, Fernández-Fernández MC, Ortiz MJ, Carnero A. *Oncotarget.* 2018 Aug 31;9(68):32958-32971.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Treatment Design and Rationale for a Randomized Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for SCLC: PREMER Trial on Behalf of the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer/Spanish Radiation Oncology Group-Radiation Oncology Clinical Research Group. Rodríguez de Dios N, Couñago F, López JL, Calvo P, Murcia M, Rico M, Vallejo C, Luna J, Trueba I, Cigarral C, Farre N, Manero RM, Durán X, Samper P. *Clin Lung Cancer.* 2018 Sep;19(5):e693-e697.

FI: 4,204 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Long-term outcomes after radiosurgery for glomus jugulare tumors. Sallabanda K, Barrientos H, Isernia Romero DA, Vargas C, Gutiérrez Díaz JA, Peraza C, Rivín Del Campo E, Praena-Fernández JM, López-Guerra JL. *Tumori.* 2018 Aug;104(4):300-306.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• EFICACIA DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO DE BAJO RIESGO: UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD

Importe: 58.520,30 €

Duración del proyecto (meses): 74

• RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA CORPORAL (SBRT/SABR) GUIADA POR RESONANCIA MAGNÉTICA COMO TRATAMIENTO PRIMARIO ALTERNATIVO A LA CIRUGÍA EN PACIENTES CON CARCINOMA MAMA

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 41.509,66 €

Duración del proyecto (meses): 36

• S32 - SISTEMA DE SOPORTE AL TRATAMIENTO SISTÉMICO Y DE DOSIFICACIÓN RADIOTERÁPEUTICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 62.315,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• ONCOAID: SISTEMA DE AYUDA A LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO BASADO EN UN MODELO DE LEARNING HEALTH SYSTEM

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 59.728,79 €

Duración del proyecto (meses): 36



RESUMEN

Las líneas de investigación principales de nuestro grupo, son las siguientes:

- Neuropéptidos y sus Receptores.
- Substancia P, Receptores NK-1 y Antagonistas de los Receptores NK-1.
- Tratamiento del Cáncer.
- Pediatría.

PUBLICACIONES

Percutaneous Pulmonary Melody Valve Implantation Through the Transhepatic Route in an 8-Year-old Patient. Coserría-Sánchez F, Iglesias-López Á, Villa Gil-Ortega M, Moruno-Tirado A, García-Angleu F, Zunzunegui-Martínez JL. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2018 Oct;71(10):861-862.

FI: 5,166 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Glioma And Neurokinin-1 Receptor Antagonists: A New Therapeutic Approach. Muñoz M, Cóvenas R. Anticancer Agents Med Chem. 2018 Apr 20.

FI: 2,556 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Coordinador del grupo

Miguel Muñoz Sáez

Doctor en Medicina y Cirugía. Facultativo Especialista de Área de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Garrido Ocaña, Ana Isabel.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Isorna Retamino, Inmaculada.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Méndez Santos, Ana.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Moruno Tirado, Antonio.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Parrilla Parrilla, Julio.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Rosso González, M^a Luisa.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Rosso González, M^a del Rosario.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Sánchez Valderrábanos, Elia.** Dra. en Medicina. FEA.



Coordinadora del grupo

Isabel Borrego Dorado

Doctora en Medicina. Directora de la Unidad de Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear - HUVR.

Miembros del grupo

- **Acevedo Báñez, Irene.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Fernández López, Rosa.** Lda. en Medicina. FEA.
- **García Solís, David.** Dr. en Medicina. Jefe de Sección.
- **Iglesias Jerez, Rocío.** Lda. en Medicina. FEA.

PUBLICACIONES

¹⁸F-FDG PET/CT «superscan» in a patient with immunoblastic lymphoma. Acevedo-Báñez I, De-Bonilla-Damiá Á, Fernández-López R. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2018 Nov 29. pii: S2253-654X(18)30055-6.

FI: 1,202 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

F-FDG PET/CT as staging of alveolar rhabdomyosarcoma. de Bonilla-Damiá A, Fernández-López R, Pachón-Garrudo VM, Márquez-Vega C, Borrego-Dorado I. Med Clin (Barc). 2018 Feb 23;150(4):e7.

FI: 1,168 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

A new stage in the diagnosis of Alzheimer's Disease. García Solís D. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2018 Nov - Dec;37(6):339-340.

FI: 1,202 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO



Coordinador del grupo

Julián Sánchez Conejo-Mir

Doctor en Medicina y Cirugía. Director de la UGC de Dermatología - HUVR. Catedrático Vinculado - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Bernabeu Wittel, José.** Dr. en Medicina. Especialista en Dermatología M.Q. y Venereología.
- **Pereyra Rodríguez, José Juan.** Dr. en Medicina. Especialista en Dermatología M.Q. y Venereología.

RESUMEN

La actividad investigadora del grupo se centra en el cáncer de piel melanoma y no melanoma, en tumores y malformaciones vasculares en niños y adultos, psoriasis y otras dermatosis inflamatorias. Actualmente, participa en 4 ensayos clínicos multicéntricos sobre hemangiomas infantiles, psoriasis en la infancia y queratosis actínicas (precáncer cutáneo no melanoma).

PUBLICACIONES

Erythematous nodule in a child. Dañino García M, Conejo-Mir J, Zulueta Dorado T, Bernabeu-Wittel J. Med Clin (Barc). 2018 Nov 20. pii: S0025-7753(18)30590-6.

FI: 1,168 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Clinical and Epidemiological Characteristics of Merkel Cell Carcinoma in a Series of 38 Patients. Dañino-García M, Domínguez-Cruz JJ, Pérez-Ruiz C, Conejo-Mir J, Pereyra-Rodríguez JJ. Actas Dermosifiliogr. 2018 Oct 28. pii: S0001-7310(18)30407-1.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Ultrasound-Guided, Minimally Invasive Resection of a Digital Glomus Tumor. Domínguez-Cruz J, Ortiz-Prieto A, Martín-Carrasco P, Conejo-Mir J. Actas Dermosifiliogr. 2018 Apr;109(3):271-273.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Empowerment in Dermatology. Domínguez-Cruz JJ, Pereyra-Rodríguez JJ, Ruiz-Villaverde R. Actas Dermosifiliogr. 2018 Mar;109(2):133-139.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Congenital tufted angioma: A multicenter retrospective study of 30 cases. Feito-Rodríguez M, Sánchez-Orta A, De Lucas R, López-Gutiérrez JC, Ruiz-Bravo E, Baselga E, Victoria AM, Hernández-Martín A, Campos-Domínguez M, Berenguer Fröhner B, Garnacho-Saucedo G, Vera Casaño A, Vicente Villa A, Bernabeu-Wittel J, Kutzner H, Requena L. Pediatr Dermatol. 2018 Nov;35(6):808-816.

FI: 1,041 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Toxic epidermal necrolysis treatment without immunosuppressive therapy in a Burn Centre: a series of 10 cases. Gacto-Sánchez P, Pereyra-Rodríguez JJ, Carbajal J, Gómez-Cía T, Conejo-Mir J. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb;32(2):e66-e68.

FI: 4,287 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Quality of Life in Patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma. Martín-Carrasco P, Morillo-Andújar M, Sendín-Martín M, Conejo-Mir J. Actas dermo-sifiliograficas;2018 Nov 30;.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO



Factors that determine the intention to use telemedicine in a healthcare organisation. Pereyra-Rodríguez JJ, Jiménez-Zarco AI, Saigí-Rubió F. J Healthc Qual Res. 2018 Nov - Dec;33(6):319-328.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria in daily clinical practice in South Spain. Ruiz-Villaverde R, Pereyra-Rodríguez JJ, Hernández-Montoya C, Galán-Gutiérrez M, Alcántara-Luna S, Lara-Jiménez MA. Dermatol Ther. 2018 Sep;31(5):e12669.

FI: 1,563 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PATENTES

- **COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF ISCHEMIC ULCERS AND STRETCH MARKS**

TITULAR: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Fecha Solicitud: 21/12/2018

Número de Registro: CN1308 / JP 2018-567607 / US 16/312,898

- **EMULSIÓN PIGMENTANTE NATURAL DE LA PIEL EN BASE A DOPAMINA**

Titular: CENTRO NACIONAL DE BIOTECNOLOGÍA - CSIC, UNIVERSIDAD DE MURCIA, SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Fecha Solicitud: 31/08/2018

Número de Registro: P201830939



Coordinador del grupo

Francisco Esteban Ortega

Doctor en Medicina y Cirugía. Director de la UGC de Otorrinolaringología - HUVR. Catedrático Vinculado - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Abrante Jiménez, Antonio.** Dr. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Castro López de Agüera, David.** Ldo. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Menoyo Bueno, Alicia.** Dra. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Rodríguez Pérez, Miguel Ángel.** Dr. en Medicina y Cirugía. FEA.

PUBLICACIONES

A CFD approach to understand nasoseptal perforations. Burgos MA, Sanmiguel-Rojas E, Rodríguez R, Esteban-Ortega F. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018 Sep;275(9):2265-2272.

FI: 1,546 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

DigBody®: A new 3D modeling tool for nasal virtual surgery. Burgos MA, Sanmiguel-Rojas E, Singh N, Esteban-Ortega F. Comput Biol Med. 2018 Jul 1;98:118-125.

FI: 2,115 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Virtual surgery for patients with nasal obstruction: Use of computational fluid dynamics (MeComLand®, Digbody® & Nose-land®) to document objective flow parameters and optimise surgical results. Burgos MA, Sevilla García MA, Sanmiguel Rojas E, Del Pino C, Fernández Vélez C, Piqueras F, Esteban Ortega F. Acta Otorrinolaringol Esp. 2018 May - Jun;69(3):125-133.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Refining the anatomic boundaries of the endoscopic endonasal transpterygoid approach: the “VELPPHA area” concept. Kaen A, Cárdenas Ruiz-Valdepeñas E, Di Somma A, Esteban F, Márquez Rivas J, Ambrosiani Fernández J. J Neurosurg. 2018 Sep 1:1-9.

FI: 4,319 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Robust nondimensional estimators to assess the nasal airflow in health and disease. Sanmiguel-Rojas E, Burgos MA, Del Pino C, Sevilla-García MA, Esteban-Ortega F. Int J Numer Method Biomed Eng. 2018 Jan;34(1).

FI: 2,338 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Nasal surgery handled by CFD tools. Sanmiguel-Rojas E, Burgos MA, Esteban-Ortega F. Int J Numer Method Biomed Eng. 2018 Oct;34(10):e3126.

FI: 2,338 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

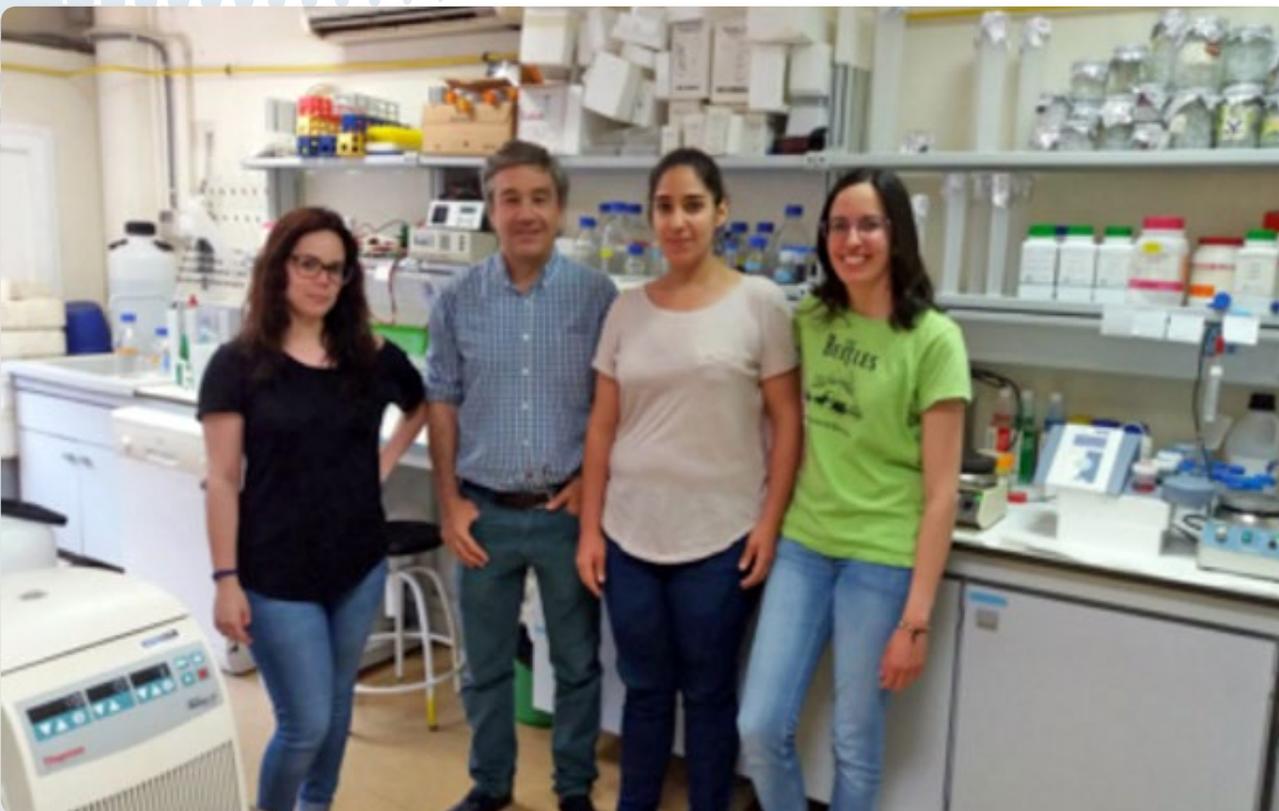
TESIS

• ANÁLISIS CRÍTICO DE LAS ATELECTASIAS TIMPÁNICAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA. NUEVA CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

Doctorando: MARÍA GONZÁLEZ MENÉNDEZ

Fecha de lectura: 09/03/2018

Director: ESTEBAN ORTEGA FRANCISCO



Coordinador del grupo

Manuel Muñiz Guinea

Profesor Titular del Departamento de Biología Celular de la Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Rodríguez Gallardo, Sofía.** Graduada en Biología. Predoctoral plan propio US.

RESUMEN

La vida eucariota depende de la organización espacio-temporal de los sistemas de membrana celulares, la cual se alcanza en gran medida gracias al transporte vesicular. El objetivo principal de nuestro grupo, es comprender, a nivel molecular, los procesos fundamentales de transporte vesicular que tienen lugar al comienzo de la ruta secretora entre el retículo endoplásmico y el complejo de Golgi.

La exportación de proteínas desde el retículo endoplásmico (RE) es un proceso esencial y evolutivamente conservado en todas las células eucarióticas. Este proceso depende del complejo proteico citosólico de cubierta COPII, el cual, forma vesículas lipídicas en los sitios de salida del RE para transportar una enorme variedad de proteínas de secreción (carga) bien ensambladas hasta el aparato de Golgi.

El hecho de que muchos cargos no puedan ser exportados mediante el mecanismo convencional de selección basado en el reconocimiento de la carga por parte de la cubierta proteica COPII sugiere que deben existir mecanismos de exportación alternativos.

Utilizando la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como organismo modelo, hemos estudiado el papel de la segregación lateral de lípidos de membrana y la oligomerización de proteínas como mecanismos clave en la exportación del RE y como estos cooperan con el mecanismo de selección convencional mediado por la cubierta COPII para organizar funcionalmente de manera dinámica la ruta secretora temprana.

Nuestros estudios han demostrado que en levadura un tipo especial de proteínas de membrana, las proteínas ancladas al glicolípido GPI o glicosilfosfatidilinositol (GPI-APs), las cuales son proteínas luminales solubles ancladas a la membrana a través del GPI, se segregan de las proteínas transmembrana de secreción durante su salida del RE, concentrándose en sitios específicos de salida del RE desde donde se incorporan en vesículas COPII diferentes.

En primer lugar, investigamos el papel de la ceramida, un lípido muy saturado y de cadena muy larga (C26), y de la oligomerización proteica en la formación de "clusters" de GPI-APs mediante la segregación lateral en la membrana del RE. Además, también estamos evaluando, mediante microscopía espectral raman, la predicción de que la ceramida es co-seleccionada con las GPI-APs en los mismos sitios de salida del RE y, por tanto, co-transportadas en las mismas vesículas COPII. La segregación de las GPI-APs de otras proteínas de secreción en el RE sugiere la interesante posibilidad de que continúen viajando de manera separada a través de diferentes cisternas de Golgi hasta la membrana plasmática. La existencia de rutas secretoras paralelas está siendo investigada usando microscopía de super-resolución de célula viva. En la otra ruta de exportación del RE, los receptores transmembrana conectan sus cargos específicos con la cubierta COPII para su empaquetamiento eficiente en las vesículas COPII.

Una cuestión esencial y todavía abierta en el campo que estamos tratando de resolver es, cómo estos receptores consiguen acceder selectivamente a los sitios de salida del RE y si este proceso depende de la interacción con la cubierta COPII y/o del reconocimiento del cargo. Nuestros estudios han puesto de manifiesto que los receptores transmembrana de cargo forman grandes hetero-oligómeros y que, sorprendentemente, estos promueven de forma colectiva el anclaje selectivo de las vesículas COPII con el compartimento cis del Golgi. En este sentido, hemos encontrado que los receptores estabilizan la cubierta COPII después de la formación de la vesícula, permitiendo que la maquinaria de anclaje vesicular reconozca a la vesícula y actúe anclándola y fusionándola con el cis-Golgi. Este hallazgo es de gran relevancia ya que indica que el destino de la vesícula viene determinado por el propio cargo que ésta transporta.

PROYECTOS

- **SELECCIÓN MOLECULAR Y ORGANIZACIÓN DE LA RUTA SECRETORA TEMPRANA**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Duración del proyecto (meses): 36



Técnicas radioterápicas especiales y guiadas por imagen



RESUMEN

El grupo, integrado por profesorado de la Universidad de Sevilla, especialistas de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y Virgen Macarena de Sevilla, se gestó hacia finales del año 2016 para su adscripción al IBI^S, como parte del grupo PAIDI CTS-233.

La actividad durante 2018 se centró en la finalización de objetivos declarados en el proyecto CTS-2482: "Integración de la imagen PET/CT en la planificación radioterápica de precisión y adaptativa", liderando la puesta a punto y calibración del equipo PET/CT del Centro Nacional de Aceleradores (CNA), para su acreditación europea EARL dentro del Programa Research4Life, lo que permite ahora el estudio inter-centro con pacientes. Fundamentado en este hito científico, se solicitó un Proyecto Estatal, recientemente concedido, para la aplicación de nanopartículas como agente teragnóstico, para dotar a una imagen de TAC convencional de información, también funcional respecto al paciente oncológico, y al mismo tiempo, propiciar un aumento local de la dosis absorbida. Para esta propuesta se inició un proyecto con experimentación animal, recientemente aceptado por la Consejería. A su vez, se ha iniciado el modelo para la etapa correspondiente al experimento in silico, basado en la simulación Monte Carlo, así como la etapa in-vitro para el estudio de citotoxicidad de la concentración de nanopartículas bajo estudio.

Avances en el desarrollo para la verificación MC en la nube, bajo el proyecto "Desarrollo de una plataforma en la nube para el cálculo de tratamientos de Radioterapia", y estudios sobre contaminación neutrónica, también se llevaron a cabo dentro del grupo, con visibilidad científica en revistas de interés.

En cuanto a las patentes generadas por miembros del grupo, se ha abierto una vía en relación a las soluciones obtenidas en relación al cálculo Monte Carlo por medio de la nube, y otras anteriores se han actualizado

Coordinador del Grupo

Antonio Leal Plaza

Doctor en Ciencias Físicas. Profesor Titular del Departamento de Fisiología Médica y Biofísica de la Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Arráns Lara, Rafael.** Dr. en Ciencias Físicas. Jefe de Sección.
- **Carrasco Herrera, M^a Auxiliadora.** Lda. en Ciencias Físicas. FEA.
- **Jiménez Ortega, Elisa Eugenia.** Lda. en Ciencias Físicas. FPU.
- **Miras del Río, Héctor.** Ldo. en Ciencias Físicas. FEA.
- **Perucha Ortega, María.** Dra. en Ciencias Físicas. FEA.
- **Terrón León, José Antonio.** Dr. en Ciencias Físicas. FEA.
- **Ureba Sánchez, Ana M^a.** Dra. en Ciencias Físicas. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Velázquez Miranda, Santiago.** Ldo. en Ciencias Físicas. FEA.

y se mantienen en explotación. En concreto, los sistemas de compresión para control de incertidumbre de lesiones en movimiento por ventilación pulmonar, están siendo utilizados en proyectos clínicos iniciados de SBRT en el Servicio de Radioterapia y Radiofísica del HUVR.

PUBLICACIONES

Monte Carlo verification of radiotherapy treatments with CloudMC. Miras H, Jiménez R, Perales Á, Terrón JA, Bertolet A, Ortiz A, Macías J. *Radiat Oncol.* 2018 Jun 27;13(1):99.

FI: 2,862 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Retinoblastoma: The importance of early diagnosis. Parrilla-Vallejo M, Perea-Pérez R, Relimpio-López I, Montero-de-Espinosa I, Rodríguez-de-la-Rúa E, Terrón-León JA, Díaz-Granda MJ, Coca-Gutiérrez L, Ponte-Zuñiga B, Espejo-Arjona F. *Arch Soc Esp Otolmol.* 2018 Sep;93(9):423-430.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Intensity-modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy versus conventional conformal techniques at high energy: Dose assessment and impact on second primary cancer in the out-of-field region. Sánchez-Nieto B, Romero-Expósito M, Terrón JA, Irazola L, Paiusco M, Cagni E, Ghetti C, Filice S, Sánchez-Doblado F. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2018 Jul-Aug;23(4):251-259.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Estimation of the risk for radiation-induced liver disease following photon- or proton-beam radiosurgery of liver metastases. Mondlane G, Ureba A, Gubanski M, Lind PA, Siegbahn A. *Radiat Oncol.* 2018 Oct 22;13(1):206.

FI: 2,862 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Estimation of Risk of Normal-tissue Toxicity Following Gastric Cancer Radiotherapy with Photon- or Scanned Proton-beams. Mondlane G, Ureba A, Gubanski M, Lind PA, Siegbahn A. *Anticancer Res.* 2018 May;38(5):2619-2625.

FI: 1,865 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Quantitative evaluation of potential irradiation geometries for carbon-ion beam grid therapy. Tsubouchi T, Henry T, Ureba A, Valdman A, Bassler N, Siegbahn A. *Med Phys.* 2018 Mar;45(3):1210-1221.

FI: 2,884 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Non-linear conversion of HX4 uptake for automatic segmentation of hypoxic volumes and dose prescription. Ureba A, Lindblom E, Dasu A, Uhrdin J, Even AJG, van Elmpst W, Lambin P, Wersäll P, Toma-Dasu I. *Acta Oncol.* 2018 Apr;57(4):485-490.

FI: 3,473 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• INTEGRACIÓN DE LA IMAGEN PET/CT EN UNA PLANIFICACIÓN RADIOTERÁPICA DE PRECISIÓN Y ADAPTATIVA

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 130.244,00 €

Duración del proyecto (meses): 62

• IMPLEMENTACIÓN CLÍNICA DE UN SISTEMA PARA EL CÁLCULO DE TRATAMIENTOS DE RADIOTERAPIA CON ALGORITMOS DE ALTA PRECISIÓN BASADO EN CLOUD COMPUTING

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 46.732,15 €

Duración del proyecto (meses): 36

• SISTEMA 4UARC DE VERIFICACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD 4D PARA EL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO EXTRACRANEAL ESTEREOTÁXICO (SBRT) ESPECÍFICO DEL PACIENTE CON LESIÓN SOMETIDA A MOVIMIENTO RESPIRATORIO

Financiador: Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo

Importe: 65.194,80 €

Duración del proyecto (meses): 12

• GRUPO DE INVESTIGACIÓN CTS-233 – FÍSICA MÉDICA

Financiador: Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo

Importe: 4.740,00 €

Duración del proyecto (meses): 12

TESIS

IMPLEMENTACIÓN PRECISA Y NORMALIZADA DE IMÁGENES MORFOFUNCIONALES EN LA PLANIFICACIÓN DE TRATAMIENTOS PARA LA RADIOTERAPIA PERSONALIZADA

Doctorando: ELISA JIMÉNEZ ORTEGA

Fecha de lectura: 28/09/2018

Director: LEAL PLAZA ANTONIO

PATENTES

• CLOUD MC

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Fecha Solicitud: 10/11/2018

Número de Registro: RPI201899904942663





PUBLICACIONES

Access to innovative medicines for metastatic melanoma worldwide: Melanoma World Society and European Association of Dermato-oncology survey in 34 countries. Kandolf Sekulovic L, Guo J, Agarwala S, Hauschild A, McArthur G, Cinat G, Wainstein A, Caglevic C, Lorigan P, Gogas H, Álvarez M, Duncombe R, Lebbe C, Peris K, Rutkowski P, Stratigos A, Forsea AM, De La Cruz Merino L, Kukushkina M, Dummer R, Hoeller C, Gorry C, Bastholt L, Herceg D, Neyns B, Vieira R, Arenberger P, Bylaite-Bucinskiene M, Babovic N, Banjin M, Putnik K, Todorovic V, Kirov K, Ocvirk J, Zhukavets A, Ymeri A, Stojkovski I, Garbe C. Eur J Cancer. 2018 Nov;104:201-209.

FI: 7,191 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. Losa F, Iglesias L, Pané M, Sanz J, Nieto B, Fusté V, de la Cruz-Merino L, Concha Á, Balañá C, Matías-Guiu X. Clin Transl Oncol. 2018 Nov;20(11):1361-1372.

FI: 2,392 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Efficacy of the combination of rituximab-bendamustine as a second-line treatment in patients with follicular lymphoma who progress after immunochemotherapy: a phase II trial of the Spanish Lymphoma Oncology Group. Rueda A, Calvo V, Casanova M, Rodríguez-Abreu D, Aguiar D, Llanos M, Álvarez R, Martínez-Banaclocha N, Alfaro J, Quero C, Blasco A, de la Cruz Merino L, Herrero J, García-Arroyo FR, Provencio M. Leuk Lymphoma. 2018 Dec 5:1-4.

FI: 2,644 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodríguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. J Clin Oncol. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472.

FI: 26,360 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. Yardley DA, Coleman R, Conte P, Cortes J, Brufsky A, Shtivelband M, Young R, Bengala C, Ali H, Eakel J, Schneeweiss A, de la Cruz-Merino L, Wilks S, O'Shaughnessy J, Glück S, Li H, Miller J, Barton D, Harbeck N, tnAcity investigators. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1763-1770.

FI: 13,930 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

PROYECTOS

- **ANÁLISIS DEL PERFIL DE RESPUESTA INMUNE EN SANGRE PERIFÉRICA INDUCIDO POR TRATAMIENTO SISTÉMICO EN EL CARCINOMA DE MAMA AVANZADO**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD

Importe: 39.100,00 €

Duración del proyecto (meses): 40

Coordinador del grupo

Luis de la Cruz Merino

Doctor en Medicina. Coordinador de Oncología Médica - Hospital Universitario Virgen Macarena. Profesor Asociado - Universidad de Sevilla.





RESUMEN

La Unidad de Ginecología y Patología Mamaria, cuenta con varias líneas de investigación que son:

- Ganglio centinela en cáncer de cérvix.
- Osteoporosis y enfermedad periodontal.
- Histerectomía robótica versus histerectomía laparoscópica convencional. Análisis de resultados.
- Cáncer de cuello en cirugía robótica. Análisis de supervivencia.
- Estudio y tratamiento de la vejiga hiperactiva.
- Estudio de sujetadores de compresión en postoperatorio de cáncer de mama.

PUBLICACIONES

Struma ovarii: 37 cases and an update of the current evidence. Arreza AG, Cejudo CG, Sauci LV, Maestre MAM. Clin Invest Ginecol Obstet. 2018 Jul;45(3):97-144.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Risk factors for high-grade endometrial carcinoma. Baquedano L, Coronado PJ, Martínez-Maestre MA, José-Gutiérrez Y, Judez D, Villalobos F, Ruiz-Conde MA. Clin Invest Ginecol Obstet. 2018 Apr;45(2):49-96.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Role of lymphadenectomy in intermediate-risk endometrial cancer: a matched-pair study. Coronado PJ, Rychlik A, Martínez-Maestre MA, Baquedano L, Fasero M, García-Arreza A, Morales S, Lubian DM, Zapardiel I. J Gynecol Oncol. 2018 Jan;29(1):e1.

FI: 3,340 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Total hysterectomy as hematocolpos treatment following bone marrow transplant. A rare complication of chronic graft-versus-host disease. Calderón AM, Chimenea A, González C, Martínez MA. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Feb;221:204-205.

FI: 1,809 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **HERRAMIENTA DE SOPORTE A LA DECISIÓN A LA VALORACIÓN INTEGRADA DEL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDOFAMILIAR**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 30.590,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

Coordinador del grupo

M^a Ángeles Martínez Maestre

Dra. en Medicina y Cirugía. Directora de la UGC de Ginecología y Patología Mamaria. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesora Asociada de Obstetricia y Ginecología - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

Flores Aznar, Elena. Lda. en Medicina. FEA.

García Arreza, Aida. Dra. en Medicina. FEA.

González Cejudo, Carmen. Dra. en Medicina. FEA.

Melero Cortés, Lidia. Dra. en Medicina. FEA.

Merchán Felipe, Inés. Lda. en Medicina. FEA.

Silván Alfaro, José Manuel. Dr. en Medicina. FEA.





PROGRAMAS Y GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

4 Programa de patología cardiovascular y respiratoria/otras patologías sistémicas



IBiS



Co-investigador responsable

David Antonio Cano González

Doctor en Ciencias Biológicas. Científico titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas - CSIC.

Miembros del grupo

- **Dios Fuentes, Elena.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Flores Martínez, Álvaro.** Ldo. en Biología. Técnico.
- **García Luna, Pedro Pablo.** Dr. en Medicina. Jefe de Sección.
- **Gros Herguido, Noelia.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Guerrero Vázquez, Raquel.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Leal Cerro, Alfonso.** Dr. en Medicina. Investigador Honorífico.
- **Madrado Atutxa, Ainara.** Lda. en Psicología. Técnico.
- **Mangas Cruz, Miguel Ángel.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Martínez Ortega, Antonio Jesús.** Ldo. en Medicina y Cirugía. FEA Endocrinología.
- **Muñoz Gómez, Cristina.** Lda. en Biotecnología. Técnico.
- **Navarro González, Elena.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Pereira Cunill, José Luis.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Soto Moreno, Alfonso Manuel.** Dr. en Medicina. Director de la UGC de Endocrinología.
- **Venegas Moreno, Eva María.** Lda. en Medicina. Jefa Sección.

RESUMEN

Desde nuestra incorporación al IBiS estamos desarrollando nuevas líneas básicas traslacionales en el área de los tumores hipofisarios, soportadas por financiación pública y privada, así como distintas líneas clínicas y básicas en el campo de la diabetes.

Durante el año 2018 hemos continuado un proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III que trata de esclarecer los mecanismos moleculares implicados en el comportamiento invasivo/agresivo de los adenomas hipofisarios. En la fase final de este proyecto hemos identificado marcadores moleculares que nos van a ayudar a mejorar el tratamiento personalizado en pacientes con acromegalia. Desde el punto de vista experimental hemos desarrollado modelos animales en los que evaluamos el efecto de los factores de hipoxia HIF y la ruta PTEN/PI3K/AKT en la formación de tumores hipofisarios usando líneas transgénicas que expresan la recombinasa Cre de forma específica en hipófisis y por tanto, nos permiten activar o inactivar exclusivamente en la hipófisis cualquier gen de interés.

En el área de páncreas y diabetes experimental hemos seguido trabajando en cómo los factores de hipoxia HIF participan en distintas funciones y patologías pancreáticas. Nuestros estudios han mostrado un papel crítico del factor de transcripción HIF2 α en el mantenimiento de la integridad celular en el páncreas adulto. Así, hemos demostrado que la superproducción de HIF2 α causa el desarrollo de características histológicas similares a las observadas en pancreatitis como pérdida de células acinares, dilatación de los conductos pancreáticos y fibrosis. Nuestros resultados también han puesto de relieve la importancia de la ruta HIF, y en





particular del factor de transcripción HIF2 α en el desarrollo de lesiones preneoplásticas en cáncer de páncreas.

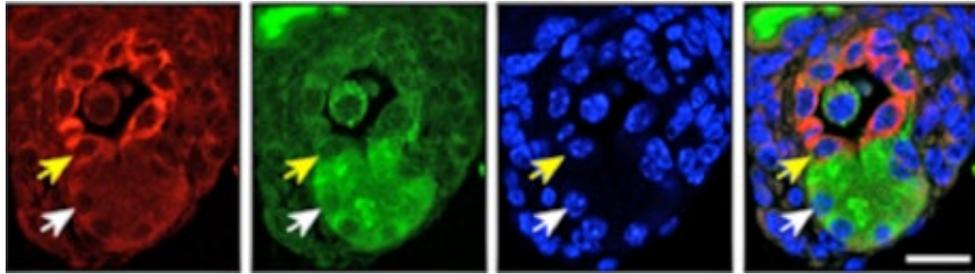


Figura. La activación de la ruta HIF en páncreas causa metaplasia acino-ductular en el páncreas (rojo, citoqueratina, verde, amilasa; azul, DAPI). Flores-Martínez et al. 2018. Sci. Reports.

PUBLICACIONES

A national survey on the efficacy and safety of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes in Spain. Beato-Víbora P, Chico-Ballesteros A, Giménez M, Guerrero-Vázquez R, Barrio-Castellanos R, Goñi-Iriarte MJ, Díaz-Soto G, Merino-Torres JF, Moreno-Fernández J, Martínez-Brocca MA, Diabetes Technology Working Group of the Spanish Diabetes Association. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Mar;137:56-63.

FI: 2,548 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Patient care in the Endocrinology and Nutrition Units of the National Health System. The RE-CALSEEN study. Botella Romero F, Elola Somoza FJ, Navarro González E, Fernández Pérez C, Bernal Sobrino JL, Lesmes IB. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 Nov 30. pii: S2530-0164(18)30240-4.

FI: 0,000 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Prevalence and predictors of depression and anxiety in adult patients with type 1 diabetes in tertiary care setting. Castellano-Guerrero AM, Guerrero R, Relimpio F, Losada F, Mangas MA, Pumar A, Martínez-Brocca MA. *Acta Diabetol.* 2018 Sep;55(9):943-953.

FI: 3,126 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Integral nutritional approach to the care of cancer patients: results from a Delphi panel. Durán-Poveda M, Jiménez-Fonseca P, Sirvent-Ochando M, García-Luna PP, Pereira-Cunill JL, Lema-Marqués B, Parejo-Arrondo MT, Belda-Iniesta C. *Clin Transl Oncol.* 2018 Sep;20(9):1202-1211.

FI: 2,392 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Stabilization of HIF-2 α impacts pancreas growth. Flores-Martínez A, García-Núñez A, Rojas A, Cano DA. *Sci Rep.* 2018 Sep 12;8(1):13713.

FI: 4,122 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

SED-SEEP Consensus document on the use of continuous glucose monitoring in Spain. Giménez M, Díaz-Soto G, Andía V, Ruíz de Adana MS, García-Cuartero B, Rigla M, Martínez-Brocca MA, en nombre del Grupo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes de la SED y de la SEEP. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 Mar;65 Suppl 1:24-28.

FI: 0,000 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

It's raining MEN: Putting order to multiple endocrine neoplasms. Navarro González E. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 May;65(5):245-246.

FI: 0,000 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. Pachón Ibáñez J, Pereira Cunill JL, Osorio Gómez GF, Irlés Roca-mora JA, Serrano Aguayo P, Quintana Ángel B, Fuentes Pradera J, Chaves Conde M, Ortiz Gordillo MJ, García Luna PP. *Nutr Hosp.* 2018 Feb 27;35(2):428-433.

FI: 0,845 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Emotional abilities and HbA1c levels in patients with type 1 diabetes. Ruiz-Aranda D, Zysberg L, García-Linares E, Castellano-Guerrero AM, Martínez-Brocca MA, Gutiérrez-Colosía MR. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 Jul;93:118-123.

FI: 4,731 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

IberoAmerican Consensus on Low and No-Calorie Sweeteners: Safety, Nutritional Aspects and Benefits in Food and Beverages. Serra-Majem L, Raposo A, Aranceta-Bartrina J, Varela-Moreiras G, Logue C, Laviada H, Socolovsky S, Pérez-Rodrigo C, Aldrete-Velasco JA, Meneses Sierra E, López-García R, Ortiz-Andrellucchi A, Gómez-Candela C, Abreu R, Alexanderson E, Álvarez-Álvarez RJ, Álvarez Falcón AL, Anadón A, Bellisle F, Beristain-Navarrete IA, Blasco Redondo R, Bochicchio T, Camolas J, Cardini FG, Carocho M, Costa MDC, Drewnowski A, Durán S, Faundes V, Fernández-Condori R, García-Luna PP, Garnica JC, González-Gross M, La Vecchia C, Leis R, López-Sobaler AM, Madero MA, Marcos A, Mariscal Ramírez LA, Martyn DM, Mistura L, Moreno Rojas R, Moreno Villares JM, Niño-Cruz JA, Oliveira MBPP, Palacios Gil-Antuñano N, Pérez-Castells L, Ribas-Barba L, Rincón Pedrero R, Riobó P, Rivera Medina J, Tinoco de Faria C, Valdés-Ramos R, Vasco E, Wac SN, Wakida G, Wanden-Berghe C, Xóchihua Díaz L, Zúñiga-Guajardo S, Pyrogianni V, Cunha Velho de Sousa S. *Nutrients.* 2018 Jun 25;10(7). pii: E818.

FI: 4,196 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Association between dopamine and somatostatin receptor expression and pharmacological response to somatostatin analogues in acromegaly. Venegas-Moreno E, Vázquez-Borrego MC, Dios E, Gros-Herguido N, Flores-Martínez A, Rivero-Cortés E, Madrazo-Atutxa A, Japón MA, Luque RM, Castaño JP, Cano DA, Soto-Moreno A. *J Cell Mol Med.* 2018 Mar;22(3):1640-1649.

FI: 4,302 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

GATA6 Controls Insulin Biosynthesis and Secretion in Adult β -Cells. Villamayor L, Rodríguez-Seguel E, Araujo R, Carrasco M, Bru-Tarí E, Mellado-Gil JM, Gauthier BR, Martinelli P, Quesada I, Soria B, Martín F, Cano DA, Rojas A. *Diabetes.* 2018 Mar;67(3):448-460.

FI: 7,273 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI





PROYECTOS

- **EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA Y NEUROFISIOLÓGICA EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Financiador: SOCIEDAD ANDALUZA DE ENDOCRINOLOGÍA, DIABETES Y NUTRICIÓN

Importe: 6.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 12

- **ADENOMAS HIPOFISARIOS DE COMPORTAMIENTO AGRESIVO. DEL MODELO ANIMAL AL PACIENTE. PAPEL DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN HIPOXIA/HIF Y PI3K/AKT EN EL PRONÓSTICO Y COMO DIANAS TERAPEUTICAS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 86.515,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **EFICIENCIA DEL TRATAMIENTO CON SISTEMAS DE INFUSIÓN CONTINA DE INSULINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 46.464,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

Mancha Doblas, I; Navarro González, E. RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL NÓDULO TIROIDEO. Pp: 1-40. Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición; 2018. ISBN 978-84-09-01995-3.





Investigador responsable

Antonio Ordóñez Fernández

Catedrático de Cirugía - Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

Co-investigador responsable

Tarik Smani Hajami

Profesor Titular del Departamento de Fisiología Médica y Biofísica - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Ávila Medina, Javier.** Dr. en Bioquímica. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Barón Esquivia, Gonzalo.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Caballero Valderrama, M^a Regla.** Dra. en Medicina. MIR.
- **Calderón Sánchez, Eva.** Dra. en Biología. Investigadora CIBER.
- **Cidoncha Lozano, Alicia.** Técnico Superior de Imagen para el Diagnóstico. Técnico.
- **Díaz de la Llera, Luis Salvador.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Domínguez Rodríguez, Alejandro.** Dr. en Biología. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Galeano Otero, Isabel M^a.** Lda. en Biotecnología. FPU.
- **Gutiérrez Carretero, Encarnación.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Falcón Boyano, Déborah.** Dra. en Biotecnología. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Hinojosa Pérez, Rafael.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Lage Calle, Ernesto.** Dr. en Medicina. FEA.
- **López-Haldón, José.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Mayoral González, Isabel.** Lda. en Biomedicina. FPU.
- **Méndez Santos, Ana.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Pedrote Martínez, Ángel A.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Sánchez González, Ángel.** Dr. en Medicina. Jefe Unidad Hemodinámica.
- **Toro Estévez, Raquel del.** Dra. en Biología. Posdoctoral plan propio US.
- **Valverde Pérez, Israel.** Dr. en Medicina. FEA.

RESUMEN

El grupo de Fisiopatología Cardiovascular está formado por un equipo de científicos multidisciplinar con investigadores sénior, investigadores clínicos con actividad asistencial en el área del corazón del Hospital Universitario Virgen del Rocío, profesores pertenecientes a los Departamentos Universitarios de la Facultad de Medicina, así como personal investigador pre, posdoctoral y técnicos .

Nuestro trabajo se desarrolla en el ámbito de la investigación traslacional en relación a las enfermedades cardiovasculares.

Desde su inicio hemos participado en las estructuras de investigación en red del Instituto de Salud Carlos III, actualmente en el CIBER de Enfermedades Cardiovasculares.

El grupo trabaja en tres líneas de investigación principales: **Insuficiencia Cardíaca / Trasplante Cardíaco, Fisiopatología de la Pared Vascul**





INSUFICIENCIA CARDIACA Y TRASPLANTE CARDIACO

Sublínea 1.

Fisiopatología y bases moleculares de los mecanismos de adaptación del corazón ante situaciones de isquemia-reperusión. Pre-post condicionamiento isquémico como protección cardiaca. Moléculas candidata: urocortina y ranolazina.

Sublínea 2.

Remodelado ventricular adverso de origen isquémico; su estudio mediante:

- Regulación de Canales iónicos y manejo del calcio intracelular
- Poblaciones inflamatorias y su interacción con las células cardiacas.

Sublínea 3.

Caracterización de nuevos biomarcadores temprano de la insuficiencia cardíaca.

- microRNAs circulantes predictivos de remodelado adverso
- Quimioquinas efectoras y su papel paracrino en la cardiopatía isquémica.

Sublínea 4.

Ensayos clínicos. El análisis de la eficacia y seguridad de nuevos fármacos utilizados en el Programa Clínico de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardíaco.

Sublínea 5.

Cardiotoxicidad inducida por fármacos.

ENFERMEDAD DE LA PARED VASCULAR: Biopatología de la pared vascular.

Sublínea 1.

Proliferación del músculo liso vascular en la reestenosis coronaria.

- Canales de calcio Orai1 y TRPC y su activación a factores de transcripción
- microRNA reguladores de expresión de estos canales de calcio.

Sublínea 2.

Angiogénesis y permeabilidad endotelial.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Sublínea 1.

Computación por dinámica de fluidos en la Tetralogía de Fallot mediante simulación por dinámica de fluidos.

Sublínea 2.

Disfunción endotelial en cardiopatías Congénitas del adulto

INNOVACIÓN TECNOLÓGICA. IMAGEN 3D

Sublínea 1.

Impresión 3D de modelos cardiovasculares para la planificación y simulación quirúrgica de cardiopatías congénitas

PUBLICACIONES

Clinical validation of automatic local activation time annotation during focal premature ventricular complex ablation procedures. Acosta J, Soto-Iglesias D, Fernández-Armenta J, Frutos-López M, Jáuregui B, Arana-Rueda E, Fernández M, Penela D, Alcaine A, Cano L, Pedrote A, Berrueto A. *Europace*. 2018 Sep 1;20(FI2):f171-f178.

FI: 5,231 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

EFHB is a Novel Cytosolic Ca²⁺ Sensor That Modulates STIM1-SARAF Interaction. Albarrán L, López JJ, Jardín I, Sánchez-Collado J, Berna-Erro A, Smani T, Camello PJ, Salido GM, Rosado JA. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(3):1164-1178.

FI: 5,500 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Leadless Pacemaker Implantation in a Patient With a Severe Thoracic Deformity. Arana-Rueda E, Acosta J, Frutos-López M, Jáuregui B, García-Riesco L, Pedrote A. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Jun;71(6):497-498.

FI: 5,166 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

The Complex Role of Store Operated Calcium Entry Pathways and Related Proteins in the Function of Cardiac, Skeletal and Vascular Smooth Muscle Cells. Ávila-Medina J, Mayoral-González I, Domínguez-Rodríguez A, Gallardo-Castillo I, Ribas J, Ordóñez A, Rosado JA, Smani T. *Front Physiol*. 2018 Mar 21;9:257.

FI: 3,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Definitive Pacing Therapy in Patients With Neuromediated Syncope. Lessons From the SPAIN Study. Barón-Esquívias G, Morillo CA. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 May;71(5):320-322.

FI: 5,166 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Selection of the Best of 2017 on the Usefulness of Cardiac Stimulation in the Treatment of Vasovagal Syncope. Barón-Esquívias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, Martínez-Alday J, Ruiz-Granell R, Lacunza-Ruiz J. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Mar;71(3):228-229.

FI: 5,166 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Guidewire-driven Left Ventricular Pacing During Transcatheter Aortic Valve Implantation. Díaz de la Llera LS, Cubero Gómez JM, Casquero Domínguez S, Fernández Quero M, Villa Gil-Ortega M, Guisado Rasco A. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Oct;71(10):869-871.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO



Homeostasis and Improves Early Cardiac Remodeling After Ischemia and Reperfusion. Domínguez-Rodríguez A, Mayoral-González I, Ávila-Medina J, de Rojas-de Pedro ES, Calderón-Sánchez E, Díaz I, Hmadcha A, Castellano A, Rosado JA, Benitah JP, Gómez AM, Ordóñez A, Smani T. *Front Physiol.* 2018 Jul 3;9:813.

FI: 3,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Complex Congenital Heart Disease: Is Heart Transplantation an Option? Esteve-Ruiz I, Grande-Trillo A, Rangel-Sousa D, Adsuar-Gómez A, Sobrino-Márquez M, Lage-Gallé E. *Transplant Proc.* 2018 Mar;50(2):655-657.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Dexamethasone-induced upregulation of Ca_v3.2 T-type Ca²⁺ channels in rat cardiac myocytes. Falcón D, González-Montelongo R, Sánchez de Rojas-de Pedro E, Ordóñez A, Ureña J, Castellano A. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Apr;178:193-202.

FI: 4,095 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Prolonged Mechanical Ventilation as a Predictor of Mortality After Cardiac Surgery. Fernández-Zamora MD, Gordillo-Brenes A, Banderas-Bravo E, Arboleda-Sánchez JA, Hinojosa-Pérez R, Aguilar-Alonso E, Herruzo-Avilés Á, Curiel-Balsera E, Sánchez-Rodríguez Á, Rivera-Fernández R, ARIAM Andalucía Group. *Respir Care.* 2018 May;63(5):550-557.

FI: 2,073 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Prevalence and prognostic significance of pulmonary artery aneurysms in adults with congenital heart disease. Gallego P, Rodríguez-Puras MJ, Serrano Gotarredona P, Valverde I, Manso B, González-Calle A, Adsuar A, Cubero JM, Díaz de la Llera L, Ordóñez A, Hosseinpour AR. *Int J Cardiol.* 2018 Nov 1;270:120-125.

FI: 4,034 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Efficacy and Safety of de Novo and Early Use of Extended-release Tacrolimus in Heart Transplantation. González-Vílchez F, Lambert JL, Rangel D, Almenar L, de la Fuente JL, Palomo J, Díaz Molina B, Lage E, Sánchez Lázaro I, Vázquez de Prada JA. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018 Jan;71(1):18-25.

FI: 5,166 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Use of oral anticoagulants in complex clinical situations with atrial fibrillation. Gullón A, Sánchez Fuentes D, López-de-Sá E, Martí-Almor J, Barón-Esquivias G, Jiménez López J, Del Mar Contreras Muruaga M, Suárez Fernández C. *Med Clin (Barc).* 2018 Jun;150 Suppl 1:8-24.

FI: 1,168 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

TRPC6 Channels Are Required for Proliferation, Migration and Invasion of Breast Cancer Cell Lines by Modulation of Orai1 and Orai3 Surface Exposure. Jardín I, Díez-Bello R, López JJ, Redondo PC, Salido GM, Smani T, Rosado JA. *Cancers (Basel).* 2018 Sep 14;10(9). pii: E331.

FI: 5,326 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Entry by Regulating STIM1 (Stromal Interaction Molecule 1)-Orai1 Association in Human Platelets. López JJ, Albarrán L, Jardín I, Sánchez-Collado J, Redondo PC, Bermejo N, Bobe R, Smani T, Rosado JA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Feb;38(2):386-397.

FI: 6,086 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

miR-7 Modulates hESC Differentiation into Insulin-Producing Beta-like Cells and Contributes to Cell Maturation. López-Beas J, Capilla-González V, Aguilera Y, Mellado N, Lachaud CC, Martín F, Smani T, Soria B, Hmadcha A. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2018 Sep 7;12:463-477.

FI: 5,660 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Variability of 4D flow parameters when subjected to changes in MRI acquisition parameters using a realistic thoracic aortic phantom. Montalba C, Urbina J, Sotelo J, Andia ME, Tejos C, Irarrazaval P, Hurtado DE, Valverde I, Uribe S. *Magn Reson Med.* 2018 Apr;79(4):1882-1892.

FI: 4,082 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Yield of atrial fibrillation detection with Textile Wearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF registry. Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Moya A, Sanchís M, Bustamante A, Penalba A, Usero M, Cortijo E, Arenillas JF, Calleja AI, Sandín-Fuentes M, Rubio J, Mancha F, Escudero-Martínez I, Moniche F, de Torres R, Pérez-Sánchez S, González-Matos CE, Vega Á, Pedrote AA, Arana-Rueda E, Montaner J, Molina CA, CryptoAF investigators. *Int J Cardiol.* 2018 Jan 15;251:45-50.

FI: 4,034 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Deep Sedation With Propofol Administered by Electrophysiologists in Atrial Fibrillation Ablation. Paneque I, Calvo-Calvo MÁ, Rubio-Guerrero C, Frutos-López M, Arana-Rueda E, Pedrote A. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018 Aug;71(8):683-685.

FI: 5,166 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Early experience of transcatheter correction of superior sinus venosus atrial septal defect with partial anomalous pulmonary venous drainage. Riahi M, Velasco Forte MN, Byrne N, Hermuzi A, Jones M, Baruteau AE, Valverde I, Qureshi SA, Rosenthal E. *EuroIntervention.* 2018 Oct 20;14(8):868-876.

FI: 4,417 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Quality of life, satisfaction and outcomes after ministernotomy versus full sternotomy isolated aortic valve replacement (QUALITY-AVR): study protocol for a randomised controlled trial. Rodríguez-Caulo EA, Guijarro-Contreras A, Otero-Forero J, Mataró MJ, Sánchez-Espín G, Guzón A, Porras C, Such M, Ordóñez A, Melero-Tejedor JM, Jiménez-Navarro M. *Trials.* 2018 Feb 17;19(1):114.

FI: 2,067 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Short-term Use of Ventricular Assist Device in a Patient With Restrictive Cardiomyopathy: A Case Report. Rodríguez-Mora F, Cantero-Pérez EM, Rojas-Bermúdez CA, Borrego-Domínguez JM, Herruzo-Avilés Á, Hinojosa-Pérez R, Adsuar-Gómez A. *Transplant Proc.* 2018 Mar;50(2):653-654.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO



TRP Channels in Angiogenesis and Other Endothelial Functions. Smani T, Gómez LJ, Regodon S, Woodard GE, Siegfried G, Khatib AM, Rosado JA. *Front Physiol.* 2018 Dec 3;9:1731.

FI: 3,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Prognostic Value of Blood Panel Parameters in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Advanced Heart Failure. Sobrino-Márquez JM, Grande-Trillo A, Cantero-Pérez EM, Rangel-Sousa D, Lage-Galle E, Adsuar-Gómez A. *Transplant Proc.* 2018 Mar;50(2):650-652.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Three-dimensional quantification of vorticity and helicity from 3D cine PC-MRI using finite-element interpolations. Sotelo J, Urbina J, Valverde I, Mura J, Tejos C, Irrarazaval P, Andia ME, Hurtado DE, Uribe S. *Magn Reson Med.* 2018 Jan;79(1):541-553.

FI: 4,082 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Interventional Correction of Sinus Venous Atrial Septal Defect and Partial Anomalous Pulmonary Venous Drainage: Procedural Planning Using 3D Printed Models. Velasco Forte MN, Byrne N, Valverde I, Gómez Ciriza G, Hermuzi A, Prachasilchai P, Mainzer G, Pushparajah K, Henningsson M, Hussain T, Qureshi S, Rosenthal E. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Feb;11(2 Pt 1):275-278.

FI: 10,247 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Hypertension in Coarctation of the Aorta: Challenges in Diagnosis in Children. Vigneswaran TV, Sinha MD, Valverde I, Simpson JM, Charakida M. *Pediatr Cardiol.* 2018 Jan;39(1):1-10.

FI: 1,540 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• REMODELADO DE LA ENTRADA DE CALCIO EN LA ANGIOGÉNESIS

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA

Importe: 211.750,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• INVESTIGACIÓN EN FIBRILACIÓN AURICULAR EN CATALUÑA (AFRICAT): SCREENING SECUENCIAL CLÍNICO-ELECTRO-BIOLÓGICO EN INDIVIDUOS DE ALTO RIESGO

Financiador: FUNDACIÓ LA MARATO DE TV3

Importe: 32.500,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS: IMAGEN Y MARCADORES CIRCULANTES PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DEL DAÑO MIOCÁRDICO

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 55.404,16 €

Duración del proyecto (meses): 36

• ESTUDIO PROSPECTIVO DEL TRATAMIENTO DE REESTENOSIS Y DETERMINACIÓN DE MIRNAS COMO BIOMARCADOR TEMPRANO Y PREDICTOR DE LA PROLIFERACIÓN DE TEJIDO NEOINTIMAL TRAS ANGIOPLÁSTIA PRIMARIA EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 37.052,44 €

Duración del proyecto (meses): 36

• PATRONES TRANSCRIPCIONALES EN EL STEM REVASCULARIZADO: VALOR PREDICTIVO DE MICRORNAS CIRCULANTES EN EL REMODELADO VENTRICULAR ADVERSO E INSUFICIENCIA CARDIACA

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 88.935,00 €

Duración del proyecto (meses): 42

• BIOIMPRESIÓN 3D DE IMPLANTES AÓRTICOS PACIENTE PERSONALIZADOS Y BIOCAMPATIBLES (3D- BIOPRINT)

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 123.420,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• VALOR DE LOS MICRORNAS IMPLICADOS EN LA CARDIOPROTECCIÓN DURANTE EL PROCESO DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

Financiador: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

Importe: 18.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 36



Investigador responsable

Juan Ureña López

Catedrático de Fisiología Médica y Biofísica e Investigador Asociado. Facultad de Medicina/Universidad de Sevilla-Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Co-investigador responsable

Antonio Castellano Orozco

Catedrático de Fisiología Médica y Biofísica e Investigador Asociado. Universidad de Sevilla/Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Pezzoti, M^a Rosa.** Dra. en Biología. Técnico.
- **Revilla González, Gonzalo.** Grado en Biomedicina. Personal Investigador en Formación US.

RESUMEN

- Línea 1** Relacionada con la caracterización de rutas de señalización que regulan el diámetro arterial. Estudiamos el papel funcional del acoplamiento entre los canales de Ca²⁺ tipo L (LTCCs) de la membrana plasmática del músculo liso vascular y el retículo sarcoplásmico (RS). Hemos descrito que la activación de los LTCCs puede poner en marcha el mecanismo de sensibilización de la contracción RhoA/ROCK a través de una ruta metabotrópica, originando el mantenimiento de la contracción arterial. Actualmente estamos estudiando la participación de RhoA/ROCK y PKC en el mantenimiento de la contracción arterial.
- Línea 2** Estudio del papel de RhoA/ROCK en linfocitos y su relación con el vasoespasmo en pacientes con hemorragia subaracnoidea.
- Línea 3** Estudio de los mecanismo por el que alteraciones en los canales iónicos de los miocitos cardiacos producen cambios patológicos en el ritmo cardiaco. Estudio molecular y funcional de mutaciones de canales de potasio responsables del síndrome del QT largo.



PUBLICACIONES

Homeostasis and Improves Early Cardiac Remodeling After Ischemia and Reperfusion. Domínguez-Rodríguez A, Mayoral-González I, Ávila-Medina J, de Rojas-de Pedro ES, Calderón-Sánchez E, Díaz I, Hmadcha A, Castellano A, Rosado JA, Benitah JP, Gómez AM, Ordóñez A, Smani T. *Front Physiol.* 2018 Jul 3;9:813.

FI: 3,394 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Dexamethasone-induced upregulation of Ca_v3.2 T-type Ca²⁺ channels in rat cardiac myocytes. Falcón D, González-Montelongo R, Sánchez de Rojas-de Pedro E, Ordóñez A, Ureña J, Castellano A. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Apr;178:193-202.

FI: 4,095 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Relation of RhoA in Peripheral Blood Mononuclear Cells With Severity of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Vasospasm. González-Montelongo MDC, Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, González-Montelongo R, Ruiz de Azúa-López Z, Rodríguez-Rodríguez A, Vilches-Arenas A, Castellano A, Ureña J. *Stroke.* 2018 Jun;49(6):1507-1510.

FI: 6,239 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Contribution of L-type Ca²⁺ channel-sarcoplasmic reticulum coupling to depolarization-induced arterial contraction in spontaneously hypertensive rats. Porrás-González C, Castellano A, Ureña J. *Hypertens Res.* 2018 Sep;41(9):730-737.

FI: 3,439 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **REGULACIÓN DE RHOA/RHO QUINASA POR LOS CANALES DE CA²⁺ TIPO L Y PKC α : PAPEL SOBRE LA MICROCIRCULACIÓN EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA

Importe: 145.200,00 €

Duración del proyecto (meses): 36





RESUMEN

El laboratorio experimental de Enfermedades Respiratorias está compuesto por un grupo multidisciplinar de investigadores cuyo objetivo es combatir las enfermedades respiratorias mediante proyectos de investigación que permitan una traslación rápida a la práctica clínica. Está integrado en el programa de investigación del Área de Patología Cardiovascular y Respiratorio del IBiS.

Los objetivos de los proyectos, actualmente en marcha, comprenden preguntas de investigación sobre diversas enfermedades. Patologías relacionadas con el tabaquismo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); la embolia pulmonar y su relación con el cáncer; el asma; enfermedades pulmonares de exposición laboral, enfermedades de la pleura y enfermedades raras, en concreto hipertensión pulmonar y fibrosis quística. Los estudios están financiados por agencias competitivas y sociedades científicas. Otras ayudas proceden de convenios y donaciones.

La actividad desarrollada en el laboratorio de Enfermedades Respiratorias en el IBiS completa la dimensión de investigación traslacional de los profesionales del HUVR.

Durante el año 2018 se han cumplimentado diversos objetivos; como el estudio de mediadores inflamatorios en la EPOC, estudio de micropartículas circulantes en la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y cáncer y

Investigadora responsable

Remedios Otero Candelera

Facultativo Especialista de Área de Neumología. Investigadora Responsable Grupo IBiS.

Co-investigador responsable

José Luis López-Campos Bodineau

Facultativo Especialista de Área y Profesor Asociado. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Álvarez Gutiérrez, Fco. Javier.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Arellano Orden, Elena.** Dra. en Biología. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Asensio Cruz, M^a Isabel.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Barrot Cortés, Emilia.** Dra. en Medicina. Jefa Sección.
- **Caballero Eraso, Candelaria.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Calero Acuña, Carmen.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Campos Rodríguez, Francisco José.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Carmona Bernal, Carmen.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Cejudo Ramos, Pilar.** Dra. en Medicina. FEA/Intensificación.
- **Elías Hernández, Teresa.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Gómez Izquierdo, Lourdes. Lda.** en Medicina. FEA.
- **Jara Palomares, Luis.** Dr. en Medicina. FEA/Intensificación.
- **López Villalobos, José Luis.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Mañas Escorza, Pedro.** Dpdo. en Enfermería. Técnico. Enfermero Clínico.
- **Marín Hinojosa, Carmen.** Dra. en Biología. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Márquez Martín, Eduardo.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Martín Juan, José.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Ortega Ruiz, Francisco.** Dr. en Medicina. Jefe de Sección/Intensificación.
- **Quintana Gallego, Esther.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Rodríguez Panadero, Francisco.** Dr. en Medicina. Investigador Honorífico.
- **Rodríguez Portal, José Antonio.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Romero Falcón, M^a Auxiliadora.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Romero Romero, Beatriz.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Sánchez Armengol, M^a Ángeles.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Sánchez López, Verónica.** Dra. en Bioquímica. Posdoctoral.



el estudio de biomarcadores en un modelo experimental animal de hipertensión pulmonar postrombótica crónica (HPTC).

Se ha continuado el trabajo de campo del proyecto integrado de excelencia del ISCIII sobre *“Translating hypoxia research to the clinical setting”*; se ha mantenido la colaboración con grupos de investigación nacionales e internacionales; se han obtenido nuevos recursos por parte de agencias financiadoras competitivas nacionales que permitirán la continuidad en investigación traslacional en las líneas de EPOC, ETV y cáncer e HPTC.

PUBLICACIONES

Community Assessment of COPD Health Care (COACH) study: a clinical audit on primary care performance variability in COPD care. Abad-Arranz M, Moran-Rodríguez A, Mascarós Balaguer E, Quintana Velasco C, Abad Polo L, Núñez Palomo S, González Rey J, Fernández Vargas AM, Hidalgo Requena A, Helguera Quevedo JM, García Pardo M, Lopez-Campos JL, COACH study investigators. BMC Med Res Methodol. 2018 Jul 3;18(1):68.

FI: 2,524 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Identification of the cellular components involved in de novo immune hepatitis: a quantitative immunohistochemical analysis. Aguado-Domínguez E, Gómez L, Sousa JM, Gómez-Bravo MÁ, Núñez-Roldán A, Aguilera I. J Transl Med. 2018 Mar 13;16(1):62.

FI: 4,197 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Research highlights from the 2017 ERS International Congress: airway diseases in focus. Andersson C, Bonvini SJ, Horvath P, Márquez E, Satia I, Kirkham P, Schleich F, Idzko M, Gosens R, López-Campos JL, Bossios A, Usmani O, Spanevello A, Adcock IM, Mathioudakis AG ERJ Open Res. 2018 Mar 13;4(1). pii: 00163-2017.

FI: 0,000 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Survivin is a negative prognostic factor in malignant pleural effusion. Arellano-Orden E, Romero-Romero B, Sánchez-López V, Martín-Juan J, Rodríguez-Panadero F, Otero-Candelera R. Eur J Clin Invest. 2018 Apr;48(4).

FI: 3,086 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, Otero I, Pérez-Peñate G, Sala E, Escribano P. Arch Bronconeumol. 2018 Apr;54(4):205-215.

FI: 2,633 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Palliative Care in Diffuse Interstitial Lung Disease: Results of a Spanish Survey. Barril S, Alonso A, Rodríguez-Portal JA, Viladot M, Giner J, Aparicio F, Romero-Ortiz A, Acosta O, Castillo D. Arch Bronconeumol. 2018 Mar;54(3):123-127.

FI: 2,633 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Venous Thromboembolic Disease and Cancer: A Challenge for Clinicians. Barrios D, Jara-Palomares L, Jiménez D. Arch Bronconeumol. 2018 Feb 24. pii: S0300-2896(18)30023-1.

FI: 2,633 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. Bikdeli B, Lobo JL, Jiménez D, Green P, Fernández-Capitán C, Bura-Riviere A, Otero R, DiTullio MR, Galindo S, Ellis M, Parikh SA, Monreal M, RIETE Investigators. J Am Heart Assoc. 2018 Sep 4;7(17):e009042.

FI: 4,450 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Determinants of the Appearance and Progression of Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Young Adults. A Case-Control Study with Follow-up. Borràs-Santos A, García-Aymerich J, Soler-Cataluña JJ, Vigil Giménez L, Gea Guiral J, Rodríguez Chiaradía D, Pascual-Guardia S, Marcos Rodríguez PJ, Álvarez Martínez CJ, Casanova Macario C, López-Campos JL, Carrasco Hernández L, Martínez-González C, Santos-Pérez S, Peces-Barba G, Molina Paris J, Román Rodríguez M, Barberà JA, Faner R, Agustí A, Cosío BG, en representación del Grupo Investigador del estudio EARLY COPD. Arch Bronconeumol. 2018 Nov 11. pii: S0300-2896(18)30341-7.

FI: 2,633 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Medical Care According to Risk Level and Adaptation to Spanish COPD Guidelines (Gesepoc): The Epoconsul Study. Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Soler-Cataluña JJ, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Soriano JB, Rodríguez González-Moro JM, Fuentes Ferrer ME, Miravittles M, y el Grupo Epoconsul. Arch Bronconeumol. 2018 May;54(5):270-279.

FI: 2,633 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Testing for alpha-1 antitrypsin in COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: A multilevel, cross-sectional analysis of the EPOCONSUL study. Calle Rubio M, Soriano JB, López-Campos JL, Soler-Cataluña JJ, Alcázar Navarrete B, Rodríguez González-Moro JM, Miravittles M, Barrecheguren M, Fuentes Ferrer ME, Rodríguez Hermosa JL, EPOCONSUL Study. PLoS One. 2018 Jun 28;13(6):e0198777.

FI: 2,766 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Association between sleep-disordered breathing and breast cancer aggressiveness. Campos-Rodríguez F, Cruz-Medina A, Selma MJ, Rodríguez-de-la-Borbolla-Artacho M, Sánchez-Vega A, Ripoll-Orts F, Almeida-González CV, Martínez-García MA. PLoS One. 2018 Nov 21;13(11):e0207591.

FI: 2,766 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO



Echocardiographic changes with non-invasive ventilation and CPAP in obesity hypoventilation syndrome. Corral J, Mogollon MV, Sánchez-Quiroga MÁ, Gómez de Terreros J, Romero A, Caballero C, Terán-Santos J, Alonso-Álvarez ML, Gómez-García T, González M, López-Martínez S, de Lucas P, Marin JM, Romero O, Díaz-Cambriles T, Chiner E, Egea C, Lang RM, Mokhlesi B, Masa JF, Spanish Sleep Network. *Thorax*. 2018 Apr;73(4):361-368.

FI: 9,655 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Cost of Hospitalizations due to Exacerbation in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. de la Rosa Carrillo D, Navarro Rolon A, Girón Moreno RM, Montull Veiga B, Olveira Fuster C, Padilla Galo A, Prados Sánchez C, Quintana Gallego E, Sibila Vidal O, Celorrio Jiménez N, Ruiz Peña A, Torres Martí A, Avilés Inglés MJ, Blanco Aparicio M, García-Clemente M, Golpe Gómez R, Gómez Bonilla A, Gómez González C, Leal Arranz MV, Mínguez Clemente P, López Muñiz B, Mái Carro L, Pando Sandoval A, Rodríguez Hermosa JL, Uranga Echeverría A, Núñez Ares A, López Roldán L, Abellán Martínez C, Martínez García AJ, Michel de la Rosa FJ, Godoy Mayoral R, Martínez-García MÁ. *Respiration*. 2018;96(5):406-416.

FI: 2,591 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Mixed Th2 and non-Th2 inflammatory pattern in the asthma-COPD overlap: a network approach. de Llano LP, Cosío BG, Iglesias A, de Las Cuevas N, Soler-Cataluña JJ, Izquierdo JL, López-Campos JL, Calero C, Plaza V, Miravittles M, Torrego A, Martínez-Moragón E, Soriano JB, Viña AL, Bobolea I. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Feb 12;13:591-601.

FI: 2,917 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Results of the Andalusian Cystic Fibrosis Neonatal Screening Program, 5 Years After Implementation. Delgado Pecellín I, Pérez Ruiz E, Álvarez Ríos AI, Delgado Pecellín C, Yahyaoui Macías R, Carrasco Hernández L, Marcos Luque I, Caro Aguilera P, Moreno Valera MJ, Quintana Gallego ME. *Arch Bronconeumol*. 2018 Nov;54(11):551-558.

FI: 2,633 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Compassionate Use of Lumacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis: Spanish Experience. Diab-Cáceres L, Girón-Moreno RM, Pastor-Sanz MT, Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Blanco-Aparicio M, Maiz L, García-Clemente MM, Luna-Paredes C, Mondéjar-López P, Ruiz-de-Valbuena M, Fernández O, Barrio M, González M, López-Neyra A, Cols-I-Roig M, Palou-Rotger A, Gómez-de-Terreros-Caro FJ. *Arch Bronconeumol*. 2018 Dec;54(12):614-618.

FI: 2,633 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Predictors of one-year mortality after hospitalization for an exacerbation of COPD. Esteban C, Castro-Acosta A, Álvarez-Martínez CJ, Capelastegui A, López-Campos JL, Pozo-Rodríguez F. *BMC Pulm Med*. 2018 Jan 25;18(1):18.

FI: 2,721 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Reliability and usefulness of spirometry performed during admission for COPD exacerbation. Fernández-Villar A, Represas-Represas C, Mouronte-Roibás C, Ramos-Hernández C, Priegue-Carrera A, Fernández-García S, López-Campos JL. *PLoS One*. 2018 Mar 26;13(3):e0194983.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

The Expression of AQP1 IS Modified in Lung of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Addressing a Possible New Target. Galán-Cobo A, Arellano-Orden E, Sánchez Silva R, López-Campos JL, Gutiérrez Rivera C, Gómez Izquierdo L, Suárez-Luna N, Molina-Molina M, Rodríguez Portal JA, Echevarría M. *Front Mol Biosci*. 2018 May 3;5:43.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Cardiovascular Studies in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Due to Biomass Smoke or Tobacco. Golpe R, Sanjuán-López P, Martín-Robles I, González-Juanatey C, Pérez-de-Llano L, López-Campos JL. *Lung*. 2018 Apr;196(2):195-200.

FI: 2,101 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Characteristics of COPD Patients Managed in Respiratory Medicine Departments in Spain, According to GOLD Groups and GesEPOC Clinical Phenotypes. Izquierdo JL, Miravittles M, Esquinas C, Pérez M, Calle M, López Campos JL, Rodríguez González-Moro JM, Casanova C, Esteban C, de Lucas P. *Arch Bronconeumol*. 2018 Nov;54(11):559-567.

FI: 2,633 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Towards a precision medicine in venous thromboembolism associated to lung cancer. Jara-Palomares L, Elías-Hernández T, Asensio-Cruz MI, Marín-Romero S, Otero-Candelera R. *Journal of thoracic disease*;2018 Sep 1;10(Suppl 26);S3064-S3066.

FI: 1,804 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thromboembolism. Jara-Palomares L, Otero R, Jiménez D, Praena-Fernández JM, Font C, Falga C, Soler S, Riesco D, Verhamme P, Monreal M, RIETE Registry. *PLoS One*. 2018 Mar 20;13(3):e0194673.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Sex Differences in Patients With Occult Cancer After Venous Thromboembolism. Jara-Palomares L, Otero R, Jiménez D, Praena-Fernández JM, Rivas A, Font C, Wells PS, López-Reyes R, González-Martínez J, Monreal M. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Apr;24(3):489-495.

FI: 1,852 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO



D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis. Jara-Palomares L, Solier-López A, Elías-Hernández T, Asensio-Cruz MI, Blasco-Esquivias I, Sánchez-López V, de la Borbolla MR, Arellano-Orden E, Suárez-Valdivia L, Marín-Romero S, Marín-Barrera L, Ruiz-García A, Montero-Romero E, Navarro-Herrero S, López-Campos JL, Serrano-Gotarredona MP, Praena-Fernández JM, Sánchez-Díaz JM, Otero-Candelera R. *Br J Cancer*. 2018 Oct;119(8):915-921.

FI: 5,922 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, Muriel A, Jara-Palomares L, Moores L, Tapson V, Yusen RD, Monreal M, RIETE investigators. *Eur Respir J*. 2018 May 10;51(5). pii: 1800445.

FI: 12,244 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

The prognostic impact of additional intrathoracic findings in patients with cancer-related pulmonary embolism. Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Font C, Plasencia-Martínez J, Calvo-Temprano D, Otero R, Beato C, Biosca M, Sánchez M, Benegas M, Varona D, Fález L, Antonio M, de la Haba I, Madridano O, Solís MP, Ramchandani A, Castañón E, Marchena PJ, Martín M, de la Peña FA, Vicente V, EPIPHANY study investigators and the Asociación de Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia. *Clin Transl Oncol*. 2018 Feb;20(2):230-242.

FI: 2,392 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Using the Social-Local-Mobile App for Smoking Cessation in the SmokeFreeBrain Project: Protocol for a Randomized Controlled Trial. Jódar-Sánchez F, Carrasco Hernández L, Núñez-Benjumea FJ, Mesa González MA, Moreno Conde J, Parra Calderón CL, Fernández-Luque L, Hors-Fraile S, Civit A, Bamidis P, Ortega-Ruiz F. *JMIR Res Protoc*. 2018 Dec 6;7(12):e12464.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

HER2 Status in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Results of the Large, Multinational HER-EAGLE Study. Kim WH, Gómez-Izquierdo L, Vilardell F, Chu KM, Soucy G, Dos Santos LV, Monges G, Viale G, Brito MJ, Osborne S, Noé J, Du X. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018 Apr;26(4):239-245.

FI: 2,042 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Current controversies in the stepping up and stepping down of inhaled therapies for COPD at the patient level. López-Campos JL, Carrasco Hernández L, Muñoz X, Bustamante V, Barreiro E. *Respirology*. 2018 Jun 2.

FI: 4,407 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Current Approaches for Phenotyping as a Target for Precision Medicine in COPD Management. López-Campos JL, Centanni S. *COPD*. 2018 Apr;15(2):108-117.

FI: 2,604 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Determinants of medical prescriptions for COPD care: an analysis of the EPOCONSUL clinical audit. López-Campos JL, Navarrete BA, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, González-Moro JMR, Ferrer MEF, Rubio MC. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Jul 27;13:2279-2288.

FI: 2,917 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Recent lung cancer mortality trends in Europe: effect of national smoke-free legislation strengthening. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Fernández E, Soriano JB. *Eur J Cancer Prev*. 2018 Jul;27(4):296-302.

FI: 2,886 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Causes of Pulmonary Fibrosis in the Elderly. López-Ramírez C, Suárez Valdivia L, Rodríguez Portal JA. *Med Sci (Basel)*. 2018 Jul 24;6(3). pii: E58.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Shall We Focus on the Eosinophil to Guide Treatment with Systemic Corticosteroids during Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)? CON. Marcos JP, López-Campos JL. *Med Sci (Basel)*. 2018 Jun 8;6(2). pii: E49.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Beyond Resistant Hypertension. Martínez-García MA, Navarro-Soriano C, Torres G, Barbé F, Caballero-Eraso C, Lloberes P, Díaz-Cambriles T, Somoza M, Masa JF, González M, Mañas E, de la Peña M, García-Río F, Montserrat JM, Muriel A, Selma-Ferrer MJ, García Ortega A, Campos-Rodríguez F, on behalf the Spanish Sleep Network. *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):618-624.

FI: 6,823 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Changes and Clinical Consequences of Smoking Cessation in Patients With COPD: A Prospective Analysis From the CHAIN Cohort. Martínez-González C, Casanova C, de-Torres JP, Marín JM, de Lucas P, Fuster A, Cosío BG, Calle M, Peces-Barba G, Solanes I, Agüero R, Feu-Collado N, Alfageme I, Romero Plaza A, Balcells E, de Diego A, Marín Royo M, Moreno A, Lluñell Casanovas A, Galdiz JB, Golpe R, Lacárcel Bautista C, Cabrera C, Marín A, Soriano JB, López-Campos JL, CHAIN Study Investigators. *Chest*. 2018 Aug;154(2):274-285.

FI: 7,652 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Pneumocystis jirovecii infection in patients with acute interstitial pneumonia. Martínez-Rísquez MT, Friaiza V, de la Horra C, Martín-Juan J, Calderón EJ, Medrano FJ. *Rev Clin Esp*. 2018 Nov;218(8):417-420.

FI: 1,184 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Characterization of Novel Missense Variants of SERPINA1 Gene Causing Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Matamala N, Lara B, Gómez-Mariano G, Martínez S, Retana D, Fernández T, Silvestre RA, Belmonte I, Rodríguez-Frías F, Vilar M, Sáez R, Iturbe I, Castillo S, Molina-Molina M, Texido A, Tirado-Conde G, López-Campos JL, Posada M, Blanco I, Janciauskienė S, Martínez-Delgado B. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018 Jun;58(6):706-716.

FI: 3,785 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO



Importance of early diagnosis and treatment in idiopathic pulmonary fibrosis. Molina-Molina M, Aburto M, Acosta O, Ancochea J, Rodríguez-Portal JA, Sauleda J, Lines C, Xaubet A. Expert review of respiratory medicine;2018 Jul 1;12(7):537-539.

FI: 2,607 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Mycobacterium Lentiflavum in Cystic Fibrosis Subjects. A Colonizer or a True Pathogen? Moreno Ortega M, Quintana Gallego ME, Carrasco Hernández L, Pérez Borrego E, Delgado Pecellín I. Arch Bronconeumol. 2018 Dec;54(12):639-640.

FI: 2,633 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Airborne acquisition of Pneumocystis in bronchoscopy units: a hidden danger to healthcare workers. Morilla R, Martínez-Rísquez MT, de la Horra C, Friaza V, Martín-Juan J, Romero B, Conde M, Varela JM, Calderón EJ, Medrano FJ. Med Mycol. 2018 Oct 4.

FI: 2,799 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Smart Vest for Respiratory Rate Monitoring of COPD Patients Based on Non-Contact Capacitive Sensing. Naranjo-Hernández D, Talaminos-Barroso A, Reina-Tosina J, Roa LM, Barbarov-Rostan G, Cejudo-Ramos P, Márquez-Martín E, Ortega-Ruiz F. Sensors (Basel). 2018 Jul 3;18(7). pii: E2144.

FI: 2,475 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Role of a clinical prediction score in a chronic thromboembolic pulmonary hypertension rule-out strategy. Otero R, Bertolotti L, Muriel A, Siniscalchi C, Jiménez C, Luis Lobo J, Kigitovica D, Quintavalla R, Rocci A, Jara-Palomares L, Monreal M, RIETE Investigators. Eur Respir J. 2018 Apr 19;51(4). pii: 1702576.

FI: 12,244 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

The post-truth behind the asthma-COPD overlap and the orbit of Mercury: lessons from the CHACOS study. Pérez de Llano L, López-Campos JL, Cosío BG. Arch Bronconeumol. 2018 Apr;54(4):175-176.

FI: 2,633 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Management of asthma in the emergency department: a consensus statement. Piñera Salmerón P, Delgado Romero J, Domínguez Ortega J, Labrador Horrillo M, Álvarez Gutiérrez FJ, Martínez Moragón E, Plaza Moral V, Álvarez Rodríguez C, Miguel Franco J. Emergencias. 2018 Ago;30(4):268-277.

FI: 3,608 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Efficacy and Safety of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update. Rodríguez-Portal JA. Drugs R D. 2018 Mar;18(1):19-25.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Factors Affecting Lung Function: A Review of the Literature. Talaminos Barroso A, Márquez Martín E, Roa Romero LM, Ortega Ruiz F. Arch Bronconeumol. 2018 Jun;54(6):327-332.

FI: 2,633 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. Torres-Durán M, López-Campos JL, Barrecheguren M, Miravittles M, Martínez-Delgado B, Castillo S, Escribano A, Balloira A, Navarro-García MM, Pellicer D, Bañuls L, Magallón M, Casas F, Dasí F. Orphanet J Rare Dis. 2018 Jul 11;13(1):114.

FI: 3,607 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Re-evolution of asthma management: dilemmas and new paradigms. Valero A, Olaguibel J, Delgado J, Plaza V, Álvarez F, Molina J, Mascarós E, Quirce S. J Investig Allergol Clin Immunol. 2018 Nov 9:0.

FI: 3,457 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Respiratory System. Braun AT, Caballero-Eraso C, Lechtzin N. Clin Chest Med. 2018 Jun;39(2):391-400.

FI: 4,347 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Sleep-disordered breathing in C57BL/6J mice with diet-induced obesity. Fleury Curado T, Pho H, Berger S, Caballero-Eraso C, Shin MK, Sennes LU, Pham L, Schwartz AR, Polotsky VY. Sleep. 2018 Aug 1;41(8).

FI: 5,135 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Testing Acute Oxygen Sensing in Genetically Modified Mice: Plethysmography and Amperometry. Ortega-Sáenz P, Caballero C, Gao L, López-Barneo J. Methods Mol Biol. 2018;1742:139-153.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Primary Care Physicians Can Comprehensively Manage Sleep Apnea Patients a Non-inferiority Randomized Controlled Trial. Sánchez-Quiroga MÁ, Corral J, Gómez-de-Terreros FJ, Carmona-Bernal C, Asensio-Cruz MI, Cabello M, Martínez-Martínez MÁ, Egea CJ, Ordax E, Barbe F, Barca J, Masa JF, Collaborating group (Spanish Sleep Network) and Collaborating Primary Care group, Fernández-Zapata G, Sánchez-Armengol Á, Caballero-Eraso C, Cantalejo O, Ocon R, Álvarez-Ruiz de Larrinaga A, Azpiazu M, Alonso-Álvarez ML, Tobajas L, Rubio M, Gómez-Espárrago A, Lebrero-Ferreiro R, Hermeros-Bono T, Juan-Armas J, Crespo-Fidalgo P, De-la-Llama MH, Vega-Domínguez ME. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Apr 17.

FI: 15,239 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

PROYECTOS

• CORTICOIDES SISTÉMICOS EN LA AGUDIZACIÓN GRAVE DE LA EPOC: ANÁLISIS PROSPECTIVO DE EVENTOS Y COMPLICACIONES ASOCIADAS. ESTUDIO COSI-EPOC

Financiador: FUNDACIÓN NEUMOSUR

Importe: 9.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 34

IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA



- **DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES EN LÍQUIDO PLEURAL PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO (MPM)**
Financiador: FUNDACIÓN NEUMOSUR
Importe: 6.500,00 €
Duración del proyecto (meses): 36
- **FACING NEW CHALLENGES IN THE TREATMENT OF CANCER-ASSOCIATED VENOUS THROMBOEMBOLISM**
Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA
Importe: 22.500,00 €
Duración del proyecto (meses): 12
- **DESARROLLO Y VALIDACIÓN TÉCNICA Y CLÍNICA DE UN SISTEMA DE BIOIMPEDANCIA MULTI-FRECUENCIA PARA LA EVALUACIÓN DE LA MASA MUSCULAR DEL CUÁDRICEPS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS. ESTUDIO DEMÚSCULO**
Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD
Importe: 39.100,00 €
Duración del proyecto (meses): 32
- **EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON CPAP SOBRE BIOMARCADORES DE DEPRESIÓN, INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y ESTRÉS OXIDATIVO EN MUJERES CON APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO. ESTUDIO ALEATORIZADO Y CONTROLADO**
Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
Importe: 52.471,89 €
Duración del proyecto (meses): 36
- **IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES TERAPÉUTICOS EN LA PROGRESIÓN DEL GROSOR DE LA ÍNTIMA MEDIA CAROTIDEA A TRAVÉS DE LA EPIGENÉTICA NUTRICIONAL**
Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Importe: 86.152,00 €
Duración del proyecto (meses): 48
- **VÍAS METABÓLICAS IMPLICADAS EN EL DESARROLLO DE PATOLOGÍA POR AMIANTO. IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE MESOTELIOMA EN SUERO EN POBLACIÓN EXPUESTA A AMIANTO**
Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
Importe: 59.322,67 €
Duración del proyecto (meses): 36

- **IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN FENOTIPOS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**
Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Importe: 142.477,50 €
Duración del proyecto (meses): 48
- **PROLIFERACIÓN CELULAR EN HIPERTENSIÓN PULMONAR POSTROMBÓTICA (HPTEC) Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETV) RELACIONADA CON CÁNCER.**
Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Importe: 114.345,00 €
Duración del proyecto (meses): 42
- **ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE UNA PLATAFORMA MULTI-DISPOSITIVO PARA LA E-REHABILITACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EVAREHARESP)**
Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
Importe: 60.375,00 €
Duración del proyecto (meses): 36

TESIS

- **EVOLUCIÓN DEL MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA AGUDA SINTOMÁTICA: 2001 A 2014**
Doctorando: RAQUEL MORILLO GUERRERO
Fecha de lectura: 16/10/2018
Director: OTERO CANDELERA REMEDIOS, JIMÉNEZ CASTRO DAVID
- **EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA MICROBIOTA FÚNGICA DE ESPUTO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA**
Doctorando: LAURA CARRASCO HERNÁNDEZ
Fecha de lectura: 09/05/2018
Director: QUINTANA GALLEGU MARÍA ESTHER, DE LA HORRA PADILLA CARMEN

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

Alvarez Gutiérrez FJ, Medina Gallardo JF, Romero Falcón A. Asma grave. Concepto, manifestaciones clínicas, complicaciones, pronóstico y tratamiento. **MANUAL SEPAR NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA [INTERNET].** Asociación Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2018. ISBN 978-84-09-01621-1.



López Ramírez C, de Benito Zorrero, E, López Bauzá A, Rodríguez Portal, JA. Neumopatías intersticiales: concepto, clasificación, manifestaciones clínicas y aproximación diagnóstica. **MANUAL SEPAR NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA [INTERNET]**. Asociación Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2018. ISBN 978-84-09-01621-1.

Otero Candelera R, Jara Palomares L, Barrios Barreto D, López Reyes R, Lobo Beristain JL. Enfermedad tromboembólica venosa. **MANUAL SEPAR NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA [INTERNET]**. Asociación Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2018. ISBN 978-84-09-01621-1.

Rodríguez Panadero F. Técnicas Pleurales. **MANUAL SEPAR NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA [INTERNET]**. Asociación Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2018. ISBN 978-84-09-01621-1.

López-Campos JL, Carrasco Hernández L. TRATAMIENTO INHALADO EN LA EPOC. Permanyer; 2018. ISBN 978-84-17221-65-2.

Romero Falcón MA, Álvarez Gutiérrez FJ. Manejo del derrame pleural en urgencias. **MANUAL DE URGENCIAS**. Saned; 2018. Pp: 453-457. ISBN 978-84-978-84-16831-98-2.





RESUMEN

Las principales líneas de investigación de nuestro grupo se centran en:

- Estudiar el papel de los agentes infecciosos, principalmente *Pneumocystis jirovecii*, en las enfermedades no transmisibles. Evaluar potenciales relaciones causales entre la microbiota presente en el ser humano y enfermedades crónicas hasta ahora no conocidas, así como aclarar el posible papel patogénico de algunas infecciones en la evolución de ciertas enfermedades crónicas.
- Desarrollar, implantar y evaluar herramientas para la ayuda en la toma de decisiones (reglas predictivas, algoritmos de decisión y guías de práctica clínica). Evaluar estrategias de implantación de guías de práctica clínica (GPC). Desarrollar e implantar GPC y reglas predictivas en diferentes procesos médicos.
- Desarrollar elementos de evaluación de la práctica clínica y de tecnologías sanitarias. Variabilidad y adecuación de las indicaciones de las técnicas diagnósticas y terapéuticas. Evaluación de la incorporación de nuevas tecnologías sanitarias a centros hospitalarios.
- Ensayos clínicos sobre enfermedades atendidas frecuentemente en Medicina Interna, principalmente del ámbito del riesgo cardiovascular.
- Estudiar marcadores de daño endotelial en diferentes situaciones y poblaciones de riesgo (embarazadas con preeclampsia, síndrome metabólico, cardiopatía isquémica).

Investigador responsable

Enrique J. Calderón Sandubete

Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna y Profesor Asociado de Medicina. HUVR/Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.

Co-investigador responsable

Francisco Javier Medrano Ortega

Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna y Profesor Asociado. HUVR/Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.

Co-investigador responsable

Pablo Stiefel García-Junco

Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna y Profesor Asociado de Medicina. HUVR/Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Alarcón García, José Carlos.** Ldo. en Medicina y Cirugía. MIR.
- **Alfaro Lara, Verónica.** Lda. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Artero González, María Luisa.** Lda. en Biología. Técnico.
- **Beltrán Romero, Luis Matías.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Briones Pérez de la Blanca, Eduardo.** Doctor en Medicina. Epidemiólogo.
- **Camacho Carrasco, Ana.** Lda. en Medicina y Cirugía. MIR.
- **Domínguez Simeón, M^a Jesús.** FP2 de Anatomía Patológica y Citología. Técnico.
- **Espino Montoro, Antonio.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Espinosa Torres, Fátima.** Lda. en Medicina y Cirugía. MIR.
- **Friaza Patiño, Vicente.** Dr. en Biología. Técnico.
- **García Hernández, Francisco José.** Dr. en Medicina. FEA.
- **González Estrada, Aurora.** Lda. en Medicina y Cirugía. MIR.
- **González León, Rocío.** Dra. en Medicina. FEA Medicina Interna.
- **Gutiérrez Rivero, Sonia.** Lda. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Horra Padillo, Carmen de la.** Dra. en Farmacia. Posdoctoral CIBER.
- **López Chozas, José M.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Marín León, Ignacio.** Dr. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Mate Barrero, Alfonso.** Dr. en Farmacia. Profesor Titular - Universidad de Sevilla.
- **Miranda Guisado, M^a Luisa.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Morilla Romero de la Osa, Rubén.** Dr. en Bioquímica. Ayudante Doctor US.
- **Múñiz Grijalvo, Ovidio.** Dra. en Biología. FEA.
- **Navarro Morán, Arturo Manuel.** Diplomado en Enfermería. Investigador.
- **Respaldiza Salas, María Nieves.** Dra. en Medicina y Cirugía. Posdoctoral CIBER.
- **Rivero Rivero, Laura.** Dra. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Varela Aguilar, José Manuel.** Dr. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Vázquez Cueto, Carmen María.** Dra. en Farmacia. Catedrático - Universidad de Sevilla.
- **Yang Lai, Rosa María.** Dra. en Medicina/Profesor Asociado. FEA.



- Estudiar los mecanismos fisiopatogénicos implicados en la arteriosclerosis y su relación con la ingesta de grasas.
- Analizar los efectos vasculares adversos del sunitinib en modelos animales de experimentación y en humanos así como sus mecanismos de producción.
- Estudiar los efectos beneficiosos del aceite de acebuchina sobre las enfermedades cardiovasculares y las retinopatías asociadas a la hipertensión arterial.
- Evaluar el efecto de la L-carnitina en la disfunción vascular ocular relacionada con la hipertensión arterial.
- Estudiar el papel de la endoglina soluble y la adenosina en la fisiopatología de los procesos hipertensivos asociados al embarazo.

PUBLICACIONES

Familial Hypercholesterolaemia Diagnosis and Management. Alonso R, Pérez de Isla L, Múñiz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Mata P. *Eur Cardiol.* 2018 Aug;13(1):14-20.
FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Lowering Blood Pressure with the Combination of a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor and a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist in Type 2 Diabetic Patients: A Clinical Evidence. Arévalo-Lorido JC, Gómez JC, Huelgas RG, de Lucas DG, Polo LM, Aguilar JMV, Muñoz JE. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018 Dec;25(4):417-420.
FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. Ariza MJ, Rioja J, Ibarretxe D, Camacho A, Díaz-Díaz JL, Mangas A, Carbayo-Herencia JA, Ruiz-Ocaña P, Lamiquiz-Moneo I, Mosquera D, Sáenz P, Masana L, Múñiz-Grijalvo O, Pérez-Calahorra S, Valdivielso P, Spanish Dyslipidemia Registry. *J Clin Lipidol.* 2018 Nov - Dec;12(6):1482-1492.e3.
FI: 3,580 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

mPGES-1 (Microsomal Prostaglandin E Synthase-1) Mediates Vascular Dysfunction in Hypertension Through Oxidative Stress. Avendaño MS, García-Redondo AB, Zalba G, González-Amor M, Aguado A, Martínez-Revelles S, Beltrán LM, Camacho M, Cachofeiro V, Alonso MJ, Salaices M, Briones AM. *Hypertension.* 2018 Aug;72(2):492-502.
FI: 6,823 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR, Hemphill L, Múñiz-Grijalvo O, Santos RD, Baum S, Witztum JL. *J Clin Lipidol.* 2018 Sep - Oct;12(5):1234-1243.e5.
FI: 3,580 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Infant-juvenile type 2 diabetes. Calero Bernal ML, Varela Aguilar JM. *Rev Clin Esp.* 2018 Oct;218(7):372-381.
FI: 1,184 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Use of degludec insulin in chronic complex patients. Carretero Gómez J, Miramontes González JP, Varela Aguilar JM, Ena J, Arévalo Lorido JC, Diabetes and Obesity Working Group of Spanish Society of Internal Medicine. *Eur J Intern Med.* 2018 Jun;52:e27-e29.
FI: 3,282 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Evidence of the Red-Queen Hypothesis from Accelerated Rates of Evolution of Genes Involved in Biotic Interactions in Pneumocystis. Delaye L, Ruiz-Ruiz S, Calderón E, Tarazona S, Conesa A, Moya A. *Genome Biol Evol.* 2018 Jun 1;10(6):1596-1606.
FI: 3,940 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Infections in newly diagnosed Spanish patients with systemic lupus erythematosus: data from the RELES cohort. González-Echavarrí C, Capdevila O, Espinosa G, Suárez S, Marín-Ballvé A, González-León R, Rodríguez-Carballeira M, Fonseca-Aizpuru E, Pinilla B, Pallarés L, Ruiz-Irastorza G, RELES, Autoimmune Diseases Study Group GEAS. *Lupus.* 2018 Dec;27(14):2253-2261.
FI: 2,969 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Update concept of the dual blocking of the renin angiotensin aldosterone system. A new therapeutic option? León Jiménez D, Castilla Guerra L, López Chozas JM, Miramontes González JP. *Med Clin (Barc).* 2018 Jan 12;150(1):33-38.
FI: 1,168 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Delphi-RAND consensus of the Spanish Society of Internal Medicine on the controversies in anticoagulant therapy and prophylaxis in medical diseases. INTROMBIN Project (Uncertainty in thromboprophylaxis in internal medicine). Ruiz-Ruiz F, Medrano FJ, Navarro-Puerto MA, Rodríguez-Torres P, Romero-Alonso A, Santos-Lozano JM, Alonso-Ortiz Del Rio C, Varela-Aguilar JM, Calderón EJ, Marín-León I; en nombre de los integrantes del grupo de trabajo INTROMBIN. *Rev Clin Esp.* 2018;218(7):358-371
FI: 1,184 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Pneumocystis jirovecii infection in patients with acute interstitial pneumonia. Martínez-Rísquez MT, Friaiza V, de la Horra C, Martín-Juan J, Calderón EJ, Medrano FJ. *Rev Clin Esp.* 2018;218(8):417-420.
FI: 1,184 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Congenital cytomegalovirus, parvovirus and enterovirus infection in Mozambican newborns at birth: A cross-sectional survey. Madrid L, Varo R, Maculufe S, Nhamossa T, Muñoz-Almagro C, Calderón EJ, Esteva C, Carrilho C, Ismail M, Vieites B, Friaiza V, Lozano-Dominguez MDC, Menéndez C, Bassat Q. *PLoS One.* 2018; 13 (3): e0194186.
FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO



Pneumocystis jirovecii and Cystic Fibrosis in Brittany, France. Nevez G, Robert-Gangneux F, Pougnet L, Virmaux M, Belleguic C, Deneuille E, Rault G, Chevrier S, Ramel S, Le Bihan J, Guillaud-Saumur T, Calderon E, Le Govic Y, Gangneux JP, Le Gal S. Mycopathologia. 2018; 183 (1): 81-87.

FI: 1,476 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, Maynard GA, Steg PG, Weitz JI, Suh E, Spiro TE, Barnathan ES, Raskob GE; MARINER Investigators. N Engl J Med. 2018 Sep 20;379(12):1118-1127.

FI: 79,260 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

PROYECTOS

• RECOGNITION OF THE PRIMARY INFECTION BY PNEUMOCYSTIS IN INFANTS: A SILENT THREAT TO PUBLIC HEALTH

FINANCIADOR: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

IMPORTE: 74.959,50 €

DURACIÓN DEL PROYECTO (MESES): 36

• ESTUDIO MULTIDISCIPLINAR DE POTENCIALES MARCADORES PRECOCES DE PREECLAMPSIA: ESTUDIO EN MUESTRAS DE SANGRE OBTENIDAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTANTES SANAS Y CON PREECLAMPSIA, COMPLEMENTADO CON UN ESTUDIO EN RATAS GESTANTES A LAS QUE SE LE INDUCE PREECLAMPSIA

FINANCIADOR: CONSEJERÍA DE SALUD

IMPORTE: 60.224,33 €

DURACIÓN DEL PROYECTO (MESES): 36

• GRASA PANCREÁTICA, FUNCIÓN ENDOTELIAL Y REMODELADO ENDOTELIAL EN VARONES CON SÍNDROME METABÓLICO

FINANCIADOR: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

IMPORTE: 35.090,00 €

DURACIÓN DEL PROYECTO (MESES): 50

TESIS

• EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA MICROBIOTA FÚNGICA DE ESPUTO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUIÍSTICA

Doctorando: LAURA CARRASCO HERNÁNDEZ

Fecha de lectura: 09/05/2018

Director: QUINTANA GALLEGO ESTHER, DE LA HORRA PADILLA CARMEN

• VALORACIÓN DE LA ARTERIOESCLEROSIS CORONARIA SUBCLÍNICA MEDIANTE ANGIO-TC EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Doctorando: AURORA GONZÁLEZ ESTRADA

Fecha de lectura: 17/12/2018

Director: MÚÑIZ GRIJALVO OVIDIO

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

A. Espino y P. Stiefel. MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.

You & Us; 2018. ISBN 978-84-949080-3-3.

M.A. Romero Falcón y F.J. Álvarez Gutiérrez. Estudio inicial de la HTA: anamnesis, exploración física y pruebas complementarias. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 1-10. ISBN 978-84-949080-3-3.

J. M. López y J. M. López-Chozas. Medida de la PA: clínica, AMPA y MAPA. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 11-30. ISBN 978-84-949080-3-3.

L. Márquez, R. García y L. Beltrán. Técnicas diagnósticas en Riesgo Vascular y para la evaluación subclínica y clínica de lesiones de órgano diana. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 31-40. ISBN 978-84-949080-3-3.

R. García, J. Lanseros y L. Beltrán. Valoración del riesgo CV en el paciente hipertenso e hiperlipémico por tablas. Estratificación del riesgo CV del paciente. Tablas Score, Regicor, Framingham, Tabla de Riesgo Cardiovascular de la ACC/AHA 2013, SEH-LEHLA, etc. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 55-66. ISBN 978-84-949080-3-3.

C. Jiménez, L. Giménez y M. Miranda. Avances en el tratamiento de la HTA. Diferentes familias de antihipertensivos. Asociaciones. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 67-80. ISBN 978-84-949080-3-3.

F. Espinosa y A. Espino. ¿Cuándo sospechar que estamos ante una Hipertensión Arterial secundaria?. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 81-88. ISBN 978-84-949080-3-3.

P. García, C. Grande y P. Stiefel. Estudio sospecha de HTA renovascular y renal parenquimatosa. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 89-100. ISBN 978-84-949080-3-3.



J. C. Alarcón, C. Jiménez y P. Stiefel. Sospecha, diagnóstico y tratamiento del hiperaldosteronismo primario. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 101-108. ISBN 978-84-949080-3-3.

F. Espinosa, P. Remón y A. Espino. Estudio sospecha de incidentaloma suprarrenal y feocromocitoma/paraganglioma. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 109-128. ISBN 978-84-949080-3-3.

A. Camacho, P. Remon y R. Guerrero. Estudio de la HTA inducida por corticoides o desoxicorticosterona y otros desordenes endocrinos: hipotiroidismo e hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, acromegalia, hiperplasia adrenal congénita, y síndromes por exceso de mineralocorticoide. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 129-150. ISBN 978-84-949080-3-3.

R. López, J. López y O. Muñiz. Manejo de la HTA refractaria y/o resistente. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 151-156. ISBN 978-84-949080-3-3.

M. Pérez, J. C. Corona y J. M. López-Chozas. Estudio y manejo de la HTA en otras situaciones clínicas: anciano, síndrome metabólico, SAHOS, ictus, diabetes, enfermedad renal crónica, SCA. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 177-188. ISBN 978-84-949080-3-3.

M. Pérez, R. López y V. Alfaro. Estudio y manejo de la HTA en otras situaciones clínicas: Trasplante de órgano sólido, infección VIH, drogas y alcohol. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 189-196. ISBN 978-84-949080-3-3.

A. Camacho A. Chimenea y M. L. Miranda. Trastornos hipertensivos del embarazo. Anticonceptivos orales. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 197-210. ISBN 978-84-949080-3-3.

J. Lanseros, F. Nieto y V. Alfaro. Emergencias y Urgencias hipertensivas. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 211-220. ISBN 978-84-949080-3-3.

P. Stiefel. Preguntas breves y respuestas rápidas en Hipertensión Arterial. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 221-228. ISBN 978-84-949080-3-3.

F. Moreno y P. Stiefel. Guías actualizadas sobre HTA: comparativa. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 229-234. ISBN 978-84-949080-3-3.

J. R. López, P. Díaz y A. González-Estrada. Aspectos generales y estudio inicial de la dislipemia. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 235-252. ISBN 978-84-949080-3-3.

L. Márquez, F. Espinosa y A. González. Estudio y tratamiento de la Hipertrigliceridemia. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 253-264. ISBN 978-84-949080-3-3.

J. C. Alarcón y O. Muñiz. Estudio y tratamiento de la hipercolesterolemia. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 265-284. ISBN 978-84-949080-3-3.

J. Ternero, E. Pereira y A. Espino. Estudio y tratamiento de la dislipemia mixta. Evaluación del riesgo residual. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 285-302. ISBN 978-84-949080-3-3.

E. Pereira, J. Ternero y A. Espino. Estudio de las hipolipoproteinemias. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 303-314. ISBN 978-84-949080-3-3.

A. Camacho, C. Sendra y L. Beltrán. Estudio de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 315-336. ISBN 978-84-949080-3-3.

P. Díaz, F. Moreno y M. L. Miranda. Anti agregación en prevención de ECV. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 337-346. ISBN 978-84-949080-3-3.

O. Muñiz y A. Espino. Preguntas breves y respuestas rápidas en lípidos. Guías actualizadas sobre lípidos: comparativa. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 347-378. ISBN 978-84-949080-3-3.

O. Muñiz y A. Espino. Guías de práctica clínica en dislipemias. **MANUAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LÍPIDOS: TABLAS Y ALGORITMOS.** You & Us; 2018. Pp: 379-385. ISBN 978-84-949080-3-3.



RESUMEN

El Grupo de investigación "Coloproctología" empezó a funcionar a finales del año 2010 y está integrado por cirujanos, gastroenterólogos, patólogos, químicos, biólogos e ingenieros.

Las **enfermedades del colon, recto y ano** constituyen un importante problema de salud, es por eso que el grupo de investigación se constituye como pilar de referencia donde concursan las diferentes disciplinas clínicas para la realización de estudios tanto preclínicos como clínicos con una visión especialmente traslacional. En este escenario la **ingeniería tisular** tiene un papel relevante en nuestro grupo.

Las dos líneas principales de investigación iniciales de este grupo fueron; la búsqueda de estrategias no invasivas y eficaces para el tratamiento de las fístulas anales, tanto en pacientes normales como en aquellos que padecen Crohn (ha dado lugar a una publicación este año en la prestigiosas revistas Lancet y Gastroenterology), así como el diseño y construcción ex vivo en un biorreactor, de un bioesfínter funcional a partir de un

Coordinador del grupo

Fernando de la Portilla de Juan

Jefe de Sección de Coloproctología y Profesor asociado. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Universidad de Sevilla/CIBERehd.

Miembros del grupo

ÁREA CLÍNICA:

- **de la Cruz Ramírez, Mª Dolores.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Díaz Pavón, José Manuel.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **García Cabrera, Ana María.** Dra. en Medicina. FEA.
- **González de Pedro, Carlos.** Ldo. en Medicina. MIR.
- **Herrera Justiniano, José Manuel.** Ldo. en Medicina. FEA/Profesor Asociado.
- **Jiménez Rodríguez, Rosa Mª.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Jiménez Salido, Andrea.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Maestre Sánchez, Mª Victoria.** Dra. en Farmacia. Data Manager.
- **Ramallo Solis, Irene.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Reyes Díaz, María Luisa.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Trigo Salado, Claudio.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Vázquez Monchul, Jorge Manuel.** Dr. en Medicina. FEA.

ÁREA PRECLÍNICA:

- **Calero Castro, Francisco José.** Graduado Ingeniería de la Salud. Técnico.
- **López Alonso, Manuel.** Dr. en Medicina. Investigador Emérito.
- **Marco Pérez, Fernando de.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Molero Casado, Miguel.** Dr. en Químicas. Profesor Titular - Universidad de Sevilla.
- **Pereira Arenas, Sheila.** Lda. en Biología. Técnico.
- **Yuste Herranz, Yaiza.** Ingeniería de la Salud. Técnico.





andamio, células madre y factores de crecimiento. El objetivo final es que pueda ser utilizado en pacientes que nazcan sin ano o lo pierdan como consecuencia de un traumatismo o una amputación con fines oncológicos.

A nivel preclínico hemos avanzado en el diseño y adaptación de métodos de cultivos en andamios tridimensionales así como el diseño de un biorreactor (en colaboración con EBERS Medical Technology SL) y una estufa para cultivo con movimiento dinámico (Eppendorf) para la creación del bioesfínter.

Por último, se ha firmado un convenio interno de colaboración en materia de investigación con el PAIDI **TEP-229**, denominado Tecnología y Diseño de Productos Multicomponentes, de la Universidad de Sevilla. Se trata de un grupo especializado en el desarrollo y aplicaciones de materiales complejos (fluidos, sólidos y semisólidos) micro y nanoestructurados (películas interfaciales y emulsiones, disoluciones y geles de biopolímeros, suspensiones, matrices biopoliméricas, etc.). El grupo posee una sólida experiencia en el campo de las interrelaciones entre microestructura, reología y estabilidad de sistemas complejos formulados a partir de componentes diversos que aportan una funcionalidad específica para su uso en una gran variedad de aplicaciones.

También se trabaja con el grupo **TIC-178**, compuesto por profesores del Dpto. de Tecnología Electrónica de la Univ. de Sevilla e investigadores del Centro Nacional de Microelectrónica (IMSE-CNM), que colaboran en la creación de microsensores para control de cultivos.

PUBLICACIONES

Analysis of the comorbidities and role of laparoscopy in recurrent abdominal pain. Alonso Arroyo V, Molina Mata M, Cadaval Gallardo C, Moya Jiménez MJ, Granero Cendón R, Victoria Maestre M, Morcillo Azcárate J. *Cir Pediatr.* 2018 Feb 1;31(1):21-24.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Treatment algorithm for anal fissure. Consensus document of the Spanish Association of Coloproctology and the Coloproctology Division of the Spanish Association of Surgeons. Arroyo A, Montes E, Calderón T, Blesa I, Elía M, Salgado G, García-Armengol J, de-la-Portilla F. *Cir Esp.* 2018 May;96(5):260-267.

FI: 0,841 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Analysis of Quality Indicators for Colorectal Cancer Surgery in Units Accredited by the Spanish Association of Coloproctology. de la Portilla F, Builes S, García-Novoa A, Espín E, Kreisler E, Enríquez-Navascues JM, Biondo S, Codina A. *Cir Esp.* 2018 Apr;96(4):226-233.

FI: 0,841 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Local Mesenchymal Stem Cell Therapy in Experimentally Induced Colitis in the Rat. de la Portilla F, Yuste Y, Pereira S, Olano C, Maestre MV, Padillo FJ. *Int J Stem Cells.* 2018 May 30;11(1):39-47.

FI: 2,768 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Addition of Granulocyte/Monocyte Apheresis to Oral Prednisone for Steroid-dependent Ulcerative Colitis: A Randomized Multicentre Clinical Trial. Domènech E, Panés J, Hinojosa J, Annese V, Magro F, Sturmiolo GC, Bossa F, Fernández F, González-Conde B, García-Sánchez V, Dignass A, Herrera JM, Cabriada JL, Guardiola J, Vecchi M, Portela F, Ginard D, ATTICA Study Group by the Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. *J Crohns Colitis.* 2018 May 25;12(6):687-694.

FI: 6,637 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Fecal incontinence in older patients. A narrative review. García Cabrera AM, Jiménez Rodríguez RM, Reyes Díaz ML, Vázquez Monchul JM, Ramos Fernández M, Díaz Pavón JM, Palacios González C, Padillo Ruiz FJ, de la Portilla de Juan F. *Cir Esp.* 2018 Mar;96(3):131-137.

FI: 0,841 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

A New Perspective on Vacuum-Assisted Closure for the Treatment of Anastomotic Leak Following Low Anterior Resection for Rectal Cancer, Is It Worthy? Jiménez-Rodríguez RM, Araujo-Míguez A, Sobrino-Rodríguez S, Héller F, Díaz-Pavón JM, Bozada García JM, De la Portilla F. *Surg Innov.* 2018 Aug;25(4):350-356.

FI: 1,549 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

IgG4-related sclerosing mesenteritis, a rare condition that causes abdominal pain. Mejías Manzano MLÁ, Trigo Salado C, Serrano Jiménez M, Parada Blázquez MJ, Leo Carnerero E. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Mar;110(3):201-203.

FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Topical mesalazine as a cause of Stevens-Johnson syndrome. Núñez Ortiz A, Trigo Salado C, de la Cruz Ramírez MD, Herrera Justiniano JM, Leo Carnerero E. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Nov;110(11):736-738.

FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, Dignass A, Nachury M, Ferrante M, Kazemi-Shirazi L, Grimaud JC, de la Portilla F, Goldin E, Richard MP, Díez MC, Tagarro I, Leselbaum A, Danese S, ADMIRE CD Study Group Collaborators. *Gastroenterology.* 2018 Apr;154(5):1334-1342.e4.

FI: 20,773 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Robotic Versus Laparoscopic Minimally Invasive Surgery for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Prete FP, Pezzolla A, Prete F, Testini M, Marzaioli R, Patriti A, Jiménez-Rodríguez RM, Gurrado A, Strippoli GFM. *Ann Surg.* 2018 Jun;267(6):1034-1046.

FI: 9,203 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI



Translational pancreatic cancer research: A comparative study on patient-derived xenograft models. Rubio-Manzanares Dorado M, Marín Gómez LM, Aparicio Sánchez D, Pereira Arenas S, Praena-Fernández JM, Borrero Martín JJ, Farfán López F, Gómez Bravo MÁ, Muntané Relat J, Padillo Ruiz J. World J Gastroenterol. 2018 Feb 21;24(7):794-809.

FI: 3,300 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Crohn's disease and cystic fibrosis: there is still a lot to learn. Trigo Salado C, Leo Carnerero E, de la Cruz Ramírez MD. Rev Esp Enferm Dig. 2018 Dec;110(12):835-836.

FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Anti-Inflammatory Local Effect of Hydroxytyrosol Combined with Pectin-Alginate and Olive Oil on Trinitrobenzene Sulfonic Acid-Induced Colitis in Wistar Rats. Voltes A, Bermúdez A, Rodríguez-Gutiérrez G, Reyes ML, Olano C, Fernández-Bolaños J, Portilla F. J Invest Surg. 2018 May 15:1-7.

FI: 1,122 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **DESARROLLO DE UNA MATRIZ 3D CREADA CON BIOPOLIMERO ENRIQUECIDO CON FACTORES DE CRECIMIENTO, CON ANDAMIO PARA LA INGENIERÍA DE TEJIDO MUSCULAR EN LA CREACIÓN DE UN BIOSFÍNTER. ÚLTIMA FASE DEL PROYECTO: SISTEMATIZACIÓN PRODUCCIÓN PRECLÍNICA**

Financiador: ASOCIACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN Y FORMACIÓN EN COLOPROCTOLOGÍA

Importe: 6.600,00 €

Duración del proyecto (meses): 46

- **ESTUDIO FASE I/IIA PARA EVALUAR LA FACTIBILIDAD DEL SEGUIMIENTO DE HERIDAS QUIRÚRGICAS A TRAVÉS DE UNA APLICACIÓN MÓVIL**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 16.790,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

PATENTES

- **DISPOSITIVO PARA LEGRADO DE TRACTOS FISTULOSOS**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Fecha Solicitud: 28/12/2018

Número de Registro: P201831289

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

de la Portilla F. COMPENDIO TEÓRICO PRÁCTICO ECOGRAFÍA ANORRECTAL Y COLÓNICA DE ECOGRAFÍA ANORRECTAL. Foinco; 2018. ISBN 978-84-616-2775-2.

de la Portilla F. APUNTES SOBRE BIOMECÁNICA DE FLUIDOS PARA INGENIEROS BIOMÉDICOS Y DE LA SALUD. Foinco; 2018. ISBN 978-84-617-4684-2.



RESUMEN

El grupo arriba detallado tiene una dilatada experiencia en el estudio de nuevos modelos asistenciales acordes con las nuevas expectativas y demandas ciudadanas, y se ha constituido como un verdadero pionero en nuestro país en la atención a pacientes frágiles y vulnerables, cuyo paradigma más claro es el Paciente Pluripatológico, articulando una alternativa asistencial novedosa que parte de una estrecha interrelación y colaboración entre Atención Primaria y Especializada.

Por otro lado, cuenta ya con experiencia en la coordinación de varios estudios multicéntricos a nivel nacional tanto observacionales como de intervención (ensayos clínicos y cuasiexperimentales) sobre poblaciones vulnerables. Sus líneas y proyectos de investigación prioritarios actualmente son SEIS:

1. Línea de investigación clínica de paciente pluripatológico y con enfermedades crónicas complejas y avanzadas.
2. Línea de investigación clínica en pacientes con Fractura de Cadera.
3. Línea de desarrollo tecnológico y TICs en la mejora de la asistencia a poblaciones vulnerables.
4. Línea de investigación clínico-básica en envejecimiento y terapias anti-envejecimiento.
5. Línea de investigación en pacientes en trayectoria de final de vida y cuidados paliativos.
6. Línea de investigación en continuidad asistencial, relación interniveles, y resultados en salud.

Coordinador del grupo

Máximo Bernabeu Wittel

Facultativo Especialista de Área de la UGC de Medicina Interna. Director del Plan Estratégico de Formación Integral del SSPA - Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesor Asociado - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Acosta García, Héctor.** Ldo. en Farmacia. FEA.
- **Aguilera González, María del Carmen.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Álvaro Lara, Eva Rocío.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Barón Franco, Bosco.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Bohórquez Colombo, Pilar.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Díaz Benavente, Magdalena.** Lda. en Antropología/Dpda. en Enfermería. Coordinadora de cuidados.
- **Díaz Jiménez, Pablo.** Ldo. en Medicina. MIR.
- **Díaz Torres, Miguel Ángel.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Galindo Ocaña, Francisco Javier.** Doctor en Medicina. FEA.
- **Galván Banqueri, Mercedes.** Dra. en Farmacia. FEA.
- **García Gutiérrez, Manuel.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **González Molina, Álvaro.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Guisado Gil, Ana Belén.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Hernández Quiles, Carlos.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Higuera Vila, Laura de la.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Hurtado Ganoza, Abelardo.** Ldo. en Medicina. MIR.
- **Jiménez de Juan, Carlos.** Ldo. en Medicina. MIR.
- **Ladrón de Guevara García, Margarita.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Martín Sanz, María del Val.** Dra. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Martínez Turrión, Javier.** Ldo. en Farmacia. Técnico.
- **Mejías Trueba, Marta.** Lda. en Farmacia. FIR.
- **Mendoza Giraldo, Diana.** Lda. en Medicina y Cirugía. MIR.
- **Moreno Gaviño, Lourdes.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Navarro Rodríguez, Antonio.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Nieto Martín, María Dolores.** Dra. en Medicina y Cirugía. FEA/Intensificación.
- **Ollero Baturone, Manuel.** Dr. en Medicina. Director de la Unidad de Gestión Clínica/Intensificación.
- **Ortiz Camúñez, María Ángeles.** Dra. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Pascual de la Piza, Beatriz.** Dra. en Medicina. FEA/Intensificación.
- **Prado Mel, M^a Elena.** Lda. en Farmacia. FEA.
- **Quiroga Alonso, María Victoria.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Ramírez Duque, Nieves.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Rincón Gómez, Manuel.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Rivas Cobas, Paula Carlota.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Rodríguez Pérez, Aitana.** Lda. en Farmacia. Técnico.
- **Rodríguez Ramallo, Héctor.** Ldo. en Farmacia. FIR.
- **Romero Carmona, Susana.** Dpda. en Enfermería. Técnico.
- **Sánchez Fidalgo, Susana.** Dra. en Farmacia. Ayudante doctor – Universidad Sevilla.
- **Santos Ramos, Bernardo.** Ldo. en Farmacia. FEA.
- **Tristancho Pérez, Ángela M^a.** Lda. en Farmacia. Técnico.
- **Villalva Moreno, Ángela.** Lda. en Farmacia. Técnico.



PUBLICACIONES

Ketoacidosis due to empagliflozin, a paradigm shift. Case report and review of literature.

Hernández-Quiles C, Ramírez-Duque N, Acosta-Delgado D. Curr Diabetes Rev. 2018 Jul 25.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Pneumoperitoneum by subcutaneous injections of GLP-1 analogues. A case report.

Miras I, Ramírez N, Sánchez P, Hernández C, Acosta D. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018 Nov;65(9):548-549.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Association Between Drug Burden Index and Functional and Cognitive Function in Patients with Multimorbidity.

Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Rodríguez-Pérez A, Báñez-Toro D, Sánchez-Fidalgo S, Pérez-Guerrero MC, Santos-Ramos B, Nieto-Martín MD. Curr Pharm Des. 2018;24(28):3384-3391.

FI: 2,757 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Validation of the LESS-CHRON criteria: reliability study of a tool for deprescribing in patients with multimorbidity.

Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Sierra-Torres MI, Villalba-Moreno A, Nieto-Martín MD, Galván-Banqueri M, Santos-Ramos B. Eur J Hosp Pharm-SP. 2018.

FI: 0,538 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Proyecto de mejora del tratamiento con hierro en pacientes ingresados en un centro sociosanitario.

García-Avello Fernández-Cueto A, Galva Borrás MI, Cañizares Huerte-Mendiocab J, Ramos Morenob R, Martínez Turrióna J, Santos Ramos B. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2018 Jun;53(S1):1-184.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Systematic review of the efficacy of statins for the treatment of Alzheimer's disease.

Mejías-Trueba M, Pérez-Moreno MA, Fernández-Arche MÁ. Clin Med (Lond). 2018 Feb;18(1):54-61.

FI: 1,497 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Effectiveness of an intervention strategy in the biosimilar glargine prescription pattern in primary care.

Saborido-Cansino C, Santos-Ramos B, Carmona-Saucedo C, Rodríguez-Romero MV, González-Martín A, Palma-Amaro A, Rojas-Lucena IM, Almeida-González C, Sánchez-Fidalgo S. Aten Primaria. 2018 May 31. pii: S0212-6567(17)30521-8.

FI: 1,148 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• **HIERRO CARBOXIMALTOSA CON O SIN ERITROPOYETINA PARA LA REDUCCIÓN DE REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES EN PACIENTES CON FRACTURA DE CADERA. ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO RANDOMIZADO**

Financiador: SOCIEDAD ANDALUZA DE MEDICINA INTERNA

Importe: 3.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

• **CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, MORTALIDAD Y USO DE LOS RECURSOS SANITARIOS EN PACIENTES INSTITUCIONALIZADOS DE SEVILLA**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD

Importe: 41.285,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• **MODELO PRONÓSTICO Y DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD A CINCO AÑOS PARA PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA EN ANDALUCÍA**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD

Importe: 41.572,50 €

Duración del proyecto (meses): 42

• **ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA CORRELACIÓN PRONÓSTICA DE LAS ESCALAS ANTICOLINÉRGICAS SOBRE EL DETERIORO COGNITIVO Y CAÍDAS EN PACIENTES PLURIPATOLÓGICO. ELABORACIÓN DE RECOMENDACIONES**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 54.602,15 €

Duración del proyecto (meses): 36

• **IMPACTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS Y NECESIDADES COMPLEJAS DE SALUD EN MEDICINA INTERNA. PROYECTO CRONICOM**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 30.259,35 €

Duración del proyecto (meses): 36

• **VALIDACIÓN DE UN MODELO PRONÓSTICO PARA PACIENTES CON ENFERMEDADES MÉDICAS NO NEOPLÁSICAS EN ESTADO AVANZADO EN ATENCIÓN PRIMARIA: PROYECTO PALIAR PRIMARIA**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 69.575,00 €

Duración del proyecto (meses): 60



- **ELABORACIÓN DE UNA LISTA DE SEÑALES ALERTANTES PARA DETECTAR EVENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS EN PACIENTES MAYORES CRÓNICOS CON MULTIMORBIDAD**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 6.050,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

- **CONCORDANCIA ENTRE CIE9MC Y LA IDENTIFICACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 19.733,43 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **DESARROLLO TECNOLÓGICO INTEGRAL DE HERRAMIENTAS PARA LA MEJORA DE LA SEGURIDAD DE PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS: DESPRESCRIPCIÓN, REDUCCIÓN DE CARGA ANTICOLINÉRGICA Y TRIGGER TOOL. PROYECTO LESS-PHARMA-CHRON**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 45.214,87 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **ENSAYO CLINICO RANDOMIZADO MULTICÉNTRICO DE UN PLAN DE ATENCIÓN CLÍNICA INTEGRAL COMPARTIDA CON O SIN TELEMONITORIZACIÓN DE BIOCONSTANTES A PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS EN ESTADÍOS AVANZADOS. PROYECTO ATLAN_TIC**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 34.500,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **FAIR4HEALTH - IMPROVING HEALTH RESEARCH IN EU THROUGH FAIR DATA**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 403.562,50 €

Duración del proyecto (meses): 36

PATENTES

- **CONVERSOR CIE9-PPP: EJECUTABLE PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS MEDIANTE CÓDIGOS CIE9-MC**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Fecha Solicitud: 10/11/2018

Número de Registro: RPI201899904942043





PUBLICACIONES

Treatment of posttraumatic bone defects of the forearm with vascularized fibular grafts. Follow up after fourteen years.

Cano-Luís P, Andrés-Cano P, Ricón-Recarey FJ, Giráldez-Sánchez MA. Injry. 2018 Sep;49 Suppl 2:S27-S35.

FI: 2,199 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Pelvic post-traumatic asymmetry: Assessment and sequenced treatment. Cano-Luís P, Giráldez-Sánchez MÁ, Andrés-Cano P. EFORT Open Rev. 2018 May 21;3(5):335-346.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Mid-term outcomes of mobile-bearing lateral unicompartmental knee arthroplasty. Fornell S, Prada E, Barrena P, García-Mendoza A, Borrego E, Domecq G. Knee. 2018 Dec;25(6):1206-1213.

FI: 1,903 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Effects of electrical stimulation in the treatment of osteonecrosis of the femoral head. Fornell S, Ribera J, Mella M, Carranza A, Serrano-Toledano D, Domecq G. Hip Int. 2018 Jul;28(4):434-441.

FI: 1,276 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Histological study of the docking site after bone transport. Temporal evolution in a sheep model. López-Pliego EM, Mora-Macías J, Giráldez-Sánchez MÁ, Domínguez J, Reina-Romo E. Injry. 2018 Nov;49(11):1987-1992.

FI: 2,199 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

CFTR Genotype and Maximal Exercise Capacity in Cystic Fibrosis: A Cross-sectional Study. Radtke T, Hebestreit H, Gallati S, Schneiderman JE, Braun J, Stevens D, Hulzebos EH, Takken T, Boas SR, Urquhart DS, Lands LC, Tejero S, Sovtic A, Dwyer T, Petrovic M, Harris RA, Karila C, Savi D, Usemann J, Mei-Zahav M, Hatzigorou E, Ratjen F, Kriemler S, CFTR-Exercise study group. Annals of the American Thoracic Society;2018 Feb 1;15(2):209-216.

FI: 4,006 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PATENTES

• CHALECO PORTÁTIL PARA LA APLICACIÓN DE TERAPIA PULMONAR Y PROCEDIMIENTO ASOCIADO

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, SESID

Fecha Solicitud: 13/06/2018

Número de Registro: EP16863723.9

Coordinador del grupo

Miguel Ángel Giráldez Sánchez

Facultativo Especialista de Área en Cirugía Ortopédica y Traumatología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Anayas Rojas, Manuel.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Belascoáin Benítez, Eduardo.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Cano Luis, Pedro.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Fornel Pérez, Salvador.** Dr. en Medicina. FEA.
- **García Parra, Pablo.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Gil Álvarez, Juan José.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Lázaro González, Ángel.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Lirola Criado, José.** Dr. en Medicina. FEA.
- **López-Puerta González, José María.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Serrano Escalante, Francisco.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Tejero García, Sergio.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Toledo Romero, Miguel Ángel.** Ldo. en Medicina. FEA.





Miembros del grupo

- **Barrera Pulido, Fernando.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Gacto Sánchez, Purificación.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Infante Cossío, Pedro.** Dr. en Medicina. FEA.
- **Lagares Borrego, Araceli.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Miralles Marrero, Francisca.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Sicilia Castro, Domingo.** Dr. en Medicina. FEA.

RESUMEN

Este grupo de investigación se caracteriza por su composición multidisciplinar. Cirujanos de diferentes disciplinas e ingenieros expertos en el tratamiento de la imagen médica y en el diseño industrial, aúnan sus esfuerzos para la mejora de los procesos quirúrgicos. La combinación de ambas disciplinas les permite investigar y avanzar, posibilitando el desarrollo de nuevos productos y servicios sanitarios que buscan la mejora de la calidad y de la eficiencia de los procesos quirúrgicos.

Entre las actividades científicas realizadas por el equipo destaca la inclusión de tecnologías de visualización como la realidad virtual para la planificación y optimización de los procesos quirúrgicos. En esa línea, los investigadores han participado en el desarrollo del software VirSSPA que permite la simulación de la cirugía en un PC convencional a partir de imágenes radiológicas del paciente en 2D. VirSSPA es el resultado de varios proyectos de I+D+i financiados por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Como hito a resaltar, en mayo del 2011 se firmó el acuerdo de licencia para la explotación comercial de dicha aplicación y del Sistema Integral de Gestión del Conocimiento. Dicho acuerdo fue firmado por el Servicio Andaluz de Salud, Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla e IKIRIA Knowledge.

También mencionamos la línea de investigación, en concordancia con la anterior, consistente en la incorporación de metodologías de fabricación tridimensional mediante prototipado rápido. Investigadores de este equipo con el apoyo de la Unidad de Apoyo a la innovación (UCAi), constituyen en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) el laboratorio de fabricación digital de biomodelos FAB_LAB_HUVR. El laboratorio tiene como objeto la generación de biomodelos 3D virtuales y físicos aplicables en las diferentes fases del proceso quirúrgico, planificación, guiado intraoperatorio y seguimiento post-operatorio. Desde que comienza el laboratorio hasta la actualidad se han realizado más de 1300 biomodelos, proporcionando servicios no sólo a los profesionales del HUVR sino también a otros Hospitales nacionales e internacionales de prestigio.

PUBLICACIONES

Extra gingival Pregnancy Pyogenic Granuloma on the Lip. Canivell-Zabaleta M, Martín-Lozano G, Olmos-Juárez E, Fontillón-Alberdi M, Infante-Cossío P. J Craniofac Surg. 2018 Jan;29(1):e49-e50.

FI: 0,772 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Preventive dental management of osteonecrosis of the jaws related to zoledronic acid treatment. Coello-Suanzes JA, Rollón-Ugalde V, Castaño-Seiquer A, Lledo-Villar E, Herce-López J, Infante-Cossío P, Rollón-Mayordomo A. Oral Dis. 2018 Sep;24(6):1029-1036.

FI: 2,310 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO





Toxic epidermal necrolysis treatment without immunosuppressive therapy in a Burn Centre: a series of 10 cases. Gacto-Sánchez P, Pereyra-Rodríguez JJ, Carbajal J, Gómez-Cía T, Conejo-Mir J. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb;32(2):e66-e68.

FI: 4,287 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Complications after superficial parotidectomy for pleomorphic adenoma. Infante-Cossío P, González-Cardero E, García-Perla-García A, Montes-Latorre E, Gutiérrez-Pérez JL, Prats-Golczer VE. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018 Jul 1;23(4):e485-e492.

FI: 1,671 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Supraorbital Leiomyoma. Infante-Cossío P, Infante-Cossío M, Herce-López J, Rollón-Mayordomo A. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2018 Mar/Apr;34(2):e71.

FI: 1,283 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Randomized, double-blind study comparing percutaneous electrolysis and dry needling for the management of temporomandibular myofascial pain. López-Martos R, González-Pérez LM, Ruiz-Canela-Méndez P, Urresti-López FJ, Gutiérrez-Pérez JL, Infante-Cossío P. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018 Jul 1;23(4):e454-e462.

FI: 1,671 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Ecthyma Gangrenosum in the Eyelid. Martín-Lozano G, Canivell-Zabaleta M, Torres-Carranza E, Cabre-ra-Pérez R, Infante-Cossío P. J Craniofac Surg. 2018 Mar;29(2):531-532.

FI: 0,772 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Quality of life after reconstruction with a free forearm flap in patients who have survived oral cancer for more than five years. Rollón-Mayordomo A, Herce-López J, Lozano-Rosado R, Gallana-Álvarez S, Salazar-Fernández CI, Infante-Cossío P. Br J Oral Maxillofac Surg. 2018 Feb;56(2):158-159.

FI: 1,260 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **ESTUDIO COMPARATIVO, PROSPECTIVO Y ALEATORIZADO DE LA ELECTROLISIS PERCUTÁNEA INTRATISULAR VS PUNCIÓN SECA PROFUNDA DEL MÚSCULO PTERIGOIDEO LATERAL EN EL SÍNDROME DE DOLOR MIOFASCIAL**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 9.196,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

TESIS

- **EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA APLICACIÓN DE LA ELECTROLISIS PERCUTÁNEA INTRATISULAR EN EL VIENTRE SUPERIOR DEL MÚSCULO PTERIGOIDEO LATERAL COMO TRATAMIENTO DEL DOLOR MIOFASCIAL TEMPOROMANDIBULAR**

Doctorando: RICARDO LÓPEZ MARTOS

Fecha de lectura: 12/01/2018

Director: INFANTE COSSÍO PEDRO, GONZÁLEZ PÉREZ LUIS MIGUEL





Coordinadores del grupo

Carmen Echevarría Ruiz de Vargas

Dra. en Medicina y Cirugía. Directora de la UGC de Medicina Física y Rehabilitación - Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesora Asociada al departamento de Radiología y Medicina Física - Universidad de Sevilla.

José Antonio Expósito Tirado

Dr. en Medicina y Cirugía. Director de UGC de Traumatología y Rehabilitación en el Hospital Virgen de Valme de Sevilla. Profesor Asociado al departamento de Radiología y Medicina Física - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Barrera Chacón, Juana M.** Lda. en Medicina y Cirugía. Jefa de Sección de Neurorehabilitación.
- **Ferrand Ferri, Patricia.** Lda. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Galván Ruiz, Antonio.** Ldo. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **García Obrero, Inmaculada.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Jiménez Sarmiento Aguas Santa**
- **Ferrer González Begoña**
- **López Lozano, Ana M^a.** Lda. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **López Salguero Ana Belen**
- **Martínez-Sahuquillo Amuedo, M^a. Encarnación.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Méndez Bosco**
- **Rendon Fernandez Beatriz**
- **Rodríguez Burgos Carmen**
- **Rodríguez García, Jorge.** Ldo. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Rodríguez-Piñero Durán, Manuel.** Dr. en Medicina. Director UGC-HUVM. Profesor Asociado.
- **Zarco Perrián, María José.** Dra. en Medicina. FEA.

RESUMEN

La actividad investigadora se centra en líneas de atención consolidadas de nuestros pacientes con discapacidad y en proceso de Rehabilitación o Readaptación funcional.

Las principales líneas de investigación consolidadas en nuestro grupo están centradas en:

- Rehabilitación del paciente con daño cerebral adquirido. Dos líneas fundamentales:
 - Tratamiento del Daño cerebral traumático, con especial interés en el diagnóstico y tratamiento neurocognitivo en estos pacientes
 - Abordaje integral de la espasticidad en pacientes con Ictus y Daño cerebral. Con especial atención a tratamiento con Toxina botulínica
- Rehabilitación del paciente con lesión medular.
- Rehabilitación cardíaca.
- Rehabilitación Infantil.
- Diagnóstico y evaluación instrumentada de los trastornos del movimiento.



Dentro de estas líneas de investigación se han llevado a cabo estudios centrados principalmente:

- Conocer las características epidemiológicas de los distintos procesos, especialmente en pacientes con Daño cerebral y la Lesión medular en Andalucía.
- Evaluación de resultados en salud con procedimientos terapéuticos específicos.
- Evaluación de resultados, con la incorporación de nuevas tecnologías para mejorar la efectividad y eficiencia de nuestras actuaciones diagnósticas y/o terapéuticas, como la Realidad virtual.
- La incorporación de la Tele Rehabilitación en el abordaje de pacientes con daño cerebral.
- Se ha incorporado el Laboratorio de Análisis del Movimiento, donde se incluye el Análisis de marcha en Neurorehabilitación. Dos líneas de actuación fundamentales:
 - Estudio del Análisis de marcha en pacientes con Parálisis Cerebral
 - Estudio de Análisis de marcha en el Ictus, Lesión Medular, y Daño Cerebral
- Como innovación reseñar los estudios dirigidos a la mejora de la atención neurocognitiva en el paciente con daño cerebral adquirido utilizando en el proceso terapéutico las Tecnologías de la Información y Comunicación (TICs) que nos permitirá llevar a cabo el tratamiento al domicilio mejorando la accesibilidad de estas terapias y evitando desplazamientos al paciente y cuidador.

PUBLICACIONES

Effect of a distal weight-bearing implant on visual analog scale scores in 23 transfemoral amputees. Guirao Cano L, Samitier Pastor B, Maldonado Garrido D, Rodríguez-Piñero Durán M, Expósito Tirado J, Peraita-Costa I, Morales-Suárez-Varela M. *Int J Rehabil Res.* 2018 Sep;41(3):258-261.

FI: 1,432 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Autonomous rehabilitation at stroke patients home for balance and gait: safety, usability and compliance of a virtual reality system. Held JP, Ferrer B, Mainetti R, Steblin A, Hertler B, Moreno-Conde A, Dueñas A, Pajaro M, Parra-Calderón CL, Vargiu E, José Zarco M, Barrera M, Echevarría C, Jódar-Sánchez F, Luft AR, Borghese NA. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018 Aug;54(4):545-553.

FI: 2,208 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Long-Term Efficacy of Ultrasound-Guided Injection of IncobotulinumtoxinA in Piriformis Syndrome. Rodríguez-Piñero M, Vidal Vargas V, Jiménez Sarmiento AS. *Pain Med.* 2018 Feb 1;19(2):408-411.

FI: 2,782 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Utilidad y satisfacción respecto a una consulta virtual interniveles de patología musculoesquelética con rehabilitación. Vidal Vargas V, Romero torres MD, López Rodríguez Y, Rodríguez-Piñero Durán M. *Rev Clin Med Fam.* 2018 Jun;11(2):120-121.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

Sánchez Galeote E, González Oria MO, Galván Ruiz A. Parámetros básicos: frecuencia, profundidad, ganancia y foco. **LO IMPRESCINDIBLE EN ECOGRAFÍA PARA UN RESIDENTE DE REHABILITACIÓN.** Grunenthal; Pp: 9-24. ISBN 978-84-697-4249-5.

Álamo Vera, V; Jiménez Sarmiento, A; Ferrer González, B. Ecogenicidad de los tejidos. **LO IMPRESCINDIBLE EN ECOGRAFÍA PARA UN RESIDENTE DE REHABILITACIÓN.** Grunenthal; Pp: 25-38. ISBN 978-84-697-4249-5.

Gamarra Santa Cruz MV, Galván Ruiz A, Ferrand Ferri P. Estructuras clave en miembro inferior para la infiltración ecoguiada. **LO IMPRESCINDIBLE EN ECOGRAFÍA PARA UN RESIDENTE DE REHABILITACIÓN.** Grunenthal; Pp: 39-53. ISBN 978-84-697-4249-5.

Crespo Rivero, T; Rendón Fernández, B; Méndez Ferrer, B. Estructuras clave en miembro superior para infiltración ecoguiada. **LO IMPRESCINDIBLE EN ECOGRAFÍA PARA UN RESIDENTE DE REHABILITACIÓN.** Grunenthal; Pp: 54-64. ISBN 978-84-697-4249-5.

Carvajal Ramos, E; Muñoz Jiménez, A; Jiménez Sarmiento, A. Exploración sistematizada de la muñeca y mano. **LO IMPRESCINDIBLE EN ECOGRAFÍA PARA UN RESIDENTE DE REHABILITACIÓN.** Grunenthal; Pp: 81-96. ISBN 978-84-697-4249-5.





Dieta, nutrición y prevención de enfermedades en Atención Primaria (Grupo Al-Andalus)



Coordinador del grupo

José Lapetra Peralta

Doctor en Medicina, Médico Especialista en Medicina de Familia. Investigador Principal del Grupo del CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB06/03/0099). Grupo de Investigación Al-Andalus ("Dieta, Nutrición y Prevención de Enfermedades en Atención Primaria") Unidad de Investigación. Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla. Servicio Andaluz de Salud.

Miembros del grupo

- **Álvarez Herrero, María Ángeles.** Lda. en Magisterio. Data Manager.
- **Caballero Valderrama, María.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Corchado Albalat, Yolanda.** Dra. en Medicina. Médico de Familia.
- **de Francisco Montero, M^a Carmen.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Domínguez Espinaco, Cristina.** Graduada en Enfermería. Técnico.
- **García de la Corte, Francisco José.** Ldo. en Medicina. Médico de Familia.
- **Iglesias Bonilla, Pablo.** Dr. en Medicina. Médico de Familia.
- **Lama Herrera, Carmen.** Lda. en Medicina. Médico de Familia.
- **Lozano Rodríguez, Jesús Manuel.** Dr. en Medicina. Médico de Familia.
- **Mayoral Sánchez, Eduardo.** Ldo. en Medicina. Médico de Familia.
- **Miró Moriano, Leticia.** Dra. en Farmacia. Técnico Superior en Dietética.
- **Ortega Calvo, Manuel.** Dr. en Medicina. Médico de Familia. Profesor Asociado.
- **Román Torres, Pilar.** Dra. en Medicina. Médico de Familia.
- **Santos Calonge, Amparo.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Santos Lozano, José Manuel.** Dr. en Medicina. Médico de Familia. Profesor Asociado. Co-Investigador Principal del Grupo del CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB06/03/0099)
- **Toro Cortés, Carmen.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Urbano Fernández, Víctor.** Dr. en Medicina. Médico de Familia.
- **Vaquero Díaz, Sergio.** Graduado en Enfermería. Técnico

RESUMEN

Somos un grupo de investigación específico de Atención Primaria, constituido fundamentalmente por médicos de familia que dedican la mayor parte de su tiempo a llevar a cabo labor asistencial en Centros de Salud dependientes del Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla (Servicio Andaluz de Salud).

Al trabajar en Atención Primaria, que es la puerta de entrada a nuestro sistema sanitario, estamos en una situación privilegiada para tener una visión general y muy real de los problemas de salud que afectan y preocupan a los ciudadanos.





Nuestras líneas de investigación son:

- 1) Dieta, nutrición y prevención de enfermedades;
- 2) epidemiología cardiovascular;
- 3) hipertensión arterial y medida ambulatoria de la presión arterial;
- 4) calidad de vida relacionada con la salud;
- 5) evaluación económica de Tecnologías Sanitarias.

PUBLICACIONES

Validity Assessment of Low-risk SCORE Function and SCORE Function Calibrated to the Spanish Population in the FRESKO Cohorts. Baena-Díez JM, Subirana I, Ramos R, Gómez de la Cámara A, Elosua R, Vila J, Marín-Ibáñez A, Guembe MJ, Rigo F, Tormo-Díaz MJ, Moreno-Iribas C, Cabré JJ, Segura A, Lapetra J, Quesada M, Medrano MJ, González-Diego P, Frontera G, Gavrila D, Ardanaz E, Basora J, García JM, García-Lareo M, Gutiérrez-Fuentes JA, Mayoral E, Sala J, Dégano IR, Francès A, Castell C, Grau M, Marrugat J. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Apr;71(4):274-282.

FI: 5,166 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Interaction between cardiovascular risk factors and body mass index and 10-year incidence of cardiovascular disease, cancer death, and overall mortality. Barroso M, Goday A, Ramos R, Marín-Ibáñez A, Guembe MJ, Rigo F, Tormo-Díaz MJ, Moreno-Iribas C, Cabré JJ, Segura A, Baena-Díez JM, de la Cámara AG, Lapetra J, Quesada M, Medrano MJ, Berjón J, Frontera G, Gavrila D, Barricarte A, Basora J, García JM, García-Lareo M, Lora-Pablos D, Mayoral E, Grau M, Marrugat J; FRESKO Investigators. *Prev Med*. 2018 Feb;107:81-89.

FI: 3,483 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Effects of the Ser326Cys Polymorphism in the DNA Repair OGG1 Gene on Cancer, Cardiovascular, and All-Cause Mortality in the PREDIMED Study: Modulation by Diet. Corella D, Ramírez-Sabio JB, Coltell O, Ortega-Azorín C, Estruch R, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Sorlí JV, Castañer O, Arós F, García-Corte FJ, Serra-Majem L, Gómez-Gracia E, Fiol M, Pintó X, Saez GT, Toledo E, Basora J, Fitó M, Cofán M, Ros E, Ordovas JM. *J Acad Nutr Diet*. 2018 Apr;118(4):589-605.

FI: 4,021 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Plasma lipidome patterns associated with cardiovascular risk in the PREDIMED trial: A case-cohort study. Razquin C, Liang L, Toledo E, Clish CB, Ruiz-Canela M, Zheng Y, Wang DD, Corella D, Castaner O, Ros E, Aros F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Santos-Lozano JM, Guasch-Ferre M, Serra-Majem L, Sala-Vila A, Buil-Cosiales P, Bullo M, Fito M, Portoles O, Estruch R, Salas-Salvadó J, Hu FB, Martínez-González MA. *Int J Cardiol*. 2018 Feb 15;253:126-132.

FI: 4,034 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Plasma branched chain/aromatic amino acids, enriched Mediterranean diet and risk of type 2 diabetes: case-cohort study within the PREDIMED Trial. Ruiz-Canela M, Guasch-Ferré M, Toledo E, Clish CB, Razquin C, Liang L, Wang DD, Corella D, Estruch R, Hernáez Á, Yu E, Gómez-Gracia E, Zheng Y, Arós F, Romaguera D, Dennis C, Ros E, Lapetra J, Serra-Majem L, Papandreou C, Portoles O, Fitó M, Salas-Salvadó J, Hu FB, Martínez-González MA. *Diabetologia*. 2018 Jul;61(7):1560-1571.

FI: 6,023 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Dairy product consumption and risk of colorectal cancer in an older mediterranean population at high cardiovascular risk. Barrubés L, Babio N, Mena-Sánchez G, Toledo E, Ramírez-Sabio JB, Estruch R, Ros E, Fitó M, Arós F, Fiol M, Santos-Lozano JM, Serra-Majem L, Pintó X, Martínez-González MÁ, Sorlí JV, Basora J, Salas-Salvadó J; PREvención con Dieta MEDiterránea Study Investigators. *Int J Cancer*. 2018 Sep 15;143(6):1356-1366.

FI: 7,360 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Delphi-RAND consensus of the Spanish Society of Internal Medicine on the controversies in anticoagulant therapy and prophylaxis in medical diseases. INTROMBIN Project (Uncertainty in thromboprophylaxis in internal medicine). Ruiz-Ruiz F, Medrano FJ, Navarro-Puerto MA, Rodríguez-Torres P, Romero-Alonso A, Santos-Lozano JM, Alonso-Ortiz Del Río C, Varela-Aguilar JM, Calderón EJ, Marín-León I; en nombre de los integrantes del grupo de trabajo INTROMBIN. *Rev Clin Esp*. 2018 Oct;218(7):358-371.

FI: 1,184 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Association of Tryptophan Metabolites with Incident Type 2 Diabetes in the PREDIMED Trial: A Case-Cohort Study. Yu E, Papandreou C, Ruiz-Canela M, Guasch-Ferre M, Clish CB, Dennis C, Liang L, Corella D, Fitó M, Razquin C, Lapetra J, Estruch R, Ros E, Cofán M, Arós F, Toledo E, Serra-Majem L, Sorlí JV, Hu FB, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J. *Clin Chem*. 2018 Aug;64(8):1211-1220.

FI: 8,636 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34.

FI: 79,260 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Risk of peripheral artery disease according to a healthy lifestyle score: The PREDIMED study. López-Laguna N, Martínez-González MA, Toledo E, Babio N, Sorlí JV, Ros E, Muñoz MÁ, Estruch R, Lapetra J, Muñoz-Bravo C, Fiol M, Serra-Majem L, Pintó X, González JI, Fitó M, Basora J, Arós F, Ruiz-Canela M. *Atherosclerosis*. 2018 Aug;275:133-140.

FI: 4,467 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO



Plasma trimethylamine-N-oxide and related metabolites are associated with type 2 diabetes risk in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) trial. Papandreou C, Bulló M, Zheng Y, Ruiz-Canela M, Yu E, Guasch-Ferré M, Toledo E, Clish C, Corella D, Estruch R, Ros E, Fitó M, Arós F, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Gómez-Gracia E, Liang L, Fragkiadakis GA, Razquin C, Hu FB, Salas-Salvadó J. *Am J Clin Nutr.* 2018 Jul 1;108(1):163-173.

FI: 6,549 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Plasma Lipidomic Profiling and Risk of Type 2 Diabetes in the PREDIMED Trial. Razquin C, Toledo E, Clish CB, Ruiz-Canela M, Dennis C, Corella D, Papandreou C, Ros E, Estruch R, Guasch-Ferré M, Gómez-Gracia E, Fitó M, Yu E, Lapetra J, Wang D, Romaguera D, Liang L, Alonso-Gómez A, Deik A, Bullo M, Serra-Majem L, Salas-Salvadó J, Hu FB, Martínez-González MA. *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2617-2624.

FI: 13,397 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Lipid metabolic networks, Mediterranean diet and cardiovascular disease in the PREDIMED trial. Wang DD, Zheng Y1 Toledo E, Razquin C, Ruiz-Canela M, Guasch-Ferré M, Yu E, Corella D, Gómez-Gracia E, Fiol M, Estruch R, Ros E, Lapetra J, Fito M, Aros F, Serra-Majem L, Clish CB, Salas-Salvadó J, Liang L, Martínez-González MA, Hu FB. *Int J Epidemiol.* 2018 Dec 1;47(6):1830-1845.

FI: 8,360 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Quality of Dietary Fat Intake and Body Weight and Obesity in a Mediterranean Population: Secondary Analyses within the PREDIMED Trial. Beulen Y, Martínez-González MA, van de Rest O, Salas-Salvadó J, Sorlí JV, Gómez-Gracia E, Fiol M, Estruch R, Santos-Lozano JM, Schröder H, Alonso-Gómez A, Serra-Majem L, Pintó X, Ros E, Becerra-Tomas N, González JI, Fitó M, Martínez JA, Gea A. *Int J Epidemiol.* 2018 Dec 1;47(6):1830-1845.

FI: 4,196 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Adherence to an Energy-restricted Mediterranean Diet Score and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in the PREDIMED-Plus: A Cross-sectional Study. Álvarez-Álvarez I, Martínez-González MÁ, Sánchez-Tainta A, Corella D, Díaz-López A, Fitó M, Vioque J, Romaguera D, Martínez JA, Wärnberg J, López-Miranda J, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Arós F, Tur JA, Tinahones FJ, Serra-Majem L, Martín V, Lapetra J, Más Fontao S, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Gaforio JJ, Matía P, Ros E, Ruiz-Canela M, Sorlí JV, Becerra-Tomás N, Castañer O, Schröder H, Navarrete-Muñoz EM, Zulet MÁ, García-Ríos A, Salas-Salvadó J, Díez-Espino J, Toledo E. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018 Oct 1. pii: S1885-5857(18)30362-1.

FI: 5,166 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Dietary Intake in Population with Metabolic Syndrome: Is the Prevalence of Inadequate Intake Influenced by Geographical Area? Cross-Sectional Analysis from PREDIMED-Plus Study. Cano-Ibáñez N, Bueno-Cavanillas A, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Zomeño MD, García-de-la-Hera M, Romaguera D, Martínez JA, Barón-López FJ, García-Ríos A, Estruch R, García-Molina L, Alonso Gómez Á, Tur JA, Tinahones F, Serra-Majem L, Cubelos-Fernández N, Lapetra J, Vázquez C, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Gaforio JJ, Matía P, Ros E, Díez-Espino J, Fernández-Carrión R, Basora J, Fitó M, Zazo JM, Colom A, Toledo E, Díaz-López A, Muñoz MÁ, Ruiz-Canela M, Gea A. *Nutrients.* 2018 Nov 4;10(11). pii: E1661.

FI: 4,196 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Association of physical activity with body mass index, waist circumference and incidence of obesity in older adults. Cárdenas Fuentes G, Bawaked RA, Martínez González MÁ, Corella D, Subirana Cachi-nero I, Salas-Salvadó J, Estruch R, Serra-Majem L, Ros E, Lapetra Peralta J, Fiol M, Rekondo J, Gómez-Gracia E, Tur Marí JA, Pinto Sala X, Babio N, Ortega C, Martínez JA, Schröder H. *Eur J Public Health.* 2018 Oct 1;28(5):944-950.

FI: 2,782 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Multiple approaches to associations of physical activity and adherence to the Mediterranean diet with all-cause mortality in older adults: the PREvención con Dieta MEDiterránea study. Cárdenas-Fuentes G, Subirana I, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Corella D, Estruch R, Fito M, Muñoz-Bravo C, Fiol M, Lapetra J, Aros F, Serra-Majem L, Tur JA, Pinto X, Ros E, Coltell O, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Schröder H. *Eur J Nutr.* 2018 Apr 25.

FI: 4,423 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Mediterranean diet and quality of life: Baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-PLUS trial. Galilea-Zabalza I, Buil-Cosiales P, Salas-Salvadó J, Toledo E, Ortega-Azorín C, Díez-Espino J, Vázquez-Ruiz Z, Zomeño MD, Vioque J, Martínez JA, Romaguera D, Pérez-Farinos N, López-Miranda J, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Arós F, Tur JA, Tinahones F, Serra-Majem L, Marcos-Delgado A, Ortega-Calvo M, Vázquez C, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Delgado-Rodríguez M, Matía P, Corella D, Díaz-López A, Babio N, Muñoz MA, Fitó M, González-Palacios S, Abete I, García-Ríos A, Ros E, Martínez-González MÁ, PREDIMED-PLUS Study Investigators. *PLoS One.* 2018 Jun 18;13(6):e0198974.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Type 2 diabetes and cognitive impairment in an older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-plus study. Mallorquí-Bagué N, Lozano-Madrid M, Toledo E, Corella D, Salas-Salvadó J, Cuenca-Royo A, Vioque J, Romaguera D, Martínez JA, Wärnberg J, López-Miranda J, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Alonso-Gómez Á, Tur JA, Tinahones FJ, Serra-Majem L, Martín V, Lapetra J, Vázquez C, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Gaforio JJ, Matía P, Ros E, Granero R, Buil-Cosiales P, Barragán R, Bulló M, Castañer O, García-de-la-Hera M, Yáñez AM, Abete I, García-Ríos A, Ruiz-Canela M, Díaz-López A, Jiménez-Murcia S, Martínez-González MA, De la Torre R, Fernández-Aranda F. *Sci Rep.* 2018 Oct 31;8(1):16128.

FI: 4,122 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial. Martínez-González MA, Buil-Cosiales P, Corella D, Bulló M, Fitó M, Vioque J, Romaguera D, Martínez JA, Wärnberg J, López-Miranda J, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Arós F, Tur JA, Tinahones F, Serra-Majem L, Martín V, Lapetra J, Vázquez C, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Delgado-Rodríguez M, Matía P, Ros E, Fernández-Aranda F, Botella C, Portillo-Baquedano MP, Lamuela-Raventós RM, Marcos A, Sáez G, Gómez-Gracia E, Ruiz-Canela M, Toledo E, Álvarez-Álvarez I, Díez-Espino J, Sorlí JV, Basora J, Castañer O, Schröder H, Navarrete-Muñoz EM, Zulet MA, García-Ríos A, Salas-Salvadó J, PREDIMED-Plus Investigators. *Int J Epidemiol.* 2018 Nov 22.

FI: 8,360 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI



Fermented dairy products, diet quality, and cardio-metabolic profile of a Mediterranean cohort at high cardiovascular risk. Mena-Sánchez G, Babio N, Martínez-González MÁ, Corella D, Schröder H, Vioque J, Romaguera D, Martínez JA, López-Miranda J, Estruch R, Wärnberg J, Bueno-Cavanillas A, Serra-Majem L, Tur JA, Arós F, Tinahones FJ, Sánchez VM, Lapetra J, Pintó X, Vidal J, Vázquez C, Ordovás JM, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Basora J, Buil-Cosiales P, Fernández-Carrión R, Fitó M, Salas-Salvadó J, PREDIMED-PLUS investigators. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 Oct;28(10):1002-1011.

FI: 3,318 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Seafood Consumption, Omega-3 Fatty Acids Intake, and Life-Time Prevalence of Depression in the PREDIMED-Plus Trial. Sánchez-Villegas A, Álvarez-Pérez J, Toledo E, Salas-Salvadó J, Ortega-Azorín C, Zomeño MD, Vioque J, Martínez JA, Romaguera D, Pérez-López J, López-Miranda J, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Arós F, Tur JA, Tinahones FJ, Lecea O, Martín V, Ortega-Calvo M, Vázquez C, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Delgado-Rodríguez M, Matía P, Corella D, Díaz-López A, Babio N, Muñoz MÁ, Fitó M, García de la Hera M, Abete I, García-Ríos A, Ros E, Ruiz-Canela M, Martínez-González MÁ, Izquierdo M, Serra-Majem L. *Nutrients.* 2018 Dec 18;10(12). pii: E2000.

FI: 4,196 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Effectiveness of the physical activity intervention program in the PREDIMED-Plus study: a randomized controlled trial. Schröder H, Cárdenas-Fuentes G, Martínez-González MA, Corella D, Vioque J, Romaguera D, Alfredo Martínez J, Tinahones FJ, Miranda JL, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Arós F, Marcos A, Tur JA, Wärnberg J, Serra-Majem L, Martín V, Vázquez C, Lapetra J, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Gaforio JJ, Matía-Martín P, Ros E, Castañer O, Lassale C, Ruiz-Canela M, Asensio EM, Basora J, Torres-Collado L, García-Ríos A, Abete I, Toledo E, Buil-Cosiales P, Bullo M, Goday A, Fitó M, Salas-Salvadó J, PREDIMED-Plus investigators. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2018 Nov 13;15(1):110.

FI: 5,548 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

PROYECTOS

- **EFFECTO DE UNA PÉRDIDA DE PESO CON DIETA MEDITERRÁNEA HIPOCALÓRICA Y PROMOCIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA CARDIOVASCULAR: ESTUDIO PREDIMED-PLUS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 91.052,50 €

Duración del proyecto (meses): 36

PATENTES

- **ACEITE DE OLIVA FUNCIONAL ENRIQUECIDO EN ÁCIDO OLEANÓLICO PARA LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Fecha Solicitud: 09/07/2018

Número de Registro: EP 18382510.8



Coordinador del grupo

Carlos Luis Parra Calderón

Jefe de Sección del Grupo de Innovación Tecnológica del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Álvarez Romero, Celia.** Ingeniera de la Salud. Técnico.
- **Bonachela Solás, Patricia.** Ingeniera Industrial. Técnico.
- **Cruz Díaz, Noa Patricia.** Dra. en Informática. Posdoctoral.
- **Escobar Rodríguez, Germán Antonio.** Ingeniero en Organización Industrial. Técnico.
- **Gómez Cía, Tomás.** Dr. en Medicina. Director UGC de Cirugía Plástica y Grandes Quemados.
- **Gómez Ciriza, Gorka.** Ingeniero Industrial. Investigador.
- **Gutiérrez Ruiz, M^a Cabeza.** Diplomada en Empresariales. Personal de gestión.
- **Jódar Sánchez, Francisco.** Dr. en Económicas. Investigador.
- **Leal González, Sandra.** Ingeniero Industrial. Investigadora.
- **Martínez García, Alicia.** Dra. en Ingeniería Informática. Investigadora.
- **Moreno Conde, Alberto.** Dr. en Informática en Salud. Investigador.
- **Moreno Conde, Jesús.** Ingeniero en telecomunicaciones. Técnico.
- **Naranjo Saucedo, Ana Belén.** Lda. en Psicología. Técnico.
- **Núñez Benjumea, Francisco José.** Ingeniero en Telecomunicaciones. Investigador.
- **Pérez León, Francisco de Paula.** Ingeniera de la Salud. Técnico.
- **Rivas González, José Antonio.** Ldo. en Bioquímica. Técnico.
- **Salas Fernández, Samuel.** Técnico Superior de Desarrollo de Aplicaciones. Técnico.
- **Sánchez Pardo, David.** Ldo. en Económicas. Investigador.
- **Sánchez Seda, Silvia.** Ingeniera de la Salud. Técnico.
- **Suárez Mejías, Cristina.** Dra. en Ingeniería de Telecomunicaciones. Doctora en Biología Molecular y Biomedicina. Investigadora.

RESUMEN

El Grupo de Investigación e Innovación en Informática Biomédica, Ingeniería Biomédica y Economía de la Salud es un grupo de I+D+i en el ámbito de las nuevas tecnologías aplicadas a la salud, asociado al Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Este Grupo desarrolla proyectos en los dominios de la Informática Biomédica, Ingeniería Biomédica y Economía de la Salud con especial interés en el proceso de la innovación tecnológica incluyendo la validación en entornos reales, la transferencia y puesta en el mercado de los resultados, estando en la vanguardia mediante el desarrollo de nuevos productos y servicios basados en la .

El Grupo cuenta con 6 doctores, es altamente competitivo y demuestra gran capacidad de captación de fondos competitivos de agencias regionales, nacionales y europeas para el desarrollo de su actividad, ya sea de manera autónoma o en colaboración con grupos clínicos o entidades externas, como son universidades y empresas.

Asimismo, el Grupo ha establecido convenios de colaboración con diferentes Universidades para la tutorización de prácticas de alumnos. Sólo en el año 2018, los investigadores de este Grupo han tutorizado un total de 9 prácticas curriculares y extracurriculares, concretamente estudiantes del Grado Ingeniería Informática



y Tecnologías Informáticas, Ingeniería Informática, Ingeniería de Telecomunicaciones, Ingeniería de Organización Industrial, Ingeniería de la Salud, Marketing e Investigación de Mercado, y Dirección y Administración de Empresas.

El Grupo tiene un carácter multidisciplinar al integrar diferentes especialidades de la ingeniería, la informática, la medicina y la economía, trabajando en el desarrollo de proyectos I+D+i tanto nacionales e internacionales relacionados con el avance en el conocimiento científico y en el desarrollo de nuevas tecnologías, la interoperabilidad semántica en el entorno de Historia Clínica Electrónica, Sistemas de Ayuda a la Decisión Clínica, Learning Healthcare Systems y su aplicación tanto en procesos asistenciales existentes como en nuevos procesos y servicios de asistencia (Medicina Digital).

Áreas de trabajo

La actividad del grupo tiene como fin contribuir a la generación de conocimiento y su incorporación al sistema sanitario para dar respuesta a los desafíos de Salud.

A continuación, se enumeran las líneas específicas en las áreas tecnológicas más relevantes en las que trabaja el Grupo:

- **Soporte a la decisión clínica personalizada**, trabajando actualmente en el desarrollo de métodos de representación de la información y del conocimiento en el ámbito de pacientes pluripatológicos complejos, de medicina de precisión en cáncer ginecológico y soporte a la MBE en pediatría.
- **Big Data para la investigación traslacional y clínica**, implementando métodos y herramientas para convertir en FAIR (Findable, Accessible, Interoperable and Reusable) la información clínica (ecosistema Diraya), infraestructuras para la investigación (CRD´s) y para el análisis de información biológica y clínica. De hecho se ha desplegado una infraestructura completa e integrada basada en software libre (Openclinica, i2b2 y tranSMART).
- **Learning Health Systems**, integrando la capacidad de soporte a la decisión en base al conocimiento (MBE) y a la experiencia, en sistemas de auto-aprendizaje mediante la incorporación de algoritmos de machine learning. Actualmente trabajando en los dominios cardiovascular y oncológico.
- **Procesamiento del Lenguaje Natural**, en el dominio clínico. Actualmente trabajando en cáncer de pulmón, de mama y cánceres oncohematológicos.
- **mHealth**, el Grupo ha desarrollado una infraestructura local para el despliegue de un ecosistema de App´s y trabaja en su interoperabilidad con el ecosistema mSSPA.
- **Medicina de Precisión basada en imagen médica**, implementando nuevos algoritmos para la segmentación y el soporte a la decisión clínica basado en la imagen médica.
- **Diseño asistido por Computador e Impresión 3D aplicada a la medicina**, modelado y planificación quirúrgica virtual y su transformación en modelos físicos mediante impresión 3D para soporte a la decisión clínica y desarrollo de prototipos.
- **Medicina Predictiva basada en Big Data**, actualmente trabajando en el dominio del ictus.
- **Evaluación económica de tecnologías sanitarias**, incorporando la evaluación del impacto económico, durante el 2018 se ha trabajado en un análisis coste-efectividad de los tratamientos del VIH y su impacto en las comorbilidades.



• **Robótica social**, diseñando, desarrollando y validando plataformas robóticas interactivas de asistencia al profesional sanitario y al paciente en el ámbito de la rehabilitación y evaluación de pacientes oncológicos pediátricos y geriátricos.

Por último, destacar que el Grupo de Investigación e Innovación en Informática Biomédica, Ingeniería Biomédica y Economía de la Salud es parte de la Unidad de Apoyo a la Innovación (UAI) del IBiS y del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Esta unidad es responsable de la participación, desde el 2009, en la Red (actualmente Plataforma) de Innovación en Tecnología Médica y Sanitaria (ITEMAS), promovida por el ISCIII, dando soporte al ciclo de la innovación y de este modo ayudando a transferir al mercado el conocimiento generado en el IBiS obteniendo recursos que ayuden a continuar este ciclo. Actualmente es co-coordinador de los grupos de trabajo de Innovación en Procesos y Cultura de la Innovación. Asimismo el grupo ha coordinado tareas y ha dado soporte al seguimiento del Sistema de Gestión de la I+D+i certificado por AENOR según la UNE 166.002.

PUBLICACIONES

Comparison of different constitutive models to characterize the viscoelastic properties of human abdominal adipose tissue. A pilot study. Calvo-Gallego JL, Domínguez J, Gómez Cía T, Gómez Ciriza G, Martínez-Reina J. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2018 Apr;80:293-302.

FI: 3,239 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Toxic epidermal necrolysis treatment without immunosuppressive therapy in a Burn Centre: a series of 10 cases. Gacto-Sánchez P, Pereyra-Rodríguez JJ, Carbajal J, Gomez-Cía T, Conejo-Mir J. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Feb;32(2):e66-e68.

FI: 4,287 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Autonomous rehabilitation at stroke patients home for balance and gait: safety, usability and compliance of a virtual reality system. Held JP, Ferrer B, Mainetti R, Steblin A, Hertler B, Moreno-Conde A, Dueñas A, Pájaro M, Parra-Calderón CL, Vargiu E, José Zarco M, Barrera M, Echevarría C, Jódar-Sánchez F, Luft AR, Borghese NA. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018 Aug;54(4):545-553.

FI: 2,208 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Using the Social-Local-Mobile App for Smoking Cessation in the SmokeFreeBrain Project: Protocol for a Randomized Controlled Trial. Jódar-Sánchez F, Carrasco Hernández L, Núñez-Benjumea FJ, Mesa González MA, Moreno Conde J, Parra Calderón CL, Fernández-Luque L, Hors-Fraile S, Civit A, Bamidis P, Ortega-Ruiz F. *JMIR Res Protoc.* 2018 Dec 6;7(12):e12464.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Desiderata for digital consent in genomic research. Parra-Calderón CL, Kaye J, Moreno-Conde A, Teare H, Núñez-Benjumea F. *J Community Genet.* 2018 Apr;9(2):191-194.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Joint segmentation of bones and muscles using an intensity and histogram-based energy minimization approach. Pérez-Carrasco JA, Acha B, Suárez-Mejías C, López-Guerra JL, Serrano C. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018 Mar;156:85-95.

FI: 2,674 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Patient-specific 3D-printed Cardiac Model for Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. Vaquerizo B, Escabias C, Dubois D, Gómez G, Barreiro-Pérez M, Cruz-González I. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018 Sep;71(9):762-764.

FI: 5,166 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Interventional Correction of Sinus Venosus Atrial Septal Defect and Partial Anomalous Pulmonary Venous Drainage: Procedural Planning Using 3D Printed Models. Velasco Forte MN, Byrne N, Valverde I, Gómez Ciriza G, Hermuzi A, Prachasilchai P, Mainzer G, Pushparajah K, Henningsson M, Hussain T, Qureshi S, Rosenthal E. *JACC. JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Feb;11(2 Pt 1):275-278.

FI: 10,247 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Apical muscular ventricular septal defects: surgical strategy using three-dimensional printed model. Méndez A, Gómez-Ciriza G, Raboisson MJ, Rivas J, Ordóñez A, Poirier N, Valverde I. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Winter;30(4):450-453.

FI: 5,166 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **HEARTEN - A CO-OPERATIVE MHEALTH ENVIRONMENT TARGETING ADHERENCE AND MANAGEMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM HEART FAILURE**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 345.625,00 €

Duración del proyecto (meses): 38

- **SMOKEFREEBRAIN - MULTIDISCIPLINARY TOOLS FOR IMPROVING THE EFFICACY OF PUBLIC PREVENTION MEASURES AGAINST SMOKING**

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 242.500,00 €

Duración del proyecto (meses): 36



- **HERO (HUMAN EVALUATION AND REHABILITATION AFTER ONCOLOGY)**
Financiador: FUNDACIÓN INOCENTE INOCENTE
Importe: 40.000,00 €
Duración del proyecto (meses): 12
- **UNIDAD DE ESTADÍSTICA, METODOLOGÍA Y EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN DE LA FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA (FISEVI) ECAI 2013 METODOLOGÍA**
Financiador: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD
Importe: 299.200,00 €
Duración del proyecto (meses): 96
- **CLARK- SMART CLINIC ASSISTANT ROBOT FOR CGA**
Financiador: COMISIÓN EUROPEA
Importe: 96.480,00 €
Duración del proyecto (meses): 48
- **PITES TIIS SOPORTE A LA DECISIÓN PERSONALIZADA AL PACIENTE CRÓNICO COMPLEJO**
Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Importe: 58.080,00 €
Duración del proyecto (meses): 48
- **BIOMODELOS ÓSEOS EN 3D PARA LA PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA PERSONALIZADA EN PACIENTES CON SARCOMA DE EWING Y OSTEOSARCOMA**
Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Importe: 56.265,00 €
Duración del proyecto (meses): 36
- **COCO: SISTEMA DE EXTRACCIÓN DE CONOCIMIENTO Y CODIFICACIÓN AUTOMÁTICA EN ONCOHEMATOLOGÍA**
Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
Importe: 55.674,40 €
Duración del proyecto (meses): 36
- **LABORATORIO DE IMPRESIÓN 3D PARA EL SERVICIO ANDALUZ DE SALUD (FABLAB SAS)**
Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
Importe: 45.487,50 €
Duración del proyecto (meses): 24
- **HEMIC: HERRAMIENTA PARA EL MODELADO SEMÁNTICO DE INFORMACIÓN CLÍNICA**
Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
Importe: 34.500,00 €
Duración del proyecto (meses): 36
- **PLATAFORMA DE INNOVACIÓN EN TECNOLOGÍAS MÉDICAS Y SANITARIAS ITEMAS**
Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Importe: 601.835,00 €
Duración del proyecto (meses): 60
- **PT17/0005/0032- PLATAFORMA DE INNOVACIÓN EN TECNOLOGÍAS MÉDICAS Y SANITARIAS ITEMAS**
Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Importe: 211.200,00 €
Duración del proyecto (meses): 36
- **IDE4ICDS: DISEÑO DE UN MARCO DE TRABAJO BASADO EN HERRAMIENTAS PARA MEJORAR LA GESTIÓN DE GUÍAS CLÍNICAS Y PROCESOS ASISTENCIALES**
Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA
Importe: 147.907,00 €
Duración del proyecto (meses): 30
- **FAIR4HEALTH: IMPROVING HEALTH RESEARCH IN EU THROUGH FAIR DATA**
Financiador: COMISIÓN EUROPEA
Importe: 403.562,50 €
Duración del proyecto (meses): 36
- **ITC-BIO REGIONAL: SERVICIO SOSTENIBLE Y ESCALABLE DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL MEDIANTE LA PLATAFORMA ITC-BIO**
Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
Importe: 55.547,68 €
Duración del proyecto (meses): 24
- **KNOWBED: SISTEMA DE APOYO A LA DECISIÓN CLÍNICA EN MOVILIDAD BASADO EN LA INTEGRACIÓN DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO A PIE DE CAMA**
Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
Importe: 29.900,00 €
Duración del proyecto (meses): 24



- **P-ICTUS: DISEÑO, DESARROLLO Y APLICACIÓN DE UNA SOLUCIÓN PARA LA PREDICCIÓN Y ATENCIÓN PERSONALIZADA DEL ICTUS**

Financiador: Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI)

Importe: 100.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 27

PATENTES

- **DISPOSITIVO DE GUIADO PARA PUNCIÓN ECOGUIADA**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Fecha Solicitud: 05/10/2018

Número de Registro: PCT/ES2018/070647



5

PROGRAMAS Y GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

Programa de enfermedades hepáticas,
digestivas e inflamatorias



IBiS



RESUMEN

Los objetivos estratégicos del grupo de Neuroinmunoendocrinología Molecular se sistematizan en tres niveles:

1. Valoración de la acción de la melatonina y otros compuestos naturales sobre el sistema inmune en condiciones normales y patológicas.
 - 1.1. Analizar el papel de la melatonina sobre la inmunopatología de la esclerosis múltiple.
 - 1.2. Valoración funcional de péptidos bioactivos vegetales en ensayos pre-clínicos y clínicos.
2. Valoración de marcadores bioquímicos como determinantes de fragilidad.
3. Utilidad diagnóstica de la determinación de genes circulantes en patología.
 - 3.1. Evaluación de la utilidad de la determinación de ADN circulante en el diagnóstico del Rh fetal.
 - 3.2. Monitorización de la salud del órgano trasplantado por cuantificación de marcadores genómicos órgano-específicos circulantes.

Investigador responsable

Juan Miguel Guerrero Montávez

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular y Jefe de Servicio de Bioquímica Clínica. Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla/Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Co-investigadora responsable

Antonio Carrillo Vico

Doctor en Biología. Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina-Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Álvarez López, Ana Isabel.** Lda. en Biología.
- **Álvarez Ríos, Ana.** Dra. en Farmacia. FEA.
- **Álvarez Sánchez, Nuria.** Dra. en Biología. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Cruz Chamorro, Iván.** Ldo. en Biología. FPU.
- **Lardone Costamagna, Patricia Judith.** Dra. en Biología. Profesora Titular - Universidad de Sevilla.
- **López González, Antonio.** Ldo. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Macher Manzano, Hada.** Dra. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Martínez López, Alicia.** Lda. Bioquímica. PIF.
- **Mayo León, Francisco.** Ldo. en Bioquímica. FPU.
- **Molinero Hueso, Patrocinio.** Dra. en Medicina. Catedrática - Universidad de Sevilla.
- **Rubio Calvo, Amalia.** Doctora en Biología. Profesora Titular - Universidad de Sevilla.
- **Santos Sánchez, Guillermo.** Ldo. en Farmacia. FPU.

PUBLICACIONES

Homocysteine levels are associated with bone resorption in pre-frail and frail Spanish women: The Toledo Study for Healthy Aging. Álvarez-Sánchez N, Álvarez-Ríos AI, Guerrero JM, García-García FJ, Rodríguez-Mañías L, Cruz-Chamorro I, Lardone PJ, Carrillo-Vico A. *Exp Gerontol.* 2018 Jul 15;108:201-208.

FI: 3,224 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Results of the Andalusian Cystic Fibrosis Neonatal Screening Program, 5 Years After Implementation. Delgado Pecellín I, Pérez Ruiz E, Álvarez Ríos AI, Delgado Pecellín C, Yahyaoui Macías R, Carrasco Hernández L, Marcos Luque I, Caro Aguilera P, Moreno Valera MJ, Quintana Gallego ME. *Arch Bronconeumol.* 2018 Nov;54(11):551-558.

FI: 2,633 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Modified "Extended" Suboccipital Subtonsillar Clipping of a Ruptured Proximal Pica Aneurysm: Technical Note with Relevant Anatomical Demonstration. Di Somma A, Cancela Caro P, Blanco MO, Somma T, López-González A, Campero A, Emmerich J, Márquez-Rivas J. *World Neurosurg.* 2018 Sep;117:301-308.

FI: 1,924 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Validation of S100B use in a cohort of Spanish patients with mild traumatic brain injury: a multicentre study. Egea-Guerrero JJ, Rodríguez-Rodríguez A, Quintana-Díaz M, Freire-Aragón MD, Raya-Collados D, Hernández-García C, Ortiz-Manzano Á, Vilches-Arenas Á, Díez-Naz A, Guerrero JM, Murillo-Cabezas F. *Brain Inj.* 2018;32(4):459-463.

FI: 2,061 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Consumption of orange fermented beverage improves antioxidant status and reduces peroxidation lipid and inflammatory markers in healthy humans. Escudero-López B, Ortega Á, Cerrillo I, Rodríguez-Griñolo MR, Muñoz-Hernández R, Mácher HC, Martín F, Hornero-Méndez D, Mena P, del Río D, Fernández-Pachón MS. *J Sci Food Agric.* 2018 May;98(7):2777-2786.

FI: 2,379 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Noninvasive prenatal diagnosis by cell-free DNA screening for fetomaternal HPA-1a platelet incompatibility. Ferro M, Mácher HC, Fornés G, Martín-Sánchez J, Jiménez-Arriscado P, Molinero P, Pérez-Simón JA, Guerrero JM, Rubio A. *Transfusion.* 2018 Oct;58(10):2272-2279.

FI: 3,423 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Family study of a novel mutation of mucopolysaccharidosis type VI with a severe phenotype and good response to enzymatic replacement therapy: Case report. Ley-Martos M, Guerrero JM, Lucas-Javato M, Remón-García C, García-Lozano JR, Colón C, Crujeiras P, Rodrigues D, Paúl-Sánchez P, Mácher HC. *Medicine.* 2018 Oct 1;97(42):e12872.

FI: 2,028 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Effects of immediate-release niacin and dietary fatty acids on acute insulin and lipid status in individuals with metabolic syndrome. Montserrat-de la Paz S, López S, Bermúdez B, Guerrero JM, Abia R, Muriana FJ. *J Sci Food Agric.* 2018 Apr;98(6):2194-2200.

FI: 2,379 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Association of heterozygous CCR5Δ32 deletion with survival in HIV-infection: A cohort study. Ruiz-Mateos E, Tarancón-Díez L, Álvarez-Ríos AI, Domínguez-Molina B, Genebat M, Pulido I, Abad MA, Muñoz-Fernández MA, Leal M. *Antiviral Res.* 2018 Feb;150:15-19.

FI: 4,307 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Role of toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism in the development of cardiovascular diseases in HIV-infected patients. Tarancón-Díez L, De Pablo-Bernal RS, Jiménez JL, Álvarez-Ríos AI, Genebat M, Rosado-Sánchez I, Muñoz-Fernández MÁ, Ruiz-Mateos E, Leal M. *AIDS.* 2018 May 15;32(8):1035-1041.

FI: 4,914 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

- **ANÁLISIS DE SECUENCIACIÓN MASIVA DEL EXOMA HUMANO PARA GENOTIPAR EL CÁNCER INFANTIL Y DILUCIDAR LA CAUSA DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 21.450,00 €

Duración del proyecto (meses): 12

- **VALORACIÓN DE LA MELATONINA COMO HERRAMIENTA TERAPÉUTICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 65.034,28 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **VALORACIÓN FUNCIONAL DE LOS EFECTOS BENEFICIOSOS DE BIOPÉPTIDOS DE ORIGEN VEGETAL EN LA ATROSCLEROSIS Y EL SÍNDROME METABÓLICO**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 96.600,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **ROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA: PAPEL DEL MIRNOMA Y EL MICROBIOMA**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 60.450,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **MONITORIZACIÓN DE LA SALUD DEL HÍGADO TRASPLANTADO POR CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES GENÓMICOS ÓRGANO-ESPECÍFICOS EN EL ADN CIRCULANTE DEL RECEPTOR**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD

Importe: 32.663,04 €

Duración del proyecto (meses): 32

- **USO DE LA MELATONINA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE: EFECTOS INMUNOMODULADORES Y NEUROPROTECTORES**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD

Importe: 21.632,57 €

Duración del proyecto (meses): 32

- **MONITORIZACIÓN DE LA SALUD DEL CORAZÓN TRASPLANTADO POR CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES GENÓMICOS ÓRGANO-ESPECÍFICO EN EL ADN CIRCULANTE DEL RECEPTOR**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 56.265,00 €

Duración del proyecto (meses): 42

TESIS

- **VALORACIÓN DE LOS EFECTOS SALUDABLES DE PÉPTIDOS BIOACTIVOS VEGETALES: EFECTOS INMUNOMODULADORES, ANTIOXIDANTES Y METABÓLICOS**

Doctorando: IVÁN CRUZ CHAMORRO

Fecha de lectura: 08/11/2018

Director: CARRILLO VICO ANTONIO



Cirugía oncológica. Terapia celular y trasplante de órganos



RESUMEN

El grupo desarrolla diversas líneas de investigación relacionadas con la oncología en el área de la cirugía hepato-bilio-pancreática y medicina regenerativa.

En este sentido, las líneas prioritarias en el grupo son:

- 1) Regeneración hepática mediante la infusión de células madre en el hígado. Estudios clínicos y modelos experimentales. La línea de investigación pretende investigar la repercusión de la infusión de células pluripotentes de médula ósea en los pacientes sometidos a resección hepática extendida. También se desarrollan proyectos de investigación para determinar el efecto inmunomodulador de las células pluripotentes en el trasplante hepático experimental. Se valoran los índices clínicos de regeneración y/o lesión tisular en sangre periférica, así como una serie de marcadores relacionados con los objetivos de cada uno de los proyectos. La línea está financiada por el ISCIII (CMMO/RH/2009), Igualdad, Salud y Políticas Sociales (Junta de Andalucía) (PI-0385/2010 y PI-0540/2010).

Investigador responsable

Francisco Javier Padillo Ruiz

Jefe de Servicio de Cirugía General y Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Co-investigadora responsable

Jordi Muntané Relat

Doctor en Ciencias Biológicas. Nicolás Monardes..

Miembros del grupo

- **Álamo Martínez, José María.** Dr. en Medicina y Cirugía. FEA Cirugía (HUVR).
- **Barrera Pulido, Lydia.** Dra. en Ciencias Biológicas. Lab Manager.
- **Bernal Bellido, Carmen.** Dra. en Medicina y Cirugía. FEA Cirugía (HUVR)
- **Cruz Ojeda, Patricia de la.** Lda. en Biotecnología. FPU.
- **Gallego Yerga, Paloma.** Lda. en Bioquímica. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Gómez Bravo, Miguel Ángel.** Dr. en Medicina y Cirugía. FEA Cirugía (HUVR).
- **González Ojeda, Raúl.** Dr. en Medicina. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Marín Gómez, Luis Miguel.** Dr. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Navarro Villarán, Elena.** Lda. en Biología. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Negrete González, María** Lda. en Químicas. Técnico.
- **Pintor Tortolero, José.** Lda. en Medicina. FEA
- **Rodríguez Hernández, M^a Ángeles.** Dra. en Biología. Posdoctoral cargo a proyecto.
- **Rubio-Manzanares Dorado, Mercedes.** Lda. en Medicina y Cirugía. MIR (HUVR).
- **Suárez Artacho, Gonzalo.** Dr. en Medicina y Cirugía. FEA Cirugía (HUVR)
- **Tinoco González, José.** Ldo. en Medicina y Cirugía. MIR (HUVR).
- **Vega Ochoa, Álvaro.** Ldo. en Biología. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Villodres Ruiz, Cristina.** Lda. en Biología. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Yuste Herranz, Yaiza.** Ingeniería de la Salud. Técnico.

- 2) Aplicación de matrices enriquecidas con factores de crecimiento en el tratamiento de pacientes en diversos estadios de la enfermedad de Crohn y cáncer de colon. El proyecto evalúa diversas soluciones experimentales aplicables a la práctica clínica diaria para la resolución de problemas quirúrgicos en el ámbito del manejo de los pacientes con fístulas biliares y cáncer de colon. Creación del bioesfinter mediante la generación de andamios constituidos por diversos materiales susceptibles de integrar células musculares. La línea está financiada por el ISCIII (EC11-450) y fondos privados (FAECP y Cellerix).
- 3) Aplicación de mallas celularizadas en la prevención de las complicaciones quirúrgicas en el trasplante hepático y cirugía hepática. Se desarrollan proyectos basados en el uso de una malla o apósito celularizado en la prevención de la fistula biliar en un modelo experimental porcino de trasplante hepático, así como objetivo sellante homeostático en un modelo experimental de lesión hepática en ratas. Esta línea está financiada con fondos de la Iniciativa Andaluza de Terapias Avanzadas.
- 4) Aplicaciones de nuevas instrumentaciones en el manejo quirúrgico de pacientes con obesidad mórbida. El proyecto evalúa nueva instrumentación en el manejo quirúrgico de pacientes con obesidad mórbida. La línea está financiada por el ISCIII (PI10/02284).
- 5) Marcadores genéticos, transcriptómicos y proteómicos relacionados con la evolución del hepatocarcinoma, co-morbilidades y respuesta a los tratamientos. El proyecto evalúa la heterogeneidad molecular y dinamismo de las células tumorales como consecuencia de su evolución molecular, co-morbilidades y presión terapéutica mediante la identificación de marcadores genéticos, transcriptómicos y proteómicos relacionados con p53, muerte/proliferación celular, y las aberraciones genéticas más prevalentes en el HCC evaluados en el plasma y exosomas, y la presencia de células tumorales circulantes en pacientes con HCC. Los estudios in vitro identifican los mecanismos de regulación de muerte y proliferación celular de los fármacos en estudio (tacrolimus, everolimus, sirolimus y sorafenib) en estrecha relación con las vías de estrés del retículo, autofagia, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo/nitrosativo, muerte y proliferación celular, capacidad invasiva y metastásica de las células tumorales hepáticas. La línea está financiada por el ISCIII (PI13/00021), Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales (Junta de Andalucía) (PI13/00025) y Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo (Junta de Andalucía) (CTS-6264).
- 6) Búsqueda de nuevos marcadores del colangiocarcinoma. Se validan procedimientos basados en características físicas (diámetro celular, ScreenCell®) y biológicas por expresión de ABST (colangiocarcinoma, CCA) y ASGPR (HCC), así como marcadores (EpCam, ICAM-1, citoqueratina y moléculas de transición epitelio-mesenquimal) para la detección de las líneas de CCA y HCC con distintos grados de diferenciación tumoral. Identificar la utilidad del procedimiento seleccionado para la detección de células tumorales circulantes en la sangre de los pacientes con CCA y HCC. Esta línea está financiada por el ISCIII (CIBERehd, EHD15PI05, Acción Estratégica).
- 7) Estudio de nuevos tratamientos y nuevas dianas metabólicas involucradas en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Este proyecto identificará la utilidad de la proteína quimérica constituida por apolipoproteína A-1 y cardiotrofina-1 (ApoCT-1) para el tratamiento experimental de la enfermedad del hígado graso. También determinará el papel de la succinato deshidrogenasa en la inducción y/o progresión de la enfermedad hepática por depósito de grasa de origen no alcohólico en pacientes.

PUBLICACIONES

Identification of the cellular components involved in de novo immune hepatitis: a quantitative immunohistochemical analysis. Aguado-Domínguez E, Gómez L, Sousa JM, Gómez-Bravo MÁ, Núñez-Roldán A, Aguilera I. *J Transl Med.* 2018 Mar 13;16(1):62.

FI: 4,197 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, García-Monzón C, Caballería J, Berenguer M, Rodríguez-Perálvarez M, Miranda JL, Vilar-Gómez E, Crespo J, García-Cortés M, Reig M, Navarro JM, Gallego R, Genescà J, Arias-Loste MT, Pareja MJ, Albillos A, Muntané J, Jorquera F, Solà E, Hernández-Guerra M, Rojo MÁ, Salmerón J, Caballería L, Diago M, Molina E, Bataller R, Romero-Gómez M. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 May;41(5):328-349.

FI: 1,078 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

The distribution pattern of metastatic lymph nodes after non-curative endoscopic resection in early gastric cancer. Arroyo-Martínez Q, Han WH, Eom BW, Yoon HM, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Morales-Conde S, Padillo-Ruiz J, Kook MC, Choi IJ, Kim YW, Ryu KW. *J Surg Oncol.* 2018 Dec;118(8):1257-1263.

FI: 2,886 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Serum Metabolites as Diagnostic Biomarkers for Cholangiocarcinoma, Hepatocellular Carcinoma, and Primary Sclerosing Cholangitis. Banales JM, Iñarrairaegui M, Arbelaiz A, Milkiewicz P, Muntané J, Muñoz-Bellvis L, La Casta A, González LM, Arretxe E, Alonso C, Martínez-Arranz I, Lapitz A, Santos-Laso A, Ávila MA, Martínez-Chantar ML, Bujanda L, Marín JJG, Sangro B, Macías RIR. *Hepatology*. 2018 Oct 16.

FI: 14,079 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Single port-assisted laparoscopic sleeve gastrectomy: a new approach to the growth of reproducibility of the single portretain-->. Barranco A, Morales-Conde S, Padillo FJ. *Surg Obes Relat Dis*. 2018 Mar;14(3):424-425.

FI: 3,900 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Incidence and survival rate of de novo tumors in liver transplants. Bernal Bellido C, Suárez Artacho G, Álamo Martínez JM, Marín Gómez LM, Cepeda Franco C, Barrera Pulido L, Praena Fernández JM, Padillo Ruiz J, Gómez Bravo MÁ. *Cir Esp*. 2018 Oct;96(8):501-507.

FI: 0,841 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Local Mesenchymal Stem Cell Therapy in Experimentally Induced Colitis in the Rat. de la Portilla F, Yuste Y, Pereira S, Olano C, Maestre MV, Padillo FJ. *Int J Stem Cells*. 2018 May 30;11(1):39-47.

FI: 2,768 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Simvastatin and metformin inhibited cell growth in hepatitis C virus infected cells via mTOR increasing PTEN and autophagy. Del Campo JA, García-Valdecasas M, Gil-Gómez A, Rojas Á, Gallego P, Ampuero J, Gallego-Durán R, Pastor H, Grande L, Padillo FJ, Muntané J, Romero-Gómez M. *PLoS One*. 2018 Jan 31;13(1):e0191805.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Multicentric Study of the Andalusian Experience in Polycystic Liver Disease as Indication for Liver Transplantation. Dios-Barbeito S, Domínguez-Bastante M, Moreno-Navas A, León-Díaz FJ, Fundora-Suárez Y, Briceño-Delgado FJ, Pitarch-Martínez M, Gómez-Bravo MÁ. *Transplant Proc*. 2018 Mar;50(2):613-616.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Which multi-trauma patients benefit from performing a total-body CT? Dios-Barbeito S, Durán-Muñoz-Cruzado V, Martín-García C, Rubio-Manzanares-Dorado M, Padillo-Ruiz FJ, Pareja-Ciuró F. *Med Intensiva*. 2018 Mar;42(2):129-131.

FI: 1,755 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Fecal incontinence in older patients. A narrative review. García Cabrera AM, Jiménez Rodríguez RM, Reyes Díaz ML, Vázquez Monchul JM, Ramos Fernández M, Díaz Pavón JM, Palacios González C, Padillo Ruiz FJ, de la Portilla de Juan F. *Cir Esp*. 2018 Mar;96(3):131-137.

FI: 0,841 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Influence of donor liver CYP3A4*20 loss-of-function genotype on tacrolimus pharmacokinetics in transplanted patients. Gómez-Bravo MA, Apellaniz-Ruiz M, Salcedo M, Fondevila C, Suárez F, Castellote J, Rufián S, Pons JA, Bilbao I, Álamo JM, Millán O, Brunet M, Rodríguez-Antona C. *Pharmacogenet Genomics*. 2018 Feb;28(2):41-48.

FI: 2,250 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Regulation of Cell Survival, Apoptosis, and Epithelial-to-Mesenchymal Transition by Nitric Oxide-Dependent Post-Translational Modifications. González R, Molina-Ruiz FJ, Bárcena JA, Padilla CA, Muntané J. *Antioxid Redox Signal*. 2018 Nov 1;29(13):1312-1332.

FI: 6,530 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Prevalence and progression of chronic kidney disease after liver transplant: a prospective, real-life, observational, two-year multicenter study. Herrero JI, Cuervas-Mons V, Gómez-Bravo MÁ, Fabregat J, Otero A, Bilbao I, Salcedo MM, González-Diéguez ML, Fernández JR, Serrano MT, Jiménez M, Rodrigo JM, Narváez I, Sánchez G. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 Sep;110(9):538-543.

FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Post-transplant lymphoproliferative disease after liver transplantation. Herrero JI, Panizo C. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 Feb;110(2):131-132.

FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

The search for novel diagnostic and prognostic biomarkers in cholangiocarcinoma. Macías RIR, Banales JM, Sangro B, Muntané J, Ávila MA, Lozano E, Perugorria MJ, Padillo FJ, Bujanda L, Marín JJG. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Apr;1864(4 Pt B):1468-1477.

FI: 5,108 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Intraoperative Portal Vein Flow > 123 mL/min Per 100 g Predicts a Better Survival of Patients After Liver Transplantation. Marambio A, Tuñón JMC, Gómez LMM, Martínez JMA, Bellido CB, Artacho GS, Franco CC, Pulido LB, Ruiz FJP, Bravo MAG. *Transplant Proc*. 2018 Dec;50(10):3582-3586.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

How Thinking About the Donor Influences Post-traumatic Growth in Liver Transplant Recipients. Martín-Rodríguez A, Pérez-San-Gregorio MÁ, Avargues-Navarro ML, Borda-Mas M, Pérez-Bernal J, Gómez-Bravo MÁ. *Transplant Proc*. 2018 Mar;50(2):610-612.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

VI consensus document by the Spanish Liver Transplantation Society. Pardo F, Pons JA, Castells L, Colmenero J, Gómez MÁ, Lladó L, Pérez B, Prieto M, Briceño J. *Cir Esp*. 2018 Jun - Jul;96(6):326-341.

FI: 0,841 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

VI consensus document by the Spanish Liver Transplantation Society. Pardo F, Pons JA, Castells L, Colmenero J, Gómez MÁ, Lladó L, Pérez B, Prieto M, Briceño J. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jun - Jul;41(6):406-421.

FI: 1,078 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Family Caregivers of Liver Transplant Recipients: Coping Strategies Associated With Different Levels of Post-traumatic Growth. Pérez-San-Gregorio MÁ, Martín-Rodríguez A, Borda-Mas M, Avargues-Navarro ML, Pérez-Bernal J, Gómez-Bravo MÁ. *Transplant Proc.* 2018 Mar;50(2):646-649.

FI: 0,806 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Spanish Adaptation and Validation of the Transplant Effects Questionnaire (TxEQ-Spanish) in Liver Transplant Recipients and Its Relationship to Posttraumatic Growth and Quality of Life.

Pérez-San-Gregorio MÁ, Martín-Rodríguez A, Sánchez-Martín M, Borda-Mas M, Avargues-Navarro ML, Gómez-Bravo MÁ, Conrad R. *Front Psychiatry.* 2018 Apr 18;9:148.

FI: 2,857 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Locoregional treatments before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a study from the European Liver Transplant Registry.

Pommergaard HC, Rostved AA, Adam R, Thygesen LC, Salizzoni M, Gómez Bravo MA, Cherqui D, De Simone P, Boudjema K, Mazzaferro V, Soubrane O, García-Valdecasas JC, Fabregat Prous J, Pinna AD, O'Grady J, Karam V, Duvoux C, Rasmussen A, European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). *Transpl Int.* 2018 May;31(5):531-539.

FI: 3,196 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Vascular invasion and survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a study from the European Liver Transplant Registry.

Pommergaard HC, Rostved AA, Adam R, Thygesen LC, Salizzoni M, Gómez Bravo MA, Cherqui D, Filipponi F, Boudjema K, Mazzaferro V, Soubrane O, García-Valdecasas JC, Prous JF, Pinna AD, O'Grady J, Karam V, Duvoux C, Rasmussen A, European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). *HPB (Oxford).* 2018 Aug;20(8):768-775.

FI: 3,131 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

SIRT1 Controls Acetaminophen Hepatotoxicity by Modulating Inflammation and Oxidative Stress. Rada P, Pardo V, Mobasher MA, García-Martínez I, Ruiz L, González-Rodríguez Á, Sánchez-Ramos C, Muntané J, Alemany S, James LP, Simpson KJ, Monsalve M, Valdecantos MP, Valverde ÁM. *Antioxid Redox Signal.* 2018 May 1;28(13):1187-1208.

FI: 6,530 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Molecular characterization of autophagic and apoptotic signaling induced by sorafenib in liver cancer cells. Rodríguez-Hernández MA, González R, de la Rosa ÁJ, Gallego P, Ordóñez R, Navarro-Villarán E, Contreras L, Rodríguez-Arribas M, González-Gallego J, Álamo-Martínez JM, Marín-Gómez LM, Del Campo JA, Quiles JL, Fuentes JM, de la Cruz J, Mauriz JL, Padillo FJ, Muntané J. *J Cell Physiol.* 2018 Jan;234(1):692-708.

FI: 3,923 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Impact of Early Initiated Everolimus on the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation. Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero M, Barrera L, Ferrín G, Álamo JM, Ayllón MD, Artacho GS, Montero JL, Briceño J, Bernal C, Padillo J, Marín-Gómez LM, Pascasio JM, Poyato A, Gómez-Bravo MA, De la Mata M. *Transplantation.* 2018 Dec;102(12):2056-2064.

FI: 3,960 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Mitochondria, the NLRP3 Inflammasomes, and Sirtuins in Type 2 Diabetes: New Therapeutic Targets. Rovira-Llopis S, Apostolova N, Bañuls C, Muntané J, Rocha M, Victor VM. *Antioxid Redox Signal.* 2018 Sep 10;29(8):749-791.

FI: 6,530 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Translational pancreatic cancer research: A comparative study on patient-derived xenograft models. Rubio-Manzanares Dorado M, Marín Gómez LM, Aparicio Sánchez D, Pereira Arenas S, Praena-Fernández JM, Borrero Martín JJ, Farfán López F, Gómez Bravo MÁ, Muntané Relat J, Padillo Ruiz J. *World J Gastroenterol.* 2018 Feb 21;24(7):794-809.

FI: 3,300 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Laparoscopic approach in post-traumatic chylous ascites. Tallón-Aguilar L, López-Ruiz JA, Domínguez-Sánchez C, Pareja-Ciuró F, Padillo-Ruiz J. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018 Mar;100(3):e57-e58.

FI: 1,470 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

1000 consecutive liver transplants. Descriptive analysis and evolution of a single center. Tinoco González J, Álamo Martínez JM, Bernal Bellido C, Suárez Artacho G, Marín Gómez LM, Barrera-Pulido L, Padillo Ruiz J, Gómez Bravo MÁ. *Cir Esp.* 2018 May;96(5):268-275.

FI: 0,841 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• LA ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL Y SU POSIBLE RELACIÓN CON LA INDUCCIÓN DE MUERTE CELULAR POR SORAFENIB EN CÉLULAS HEPG2

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 3.058,00 €

Duración del proyecto (meses): 12

• NM 2013 MUNTANÉ RELAT, JORDI C-0008

Financiador: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Importe: 498.340,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

- **SECRECIÓN DE VESICULAS EXTRACELULARES Y SU RELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN DEL HEPATOCARCINOMA, CO-MORBILIDADES Y RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS: ESTUDIO CLÍNICO Y EXPERIMENTAL**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD

Importe: 57.465,35 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **MARCADORES GENÉTICOS, TRANSCRIPTÓMICOS Y PROTEÓMICOS RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN DEL HEPATOCARCINOMA, CO-MORBILIDADES Y RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 152.460,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **IMPACTO DE LA DISEMINACIÓN DE LAS CTCs DURANTE LA DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA EN LA APARICIÓN DE METÁSTASIS Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES DE PÁNCREAS Y PERIAMPULARES**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 110.715,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

TESIS

- **PAPEL DEL P53 Y LOS RECEPTORES DE MUERTE CELULAR EN LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE CON HCC. IMPLICACIÓN EN EL MECANISMO ANTITUMORAL DE SORAFENIB**

Doctorando: VIRGINIA GÓMEZ CABEZA DE VACA

Fecha de lectura: 26/01/2018

Director: PADILLO RUIZ JAVIER, ÁLAMO MARTÍNEZ JOSÉ MARÍA, MUNTANÉ RELAT JORDI



INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA



Investigadora Responsable

María Francisca González Escribano

Facultativo Especialista de Área de Inmunología – Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Co-Investigadora Responsable

Isabel Aguilera García

Investigadora Estabilizada por el Programa Nicolás Monardes. Adscrita al área de Inmunología.

Co-Investigadora Responsable

Yolanda María Pacheco López

Investigadora Estabilizada por el Programa Nicolás Monardes. Adscrita al área de Inmunología.

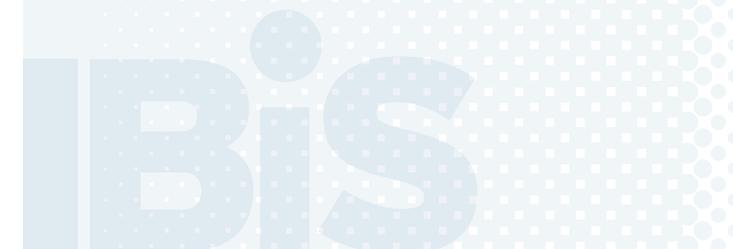
Miembros del grupo

- **Burillo Sanz, Sergio.** Dr. en Genética y Biología Molecular. Postdoctoral cargo a proyecto.
- **Castaño Núñez, Ángel Luis.** Ldo. en Biología. BIR.
- **García Lozano, José Raúl.** Dr. en Medicina y Cirugía. FEA.
- **Lucena Soto, José Manuel.** Dr. en Biología. FEA.
- **Montes Cano, Marco Antonio.** Dr. en Biología. FEA.
- **Núñez Roldán, Antonio.** Dr. en Medicina y Cirugía. Jefe de Servicio de Inmunología.
- **Olivas Martínez, Israel.** Dr. en Biología. BIR.
- **Ortiz Aljaro, Pilar Andrea.** Lda. en Medicina. MIR.
- **Pozo Borrego, Antonio Jesús.** Ldo. en Bioquímica. FPU.
- **Rosado Sánchez, Isaac.** Ldo en Bioquímica. Predoctoral
- **Sánchez Sánchez, Berta.** Dra. en Biología. FEA.
- **Varga Martínez, Raquel de la.** Lda. en Biología. FEA.

RESUMEN

La actividad investigadora de nuestro grupo ha seguido una trayectoria estable durante este último año. En el área de trasplante estamos trabajando en el estudio de la oportunidad de establecer un estudio sistemático de anticuerpos anti-HLA DSA, detectados por técnicas ultrasensibles -que ya se realiza para el seguimiento del trasplante renal- en el seguimiento del trasplante hepático y cardiaco, complementando, en el caso de los hepáticos, el estudio de anticuerpos DSA anti-GSTT1. Además, se ha incorporado el estudio de linfocitos T específicos frente a antígenos del donante en células de los pacientes con rechazo. El principal objetivo es demostrar cuáles son los mecanismos por los que se produce el daño al injerto.

En el área de investigación relacionada con patología autoinmune hemos incorporado las técnicas de secuenciación masiva al estudio de ámbito nacional que lideramos en relación con la enfermedad de Behçet. En este sentido, hemos determinado qué mutaciones raras, en genes relacionados con patología autoinflamatoria, pueden estar relacionados con esta enfermedad y la relación epistática entre estos genes y otros asociados a la enfermedad. Además, estamos incorporando estudios funcionales que nos permitan determinar la relación genotipo/fenotipo tanto con esta enfermedad como con patología autoinflamatoria clásica, como fiebre medi-



terránea familiar y otras inflamaciones. Nuestro grupo colabora también con el Servicio de Alergia principalmente en la caracterización genética de angioedema.

También se incluye una línea de investigación sobre aspectos inmunopatogénicos de la infección por VIH y la reconstitución inmunológica que experimentan los pacientes VIH tratados, todo ello estudiado desde un punto de vista de la regulación homeostática en escenarios de linfopenia (y no sólo en VIH, sino también en envejecimiento), lo que es también aplicable a otros escenarios, como cáncer o trasplantes. Continuamos también nuestra colaboración con diferentes grupos, siendo destacable la establecida con otros miembros del IBiS.

PUBLICACIONES

Identification of the cellular components involved in de novo immune hepatitis: a quantitative immunohistochemical analysis. Aguado-Domínguez E, Gómez L, Sousa JM, Gómez-Bravo MÁ, Núñez-Roldán A, Aguilera I. *J Transl Med.* 2018 Mar 13;16(1):62.

FI: 4,197 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Clinical association of anti-glutathione S-transferase T1 antibodies and de novo immune hepatitis after hematopoietic cell transplantation. Aguado-Domínguez E, Sousa JM, Pérez-Simón JA, Aguilera I. *Dig Liver Dis.* 2018 Apr;50(4):418-419.

FI: 3,287 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Rethinking de novo immune hepatitis, an old concept for liver allograft rejection: Relevance of glutathione S-transferase T1 mismatch. Aguilera I, Aguado-Domínguez E, Sousa JM, Núñez-Roldán A. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 7;24(29):3239-3249.

FI: 3,300 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Genetic variations in the TLR3 locus are associated with eosinophilic esophagitis. Ávila-Castellano R, García-Lozano JR, Cimbollek S, Lucendo AJ, Bozada JM, Quiralte J. *United European Gastroenterol J.* 2018 Apr;6(3):349-357.

FI: 3,477 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

MLL-rearranged acute myeloid leukemia: Influence of the genetic partner in allo-HSCT response and prognostic factor of MLL 3' region mRNA expression. Burillo-Sanz S, Morales-Camacho RM, Caballero-Velázquez T, Carrillo E, Sánchez J, Pérez-López O, Pérez de Soto I, González Campos J, Prats-Martín C, Bernal R, Vargas MT. *Eur J Haematol.* 2018 May;100(5):436-443.

FI: 2,595 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Association of a rare variant of the TNFSF13B gene with susceptibility to Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. González-Serna D, Ortiz-Fernández L, Vargas S, García A, Raya E, Fernández-Gutiérrez B, López-Longo FJ, Balsa A, González-Álvaro I, Narvaez J, Gómez-Vaquero C, Sabio JM, García-Portales R, González-Escribano MF, Tolosa C, Carreira P, Kiemeny L, Coenen MJH, Witte T, Schneider M, González-Gay MÁ, Martín J. *Sci Rep.* 2018 May 29;8(1):8195.

FI: 4,122 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Improved CD4 T cell profile in HIV-infected subjects on maraviroc-containing therapy is associated with better responsiveness to HBV vaccination. Herrero-Fernández I, Rosado-Sánchez I, Genebat M, Tarancón-Díez L, Rodríguez-Méndez MM, Pozo-Balado MM, Lozano C, Ruiz-Mateos E, Leal M, Pacheco YM. *J Transl Med.* 2018 Aug 29;16(1):238.

FI: 4,197 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Study of an extended family with CTLA-4 deficiency suggests a CD28/CTLA-4 independent mechanism responsible for differences in disease manifestations and severity. Hou TZ, Olbrich P, Soto JML, Sánchez B, Moreno PS, Borte S, Stauss HJ, Burns SO, Walker LSK, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Sansom DM, Neth O. *Clin Immunol.* 2018 Mar;188:94-102.

FI: 3,557 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

De novo recipient-specific Glutathione S-transferase T1 antibody development after HLA-identical hematopoietic cell transplantation. Martínez-Bravo MJ, Sánchez B, Acevedo MJ, Pérez-Simón JA, Núñez-Roldán A, Aguilera I. *Transpl Immunol.* 2018 Feb;46:36-41.

FI: 1,655 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Mitochondrial haplogroup H is related to CD4+ T cell recovery in HIV infected patients starting combination antiretroviral therapy. Medrano LM, Gutiérrez-Rivas M, Blanco J, García M, Jiménez-Sousa MA, Pacheco YM, Montero M, Iribarren JA, Bernal E, Martínez OJ, Benito JM, Rallón N, Resino S, CoRIS and the HIV Biobank integrated in the Spanish AIDS Research Network Project RIS/EPICLIN 10_2015. *J Transl Med.* 2018 Dec 6;16(1):343.

FI: 4,197 Primer Cuartil: SI Primer Decil: NO

Cross-phenotype analysis of ImmunoChip data identifies KDM4C as a relevant locus for the development of systemic vasculitis. Ortiz-Fernández L, Carmona FD, López-Mejías R, González-Escribano MF, Lyons PA, Morgan AW, Sawalha AH, Smith KGC, González-Gay MA, Martín J, Spanish GCA Study Group, UK GCA Consortium, Turkish Takayasu Study Group, Vasculitis Clinical Research Consortium, IgAV Study Group, AAV Study group. *Ann Rheum Dis.* 2018 Apr;77(4):589-595.

FI: 12,350 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

KIT D816V- chronic myelomonocytic leukemia progressing to KIT D816V+ associated to mast cell leukemia responding to allogeneic hematopoietic cell transplantation. Prats-Martín C, Jiménez-Guerrero P, Morales-Camacho RM, Caballero-Velázquez T, Vargas MT, Pérez O, Montero I, Falantes J, Buriillo-Sanz S, Carrillo E, Borrero JJ, Bernal R, Pérez-Simón JA. *Ann Hematol.* 2018 Mar;97(3):533-535.

FI: 2,845 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Circulating metabolomic profile can predict dyslipidemia in HIV patients undergoing antiretroviral therapy. Rodríguez-Gallego E, Gómez J, Domingo P, Ferrando-Martínez S, Peraire J, Viladés C, Veloso S, López-Dupla M, Beltrán-Debón R, Alba V, Vargas M, Castellano AJ, Leal M, Pacheco YM, Ruiz-Mateos E, Gutiérrez F, Vidal F, Rull A, CORIS-NADES events Study Group. *Atherosclerosis.* 2018 Jun;273:28-36.

FI: 4,467 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

A baseline metabolomic signature is associated with immunological CD4+ T-cell recovery after 36 months of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Rodríguez-Gallego E, Gómez J, Pacheco YM, Peraire J, Viladés C, Beltrán-Debón R, Mallol R, López-Dupla M, Veloso S, Alba V, Blanco J, Cañellas N, Rull A, Leal M, Correig X, Domingo P, Vidal F. *AIDS.* 2018 Mar 13;32(5):565-573.

FI: 4,914 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

An in vitro system of autologous lymphocytes culture that allows the study of homeostatic proliferation mechanisms in human naive CD4 T-cells. Rosado-Sánchez I, González-Magaña A, Pozo-Balado MM, Herrero-Fernández I, Polaino MJ, Rodríguez-Méndez MM, González-Escribano MF, Leal M, Pacheco YM. *Lab Invest.* 2018 Apr;98(4):500-511.

FI: 4,263 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

HIV-Infected Subjects With Poor CD4 T-Cell Recovery Despite Effective Therapy Express High Levels of OX40 and $\alpha 4\beta 7$ on CD4 T-Cells Prior Therapy Initiation. Rosado-Sánchez I, Herrero-Fernández I, Genebat M, Del Romero J, Riera M, Podzamczar D, Olalla J, Vidal F, Muñoz-Fernández MA, Leal M, Pacheco YM. *Front Immunol.* 2018 Jul 18;9:1673.

FI: 5,511 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Increased frequencies of Th17 cells and IL17a-producing regulatory T-cells preceding the immunodiscordant response to antiretroviral treatment. Rosado-Sánchez I, Herrero-Fernández I, Tarancón-Díez L, Moreno S, Iribarren JA, Dalmau D, Vera-Méndez F, Leal M, Pacheco YM. *The J Infect.* 2018 Jan;76(1):86-92.

FI: 4,603 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. Schwab C, Gabrysich A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, Hoshino A, Kobayashi M, Imai K, Takagi M, Dybedal I, Haddock JA, Sansom DM, Lucena JM, Seidl M, Schmitt-Graeff A, Reiser V, Emmerich F, Frede N, Bulashevskaya A, Salzer U, Schubert D, Hayakawa S, Okada S, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzalkova L, Sumnik Z, Sediva A, Slatter M, Arkwright PD, Cant A, Lorenz HM, Giese T, Lougaris V, Plebani A, Price C, Sullivan KE,

Moutschen M, Litzman J, Freiberger T, van de Veerdonk FL, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Pachlponik Schmid J, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Speckmann C, Ehl S, Leichtner A, Blumberg R, Franke A, Snapper S, Zeissig S, Cunningham-Rundles C, Giulino-Roth L, Elemento O, Dücker G, Niehues T, Fronkova E, Kanderová V, Platt CD, Chou J, Chatila TA, Geha R, McDermott E, Bunn S, Kurzai M, Schulz A, Alsina L, Casals F, Deyà-Martínez A, Hambleton S, Kanegane H, Taskén K, Neth O, Grimbacher B. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Dec;142(6):1932-1946.

FI: 13,258 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

PROYECTOS

• NM 2017 PACHECO LÓPEZ, YOLANDA C-0013-2017

Financiador: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Importe: 125.982,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

• NIVELES ELEVADOS DE CÉLULAS T REGULADORAS (TREG) EN DISTINTOS ESCENARIOS DE LA INFECCIÓN POR VIH: APROXIMACIÓN EXPERIMENTAL A LOS MECANISMOS IMPLICADOS Y APROXIMACIÓN CLÍNICA A POSIBLES TERAPIAS INMUNOMODULADORAS DIRIGIDAS A REDUCIR TREG

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 128.800,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

• RELEVANCIA DE LA RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS EN EL RECHAZO DE LOS TRASPLANTES DE ÓRGANOS Y TEJIDOS Y EN EL DESENCADENAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED

Financiador: CONSEJERÍA DE CONOCIMIENTO, INVESTIGACIÓN Y UNIVERSIDADES

Importe: 176.777,00 €

Duración del proyecto (meses): 56

• POTENCIALES MECANISMOS RELACIONADOS CON LA TOLERANCIA INMUNOLÓGICA EN PACIENTES VIH QUE NO RECUPERAN CD4 PESE A TRATAMIENTO SUPRESOR: IMPLICACIONES INMUNOLÓGICAS Y CLÍNICAS.

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 98.615,00 €

Duración del proyecto (meses): 48

• DESCIFRANDO LAS BASES GENÉTICAS DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 68.365,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

- **PAPEL DE LOS ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE DONANTE EN EL RECHAZO A LARGO PLAZO EN EL TRASPLANTE DE HÍGADO**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 99.220,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

TESIS

- **COMPOSICIÓN DE LOS INFILTRADOS CELULARES EN LAS BIOPSIAS DE ÓRGANOS TRASPLANTADOS Y SU RELACIÓN CON EL RECHAZO DEL INJERTO**

Doctorando: ELENA AGUADO DOMÍNGUEZ

Fecha de lectura: 11/12/2018

Director: AGUILERA GARCÍA ISABEL, NÚÑEZ ROLDÁN ANTONIO

- **ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES INMUNOVIROLÓGICAS DE PACIENTES VIH “ESCASOS REPOBLADORES”: POTENCIALES PREDICTORES Y MECANISMOS IMPLICADOS**

Doctorando: ISAAC ROSADO SÁNCHEZ

Fecha de lectura: 19/03/2018

Director: PACHECO LÓPEZ YOLANDA, LEAL NOVEL MANUEL

PATENTES

- **DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC USES OF AN IN VITRO SYSTEM OF AUTOLOGOUS LYMPHOCYTES CULTURE**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Fecha Solicitud: 11/05/2018

Número de Registro: PCT/EP2018/062256

LIBROS/CAPÍTULOS LIBROS

Yolanda M. Pacheco, Gema Méndez-Lagares, Ezequiel Ruiz-Mateos, M. Ángeles Muñoz-Fernández, Manuel Leal. Specific patterns of T-cell immunosenescence in vertically HIV-infected subjects. **HANDBOOK OF IMMUNOSENESCENCE: BASIC UNDERSTANDING AND CLINICAL APPLICATIONS.** Springer; 2018. Pp: 1-18. ISBN 978-3-319-64597-1.



Investigador responsable

Manuel Romero Gómez

Catedrático de la Universidad de Sevilla. Facultativo Especialista de Área de la UGC Enfermedades Digestivas - Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Miembros del grupo

- **Aguilar Reina, José.** Dr. en Medicina. Investigador honorífico.
- **Ampuero Herrojo, Javier.** Dr. en Medicina. FEA/Intensificación.
- **Fombuena Rubio, Blanca.** Lda. en Farmacia. Predoctoral cargo a proyecto.
- **Gallego Durán, Rocío.** Dra. en Biomedicina. Posdoctoral
- **García Fernández, Francisco José.** Dr. en Medicina. FEA (HUW).
- **Garzón Benavides, Marta.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Gil Gómez, Antonio.** Ldo. En Biología. Predoctoral CIBER.
- **Leo Carnerero, Eduardo.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Mascort Arqués, Sara María.** Dpda. en Empresariales. Técnico.
- **Maya Miles, Douglas.** Dr. en Biología Molecular. Asesor científico.
- **Millán Domínguez, Raquel.** Dpda. en Enfermería. Enfermera clínica.
- **Montero Vallejo, Rocío.** Lda. en Biología. Técnico.
- **Muñoz Hernández, Rocío.** Dra. en Biología. Juan de la Cierva/Posdoctoral CIBER.
- **Núñez Ortiz, Andrea.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Pastor Ramírez, Helena.** Lda. en Farmacia. Data manager.
- **Pizarro Moreno, Ángeles.** Dra. en Medicina. FEA.
- **Rico Gutiérrez, M Carmen.** Dpda. en Enfermería. Enfermera clínica.
- **Rojas Álvarez-Ossorio, M^a Ángeles.** Dra. en Farmacia. Postdoctoral cargo a proyecto.
- **Sánchez Torrijos, Yolanda M^a.** Lda. en Medicina. FEA.

RESUMEN

El grupo de investigación SeLiver Goup (PAIDI CTS-532) centra su actividad investigadora en cuatro líneas principales: la Enfermedad por depósito de grasa no alcohólica, Hepatitis C y comorbilidades, Cirrosis hepática y sus complicaciones (encefalopatía hepática y hepatocarcinoma), recientemente, se ha incorporado una nueva línea de investigación sobre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

El grupo cuenta con los recursos necesarios para llevar a cabo los trabajos de investigación, tanto de carácter básico como clínico. Por otra parte, el investigador Responsable del grupo –Prof. Manuel Romero Gómez– es también el investigador principal de un grupo integrado en el CIBERehd (Centro de Investigaciones Biomédicas en Red, enfermedades hepáticas y digestivas). El CIBERehd, es un Consorcio cuya finalidad es la promoción y protección de la salud por medio del fomento de la investigación. Esta actividad, cuyo alcance incluye tanto a las investigaciones de carácter básico, como aspectos clínicos y traslacionales, se fundamenta en torno a la temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas con la finalidad de innovar en la prevención de dichas enfermedades y de promover avances científicos y sanitarios.



La actividad del grupo se centra en cuatro líneas principales: la enfermedad por depósito de grasa no alcohólica, Hepatitis C y sus comorbilidades, cirrosis hepática y sus complicaciones (encefalopatía hepática y hepatocarcinoma), y, más recientemente, hemos incorporado una nueva línea de investigación sobre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

El objetivo es promover una investigación traslacional desde la investigación biomédica básica hasta la práctica clínica habitual.

1.- Enfermedad por depósito de grasa no alcohólica (EHGNA): En la actualidad, el grupo se centra en el desarrollo de métodos diagnósticos no invasivos de EHGNA que eviten la realización de una biopsia hepática. Se ha desarrollado la herramienta DEMILI®, una técnica no invasiva basada en resonancia magnética para la determinación del estadio de fibrosis y la presencia de esteatohepatitis que ofrece claras ventajas frente al método de referencia actual (SciRep, 2016). El consorcio Sistema Andaluz de Salud / Universidad de Sevilla colaboró en el desarrollo de la herramienta durante el 7º Programa Marco de la Comisión Europea, y la PYME involucrada ha participado en el desarrollo de prototipos similares. La genética y la regulación epigenética, con especial énfasis en el papel de los miRNAs, es una línea prioritaria en esta enfermedad. Se han evaluado una serie de genes candidatos y la asociación de sus polimorfismos a la severidad de esta patología, así como se han validado los miRNAs candidatos en una cohorte más amplia con resultados presentados en diversos congresos. En el aspecto traslacional, se han llevado a cabo diversos estudios evaluando el impacto del estilo de vida como terapia, con resultados de alto impacto científico (Gastroenterology 2015, Hepatology 2016) así como se han desarrollado nuevos scores de fibrosis en EHGNA y evaluado el riesgo de progresión la insuficiencia renal (AlimentPharmacolTher 2017).

2.- Hepatitis C: Nuestro grupo lleva años a la vanguardia del tratamiento de la Hepatitis C, mediante la participación en ensayos clínicos de gran relevancia internacional (Hepatology 2009, NEJM 2014). Durante los últimos años, la actividad se ha centrado en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas e identificación de señales genéticas que determinen la respuesta al tratamiento. En este sentido, se identificaron varias proteínas que juegan un papel relevante en la infección, con la presencia de anemia, o con la selección de un genotipo viral concreto (J Clin Virol 2015, Genes Immun 2015). Además, somos parte integrante del International Liver Disease Genetics Consortium, que identifica diversos factores genéticos asociados a la progresión de la enfermedad, así como la creación de nuevos algoritmos para estratificar el estadio de fibrosis hepática (Nat Commun 2016, Hepatology 2016, J Hepatol 2016, NatGenet 2017). Por otro lado, estamos inmersos en estudios relacionados con la comorbilidad asociada a la infección crónica por Hepatitis C. El es-

tudio HepCom ha identificado factores asociados a mortalidad en pacientes tratados con antivirales de acción directa, utilizando una fórmula basada en el número de comorbilidades (protegida en la oficina de propiedad intelectual).

Además, el estudio HepCar pretende identificar el riesgo cardiovascular asociado a la infección y si éste varía con la erradicación del virus. Por último, estudiamos las diferentes etapas que componen el ciclo viral y su abordaje con el uso de quercetina (SciRep 2016) y los mecanismos que provocan la aparición de carcinoma hepatocelular tras la eliminación de la infección.

3.- Cirrosis hepática y sus complicaciones (encefalopatía hepática y hepatocarcinoma): Como prueba de la experiencia del grupo en este campo, hemos escrito varias editoriales y revisiones en revistas de primer nivel (J Hepatol 2007, Gastroenterology 2014, J Hepatol 2015). Una de las líneas más potentes es la predicción de encefalopatía hepática o la mortalidad asociada a ésta. Entre ellos, hemos descubierto un microsatélite en la zona promotora del gen de la glutaminasa capaz de predecir los pacientes que desarrollarán encefalopatía (Ann InternMed 2010). De forma similar, se han obtenido resultados de relevancia respecto a las pruebas de detección de encefalopatía hepáticamínima (J Hepatol 2004, Hepatology 2007), incluyendo su impacto en la supervivencia (Gastroenterology 2015). En la actualidad, el grupo trabaja sobre la hipótesis de que el uso de metformina disminuye el riesgo de padecer encefalopatía (PLoS ONE 2012, MetBrainDis 2013) con estudios experimentales in vitro, en ratas con derivación porto-cava, y en pacientes mediante un ensayo clínico (Estudio EME). El último trabajo en desarrollo está centrado en la búsqueda de factores genéticos que puedan predisponer al desarrollo de encefalopatía tanto en el contexto de la cirrosis como del fallo hepático agudo sobre crónico, liderando un proyecto multicéntrico internacional promovido por el EASL Clif Consortium.

La incorporación al equipo de facultativos especialistas ha permitido llevar a cabo nuevos estudios y ensayos clínicos, que pertenecen a otras áreas dentro de las enfermedades hepáticas y digestivas. Prueba de ello son las investigaciones llevadas a cabo en el cáncer hepático, habiendo identificado el lncRNA-H19 (como marcador de riesgo de hepatocarcinoma y cuyo rol está por determinar) y SCCA-IgM como predictor de aparición de cáncer hepático.

4.- Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Nuestro grupo tiene gran experiencia clínica en el manejo de terapias biológicas (antiTNF y anti-integrinas), tanto Colitis ulcerosa como Enfermedad de Crohn (Am J Gastroenterol 2009, RevEspEnfermDig 2016, Am J Gastroenterol 2017). Por ello, gran parte de nuestra actividad actual está dirigida a la participación en ensayos clínicos internacionales con nuevas te-

rapias moduladoras del sistema inmune ("Estudio RAPIDA". Protocolo W13-984) (Protocolo GED-0301-CD-002) (Protocolo GED-0301-CD-004) ("Estudio BERGA-MOT": Protocolo GA29144) (Protocolo GA29145) (Estudio BERGAMOT) (Protocolos GS-US-419-3895 a 3898, Filgotinib en E Crohn y Colitis ulcerosa) (Estudio STAR-DUST, Ustekinumab). Además, colaboramos en estudios sobre la idoneidad de tratamientos inmunosupresores precoces, como la azatioprina ("Estudio AZTEC", Gastroenterology 2013), retirada de dichos tratamientos (InflammBowelDis 2015), o de terapias alternativas como la granulocitoaféresis en Colitis ulcerosa ("Estudio ATTICA": Protocolo Ada-UC-07-102). Recientemente hemos comunicado nuestra experiencia con la granulocitoaféresis en ámbito regional (RAPD Online 2017) y participamos en estudio retrospectivo de la eficacia de la técnica como rescate a las terapias biológicas.

Por otro lado, hemos realizado estudios genéticos (RAPD Online 2009) y hemos participado en otros de susceptibilidad de diferentes enfermedades autoinmunes (Genes Immun 2011, Clin Exp Rheumatol 2015). Por último, hemos colaborado con otros grupos en diferentes ensayos con terapias alternativas para patología perianal, como el empleo de células madre ("Clinical Study Cx601-0302. Admire-CD study"; Lancet 2016) o factores de crecimiento de plaquetas (Ensayos fase I/II. "PRGF/AF/2011 y PRGF/AF/SIN/2011").

En el último año hemos estado participando en proyectos multicéntricos nacionales. Concretamente un estudio para conocer la incidencia de esta patología ("Estudio GIS-2015-INCIDENCIA) -con seguimiento de dichos pacientes a 5 años- y otro para ver la eficacia y seguridad de los fármacos biosimilares de infliximab comparándolos con el original Remicade (estudio SWITCH). De igual modo nos hemos incorporado recientemente a un ensayo prospectivo multicéntrico para conocer la evolución tras retirada de fármacos antiTNF en pacientes con EII en remisión.

Por último planteamos investigar de forma prospectiva en los meses venideros la implicación del VEB en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal.

5.-Nuevas líneas que estamos incorporando al grupo: Habitual en el niño a cuadros con sintomatología atípica o sólo alteraciones analíticas y manifestaciones extraintestinales más típicos de diagnóstico de la enfermedad en el adulto. Esta presentación en el adulto se asocia además con lesiones histológicas leves (MAR-SH1) y por consiguiente con una alta frecuencia de anticuerpos relacionados con la enfermedad celiaca (antitransglutaminasa y antiendomiso) negativos; haciendo complejo y difícil su diagnóstico incluso con altos niveles de sospecha.

Los mecanismos epigenéticos de regulación de la función de los genes han sido recientemente relacionados con la génesis de varias enfermedades autoinmunes.

En concreto se ha constatado el posible papel patogénico de los microRNAs en la EC tanto en pacientes adultos como en niños, dos estudios previos comprueban la inhibición de determinados microRNAs en suero de pacientes celíacos apuntando su posible papel diagnóstico.

Nuestro objetivo es estudiar el panel de expresión de microRNAs tanto circulantes en plasma como en muestras histológicas de pacientes celíacos y valorar tanto su papel como herramienta diagnóstica, como su valor en el seguimiento de los pacientes tras el inicio de la dieta sin gluten, como herramienta predictora de curación de las lesiones histológicas

PUBLICACIONES

Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, García-Monzón C, Caballería J, Berenguer M, Rodríguez-Perálvarez M, Miranda JL, Vilar-Gómez E, Crespo J, García-Cortés M, Reig M, Navarro JM, Gallego R, Genescà J, Arias-Loste MT, Pareja MJ, Albillos A, Muntané J, Jorquera F, Solà E, Hernández-Guerra M, Rojo MÁ, Salmerón J, Caballería L, Diago M, Molina E, Bataller R, Romero-Gómez M. Gastroenterol Hepatol. 2018 May;41(5):328-349.

FI: 1,078 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Banales JM, Crespo J, García-Monzón C, Pareja MJ, Vilar-Gómez E, Caballería J, Escudero-García D, Gómez-Camarero J, Calleja JL, Latorre M, Albillos A, Salmerón J, Aspichueta P, Lo Iacono O, Francés R, Benlloch S, Fernández-Rodríguez C, García-Samaniego J, Estévez P, Andrade RJ, Turnes J, Romero-Gómez M, HEPamet Registry. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Dec;48(11-12):1260-1270.

FI: 7,357 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

Impact of comorbidities on patient outcomes after interferon-free therapy-induced viral eradication in hepatitis C. Ampuero J, Jimeno C, Quiles R, Rosales JM, Llerena S, Palomo N, Cordero P, Serrano FJ, Urquijo JJ, Moreno-Planas JM, Ontanilla G, Hernández M, Ortega-Alonso A, Maraver M, Bonacci M, Rojas Á, Figueruela B, Forns X, Andrade RJ, Calleja JL, Diago M, Carmona I, de la Mata M, Buti M, Crespo J, Pascasio JM, Navarro JM, Salmerón J, Romero-Gómez M. J Hepatol. 2018 May;68(5):940-948.

FI: 15,040 Primer Cuartil: SI Primer Decil: SI

Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. Ampuero J, Montoliú C, Simón-Talero M, Aguilera V, Millán R, Márquez C, Jover R, Rico MC, Sendra C, Serra MÁ, Romero-Gómez M. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Mar;33(3):718-725.

FI: 3,483 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO

Editorial: looking for patients at risk of cirrhosis in the general population-many needles in a haystack. Ampuero J, Romero-Gómez M. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Mar;47(5):692-694.

FI: 7,357 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

New therapeutic perspectives in non-alcoholic steatohepatitis. Ampuero J, Sánchez-Torrijos Y, Aguilera V, Bellido F, Romero-Gómez M. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;41(2):128-142.

FI: 1,078 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Genetic and Epigenetic Regulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Del Campo JA, Gallego-Durán R, Gallego P, Grande L. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 19;19(3). pii: E911.

FI: 3,687 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Simvastatin and metformin inhibited cell growth in hepatitis C virus infected cells via mTOR increasing PTEN and autophagy. Del Campo JA, García-Valdecasas M, Gil-Gómez A, Rojas Á, Gallego P, Ampuero J, Gallego-Durán R, Pastor H, Grande L, Padillo FJ, Muntané J, Romero-Gómez M. *PLoS One.* 2018 Jan 31;13(1):e0191805.

FI: 2,766 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Hepatitis C virus deep sequencing for sub-genotype identification in mixed infections: A real-life experience. Del Campo JA, Parra-Sánchez M, Figueruela B, García-Rey S, Quer J, Gregori J, Bernal S, Grande L, Palomares JC, Romero-Gómez M. *Int J Infect Dis.* 2018 Feb;67:114-117.

FI: 3,202 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Consumption of orange fermented beverage improves antioxidant status and reduces peroxidation lipid and inflammatory markers in healthy humans. Escudero-López B, Ortega Á, Cerrillo I, Rodríguez-Griñolo MR, Muñoz-Hernández R, Macher HC, Martín F, Hornero-Méndez D, Mena P, Del Río D, Fernández-Pachón MS. *J Sci Food Agric.* 2018 May;98(7):2777-2786.

FI: 2,379 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballería J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns MP, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratzu V, Romero-Gómez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S, Razavi H. *J Hepatol.* 2018 Oct;69(4):896-904.

FI: 15,040 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Metformin modifies glutamine metabolism in an in vitro and in vivo model of hepatic encephalopathy. Gil-Gómez A, Gómez-Sotelo AI, Ranchal I, Rojas Á, García-Valdecasas M, Muñoz-Hernández R, Gallego-Durán R, Ampuero J, Romero Gómez M. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Jul;110(7):427-433.

FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Health-related Quality of Life in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associates With Hepatic Inflammation. Huber Y, Boyle M, Hallsworth K, Tiniakos D, Straub BK, Labenz C, Ruckes C, Galle PR, Romero-Gómez M, Anstee QM, Schattenberg JM, EPoS Consortium Investigators. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Dec 20. pii: S1542-3565(18)31392-2.

FI: 7,683 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Liu CH, Ampuero J, Gil-Gómez A, Montero-Vallejo R, Rojas Á, Muñoz-Hernández R, Gallego-Durán R, Romero-Gómez M. *J Hepatol.* 2018 Dec;69(6):1335-1348.

FI: 15,040 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Diagnostic accuracy of SCCA and SCCA-IgM for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. Liu CH, Gil-Gómez A, Ampuero J, Romero-Gómez M. *Liver Int.* 2018 Oct;38(10):1820-1831.

FI: 4,500 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

IgG4-related sclerosing mesenteritis, a rare condition that causes abdominal pain. Mejías Manzano MLÁ, Trigo Salado C, Serrano Jiménez M, Parada Blázquez MJ, Leo Carnerero E. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Mar;110(3):201-203.

FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Topical mesalazine as a cause of Stevens-Johnson syndrome. Núñez Ortiz A, Trigo Salado C, de la Cruz Ramírez MD, Herrera Justiniano JM, Leo Carnerero E. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Nov;110(11):736-738.

FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Peer-to-Peer Sessions in Primary Care to Improve the Hepatitis B Detection Rate in Seville, Spain. Otero MÁ, Liu CH, Ampuero J, Llorca R, Vargas-Romero M, Romero-Gómez M. *Ann Hepatol.* 2018 Sep-Oct;17(5):864-870.

FI: 1,576 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Primary biliary cholangitis in Spain. Results of a Delphi study of epidemiology, diagnosis, follow-up and treatment. Parés A, Albillos A, Andrade RJ, Berenguer M, Crespo J, Romero-Gómez M, Vergara M, Vendrell B, Gil A. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Oct;110(10):641-649.

FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Mobile Health Solutions for Hypertensive Disorders in Pregnancy: Scoping Literature Review. Rivera-Romero O, Olmo A, Muñoz R, Stiefel P, Miranda ML, Beltrán LM. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018 May 30;6(5):e130.

FI: 4,541 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Natural Extracts Abolished Lipid Accumulation in Cells Harboring non-favourable PNPLA3 genotype. Rojas Á, Gallego P, Gil-Gómez A, Muñoz-Hernández R, Rojas L, Maldonado R, Gallego R, García-Valdecasas M, Del Campo JA, Bautista JD, Romero-Gómez M. *Ann Hepatol.* 2018 Mar 1;17(2):242-249.

FI: 1,576 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Modulation of faecal metagenome in Crohn's disease: Role of microRNAs as biomarkers. Rojas-Feria M, Romero-García T, Fernández Caballero-Rico JA, Pastor Ramírez H, Avilés-Recio M, Castro-Fernández M, Chueca Porcuna N, Romero-Gómez M, García F, Grande L, Del Campo JA. *World J Gastroenterol.* 2018 Dec 14;24(46):5223-5233.

FI: 3,300 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Crohn's disease and cystic fibrosis: there is still a lot to learn. Trigo Salado C, Leo Carnerero E, de la Cruz Ramírez MD. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Dec;110(12):835-836.

FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. Vilar-Gómez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, Eslam M, González-Fabián L, Álvarez-Quiñones Sanz M, Conde-Martín AF, De Boer B, McLeod D, Hung Chan AW, Chalasani N, George J, Adams LA, Romero-Gómez M. *Gastroenterology.* 2018 Aug;155(2):443-457.e17.

FI: 20,773 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Effects of Alcohol Consumption and Metabolic Syndrome on Mortality in Patients With Non-alcoholic and Alcohol-Related Fatty Liver Disease. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Yilmaz Y, Duseja A, Eguchi Y, El Kassas M, Castellanos-Fernández M, George J, Jacobson IM, Bugianesi E, Wong VW, Arrese M, de Ledinghen V, Romero-Gómez M, Méndez-Sánchez N, Ahmed A, Wong R, Papatheodoridis G, Serfaty L, Younossi I, Nader F, Ziayee M, Afendy A, Global NASH Council. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Nov 23. pii: S1542-3565(18)31276-X.

FI: 7,683 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

High Prevalence of Ibuprofen Drug-Induced Liver Injury in Spanish and Latin-American Registries. Zoubek ME, González-Jiménez A, Medina-Cáliz I, Robles-Díaz M, Hernández N, Romero-Gómez M, Bessone F, Hallal H, Cubero FJ, Lucena MI, Stephens C, Andrade RJ. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;16(2):292-294.

FI: 7,683 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injuries in the Spanish DILI Registry. Medina-Cáliz I, García-Cortés M, González-Jiménez A, Cabello MR, Robles-Díaz M, Sanabria-Cabrera J, Sanjuan-Jiménez R, Ortega-Alonso A, García-Muñoz B, Moreno I, Jiménez-Pérez M, Fernández MC, Ginés P, Prieto M, Conde I, Hallal H, Soriano G, Román E, Castiella A, Blanco-Reina E, Montes MR, Quirós-Cano M, Martín-Reyes F, Lucena MI, Andrade RJ; Spanish DILI Registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Sep;16(9):1495-1502.

FI: 7,683 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Metabolomic-based noninvasive serum test to diagnose nonalcoholic steatohepatitis: Results from discovery and validation cohorts. Mayo R, Crespo J, Martínez-Arranz I, Banales JM, Arias M, Mincholé I, Aller de la Fuente R, Jiménez-Agüero R, Alonso C, de Luis DA5, Vitek L, Stritesky J, Caballería J, Romero-Gómez M, Martín-Duce A, Mugüerza Huguet JM, Busteros-Moraza JI, Idowu MO, Castro A, Martínez-Chantar ML, Ortiz P, Bruha R, Lu SC, Bedossa P, Noureddin M, Sanyal AJ, Mato JM. *Hepatol Commun.* 2018 May 4;2(7):807-820.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

El impacto del tratamiento de la encefalopatía hepática mínima en el pronóstico a largo plazo. Romero Gómez M, Sendra C, Ampuero J. *Salud (i) Ciencia.* 2018;23(2018):34-42.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Colangitis biliar primaria en España. Resultados de un estudio Delphi sobre su epidemiología, diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Parés A, Albillos A, Andrade RJ, Berenguer M, Crespo J, Romero-Gómez M, Vergara M, Vendrell B, Gil A. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(10):641-649.

FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

PROYECTOS

• ESTUDIO EPIGENÉTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA. NUEVOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y DE SEGUIMIENTO DE LA DIETA SIN GLUTEN

Financiador: ASOCIACIÓN DE CELÍACOS Y SENSIBLES AL GLUTEN

Importe: 18.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 24

• CARDIOVASCULAR RISK IN HEPATITIS C: IMPACT OF THE VIRUS ERADICATION (HEPCAR STUDY)

Financiador: GILEAD SCIENCES INTERNATIONAL LTD

Importe: 49.910,00 €

Duración del proyecto (meses): 24

• LITMUS - LIVER INVESTIGATION: TESTING MARKER UTILITY IN STEATOHEPATITIS

Financiador: COMISIÓN EUROPEA

Importe: 601.250,00 €

Duración del proyecto (meses): 60

• SYSTEMS APPROACHES FOR THE DISCOVERY OF COMBINATORIAL THERAPIES

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA

Importe: 24.000,00 €

Duración del proyecto (meses): 24

- **JDC-F 2014 MUÑOZ HERNÁNDEZ, ROCÍO**

Financiador: MINISTERIO DE ECONOMÍA Y EMPRESA
 Importe: 50.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 30

- **INTEN ISCIII 2018 ROMERO GÓMEZ, MANUEL INT18/00051**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 30.000,00 €
 Duración del proyecto (meses): 12

- **CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y EPIGENÉTICA DE LAS CÉLULAS INICIADORAS DE TUMORES EN EL HEPATOCARCINOMA. UNA POTENCIAL DIANA TERAPÉUTICA**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 66.065,38 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **USO DE TERAPIA EPIGENÉTICA AVANZADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA NO ALCOHÓLICA (EGHNA)**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 103.447,10 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **ROL DEL COMPLEJO SWI/SNF EN LA PROGRESIÓN Y EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA NO ALCOHÓLICA (EGHNA). BÚSQUDA DE NUEVOS BIOMARCADORES DE ESTADIFICACIÓN Y DIANAS TERAPÉUTICAS PARA SU TRATAMIENTO**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 196.646,80 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **BIOINGENIERÍA DE REDES VASCULARES A PARTIR DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS (IPSCS) PARA LA LIBERACIÓN DE ATP7B EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 59.623,38 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO SEGÚN PRONÓSTICO EVALUADO MEDIANTE LA HERRAMIENTA DEMILI®**

Financiador: FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD
 Importe: 36.859,26 €
 Duración del proyecto (meses): 32

- **PAPEL DE LOS PÉPTIDOS INMUNOGÉNICOS DEL GLUTEN (GIP) Y LOS FACTORES EPIGENÉTICOS EN EL DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA**

Financiador: CONSEJERÍA DE SALUD
 Importe: 58.951,07 €
 Duración del proyecto (meses): 36

- **TRANSICIÓN ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA - HEPATOCARCINOMA: BIOMARCADORES Y DIANAS TERAPÉUTICAS**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
 Importe: 178.475,00 €
 Duración del proyecto (meses): 36

TESIS

- **EL ANTÍGENO DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS ESCAMOSAS (SCCA) SÓLO O FORMANDO EL COMPLEJO SCCA-IGM ES UN BIOMARCADOR PRECOZ DE CARCINOMA HEPATOCELULAR**

Doctorando: CHANGHAI LIU
 Fecha de lectura: 11/07/2018
 Director: ROMERO GÓMEZ MANUEL, AMPUERO HERROJO JAVIER

- **UTILIDAD DE LA SOBRECARGA ORAL DE GLUTAMINA EN LA PREDICCIÓN DEL RIESGO Y DEL TIPO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA**

Doctorando: M^a DEL MAR VILORIA PEÑAS
 Fecha de lectura: 12/12/2018
 Director: ROMERO GÓMEZ MANUEL, AMPUERO HERROJO JAVIER,

PATENTES

- **HEPAMET FIBROSIS SCORE**

Titular: SERVICIO ANDALUZ DE SALUD
 Fecha Solicitud: 21/06/2018
 Número de Registro: RPI201899902662096



Métodos diagnósticos, tratamientos y nuevas dianas metabólicas en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD/NASH)

GRUPO DE INVESTIGACIÓN



PROYECTOS

- **ESTUDIO DE NUEVOS TRATAMIENTOS Y NUEVAS DIANAS METABÓLICAS INVOLUCRADAS EN LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**

Financiador: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Importe: 122.815,00 €

Duración del proyecto (meses): 36

Investigador responsable

Matilde Bustos de Abajo

Doctora en Medicina. Científica Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas - CSIC.

Miembros del grupo

- **Careros Trujillo, David.** Ldo. en Bioquímica. Técnico.





Coordinador del Grupo

Manuel Rodríguez Téllez

Doctor en Medicina. Facultativo Especialista de Área - Hospital Universitario Virgen Macarena.

PUBLICACIONES

Clinical guidelines for endoscopic mucosal resection of non-pedunculated colorectal lesions. Albéniz E, Pellisé M, Gimeno-García AZ, Lucendo AJ, Alonso-Aguirre PA, Herreros de Tejada A, Álvarez MA, Fraile M, Herráiz Bayod M, López Rosés L, Martínez Ares D, Ono A, Parra Blanco A, Redondo E, Sánchez-Yagüe A, Soto S, Díaz-Tasende J, Montes Díaz M, Rodríguez-Téllez M, García O, Zúñiga Ripa A, Hernández Conde M, Alberca de Las Parras F, Gargallo CJ, Saperas E, Muñoz Navas M, Gordillo J, Ramos Zabala F, Echevarría JM, Bustamante M, González-Haba M, González-Huix F, González-Suárez B, Vila Costas JJ, Guarner Argente C, Múgica F, Cobián J, Rodríguez Sánchez J, López Viedma B, Pin N, Marín Gabriel JC, Nogales Ó, de la Peña J, Navajas León FJ, León Brito H, Remedios D, Esteban JM, Barquero D, Martínez Cara JG, Martínez Alcalá F, Fernández-Urién I, Valdivielso E. Rev Esp Enferm Dig. 2018 Mar;110(3):179-194.

FI: 1,632 Primer Cuartil: NO Primer Decil: NO



Coordinador del grupo

Juan Manuel Pascasio Acevedo

Facultativo Especialista de Área de la UGC de Aparato Digestivo - HUVR. Profesor Asociado en el Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla.

Miembros del grupo

- **Ferrer Ríos, M^a Teresa.** Lda. en Medicina. FEA.
- **Giráldez Gallego, Álvaro.** Ldo. en Medicina. FEA.
- **Ruiz Pérez, Ricardo.** Ldo. en Biología. Técnico de Apoyo a la Investigación.
- **Rodríguez Seguel, Elisa del Pilar.** Dra. en Biotecnología. Técnico de Apoyo a la Investigación.
- **Sousa Martín, José Manuel.** Ldo. en Medicina. FEA.

RESUMEN

Nuestro grupo está interesado en estudiar distintas enfermedades que afectan al hígado. Una de nuestras líneas de investigación está enfocada en mejorar el tratamiento de la Hepatitis B, C y también de la Hepatitis Autoinmune. Nuestros estudios se llevan a cabo en pacientes que necesitan o no, un trasplante hepático. Otra de nuestras líneas de investigación es el estudio de pacientes cirróticos y la mejora de sus condiciones de vida. En esta línea, estamos estudiando diferentes pautas de vacunación frente a la Hepatitis B para ver su efecto en este grupo de pacientes.

Por último y no de menos relevancia, nuestro grupo está orientado en el estudio de pacientes con Hepatocarcinoma (HCC). El HCC es un cáncer agresivo y muy heterogéneo donde un tercio de los pacientes diagnosticados presentan un HCC avanzado con pocas o nulas posibilidades de tratamiento. Es aquí, donde nuestro grupo a través de distintos ensayos clínicos nos centramos en mejorar los tratamientos ya establecidos y buscar nuevos tratamiento para este tipo de pacientes.

PUBLICACIONES

Impact of Early Initiated Everolimus on the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation. Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero M, Barrera L, Ferrín G, Álamo JM, Ayllón MD, Artacho GS, Montero JL, Briceño J, Bernal C, Padillo J, Marín-Gómez LM, Pascasio JM, Poyato A, Gómez-Bravo MA, De la Mata M. *Transplantation*. 2018 Dec;102(12):2056-2064.

FI: 3,960 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Direct-acting antivirals are effective and safe in HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients who experience recurrence of hepatitis C: A prospective nationwide cohort study. Manzano C, Londoño MC, Castells L, Testillano M, Luis Montero J, Peñafiel J, Subirana M, Moreno A, Aguilera V, Luisa González-Diéguez M, Calvo-Pulido J, Xiol X, Salcedo M, Cuervas-Mons V, Manuel Sousa J, Suárez F, Serrano T, Ignacio Herrero J, Jiménez M, Fernández JR, Giménez C, Del Campo S, Esteban-Mur JJ, Crespo G, Moreno A, de la Rosa G, Rimola A, Miro JM, and the FIPSE LT-HIV investigators. *Am J Transplant*. 2018 Oct;18(10):2513-2522.

FI: 6,493 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL, Casado M, Rodríguez M, Turnes J, Morano Amado LE, Morillas RM, Forns X, Pascasio Acevedo JM, Andrade RJ, Rivero A, Carrión JA, Lens S, Riveiro-Barciela M, McNabb B, Zhang G, Camus G, Stamm LM, Brainard DM, Subramanian GM, Buti M. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1120-1127.e4.

FI: 20,773 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Noradrenaline as an alternative medical treatment to terlipressin in the management of hepatorenal syndrome type 1. Sendra C, Silva Ruiz MDP, Ferrer Rios MT, Alarcón García JC, Pascasio Acevedo JM. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug - Sep;41(7):440-441.

FI: 1,078 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Rethinking de novo immune hepatitis, an old concept for liver allograft rejection: Relevance of glutathione S-transferase T1 mismatch. Aguilera I, Aguado-Domínguez E, Sousa JM, Núñez-Roldán A. *World J Gastroenterol*. 2018 Aug 7;24(29):3239-3249.

FI: 3,300 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Impact of comorbidities on patient outcomes after interferon-free therapy-induced viral eradication in hepatitis C. Ampuero J, Jimeno C, Quiles R, Rosales JM, Llerena S, Palomo N, Cordero P, Serrano FJ, Urquijo JJ, Moreno-Planas JM, Ontanilla G, Hernández M, Ortega-Alonso A, Maraver M, Bonacci M, Rojas Á, Figueruela B, Forns X, Andrade RJ, Calleja JL, Diago M, Carmona I, de la Mata M, Buti M, Crespo J, Pascasio JM, Navarro JM, Salmerón J, Romero-Gómez M. *J Hepatol*. 2018 May;68(5):940-948.

FI: 15,040 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Clinical association of anti-glutathione S-transferase T1 antibodies and de novo immune hepatitis after hematopoietic cell transplantation. Aguado-Domínguez E, Sousa JM, Pérez-Simón JA, Aguilera I. *Dig Liver Dis*. 2018 Apr;50(4):418-419.

FI: 3,287 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Reply to: "Extended DAA indications for hepatitis C patients awaiting liver transplantation and further statistical considerations". Londoño MC, Forns X, Pascasio JM. *J Hepatol*. 2018 Mar;68(3):627-628.

FI: 15,040 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** SI

Identification of the cellular components involved in de novo immune hepatitis: a quantitative immunohistochemical analysis. Aguado-Domínguez E, Gómez L, Sousa JM, Gómez-Bravo MÁ, Núñez-Roldán A, Aguilera I. *J Transl Med*. 2018 Mar 13;16(1):62.

FI: 4,197 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO

Autoimmune hepatitis as a complication of common variable immunodeficiency. Queirós PO, Sousa Martín JM. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 Mar;110(3):212-213.

FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Regenerative nodular hyperplasia, portal vein thrombosis and primary myelofibrosis: an unusual triple association. Sández Montagut VM, Giráldez Gallego Á, Ontanilla Clavijo G. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 Mar;110(3):209-210.

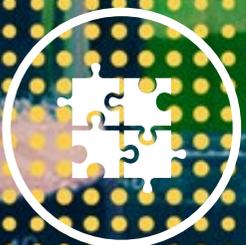
FI: 1,632 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO



SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN

El programa científico del IBiS-HUVR ha puesto especial énfasis en el desarrollo de servicios comunes que potencien la actividad científica en todo el campus y en su zona geográfica de influencia.

El edificio IBiS, de unos 8.200 m² de superficie, alberga 67 laboratorios y dedica más del 50% de su espacio a las siguientes infraestructuras:



IBiS

Servicio de bioinformática y biología computacional



EQUIPO RESPONSABLE

Científica responsable
Dr. Pablo Mir Rivera

Técnico responsable
Juan Antonio Cordero Varela



INTRODUCCIÓN

La unidad, creada en Octubre de 2013, tiene como objetivo proporcionar los conocimientos y la infraestructura necesaria a los investigadores del IBiS en el campo de la bioinformática, así como colaborar en los análisis de datos a gran escala. Además, se encarga de construir y mantener una infraestructura computacional que permite a los investigadores implementar soluciones eficaces a la hora de analizar, visualizar y/o interpretar datos, principalmente genómicos.

Por último, a través de cursos y seminarios, la unidad pretende formar y fomentar el conocimiento de nuevas técnicas computacionales de análisis, que permitan una mejor y más profunda interpretación biológica de los resultados obtenidos, a partir de los experimentos llevados a cabo en el centro.

SERVICIOS DISPONIBLES

Servicio de Análisis Bioinformático

- Análisis de amplicón (ARNr 16S)
 - Control de calidad.
 - Análisis de diversidad alfa y beta.
 - Análisis taxonómico (abundancia de OTUs).
 - Análisis de asociación entre condición/tratamiento y abundancia de OTUs.
 - Análisis de abundancia diferencial de OTUs.

- Secuenciación de novo de genomas pequeños (Procariotas-Levaduras)
 - Preprocesamiento de datos y análisis de calidad.
 - Ensamblaje de genomas.
 - Anotación e identificación funcional de genes.
 - Identificación, filtrado y anotación de variantes.
- Genómica comparativa:
 - Análisis del pangenoma.
 - Alineamiento genómico global entre muestras.
- Análisis de asociación genotipo-fenotipo.
 - Impacto presencia/ausencia genes en fenotipo.
 - Impacto de variantes en el fenotipo.
- Resecuenciación genómica (exomas, genoma completo y paneles)
 - Preprocesamiento de datos y análisis de calidad.
 - Mapeo de lecturas a genoma de referencia.
 - Identificación, filtrado y anotación de variantes.
- Análisis de expresión (RNA-Seq / Microarrays)
 - Acceso y análisis de datos públicos (Ej. GEO, ArrayExpress, SRA).
 - Preprocesamiento de datos y análisis de calidad.
 - Análisis de expresión diferencial.
 - Predicción de genes diana de miRNAs.
 - Análisis de enriquecimiento funcional: ruta metabólicas (KEGG, Reactome y WikiPathways) y Gene Ontology.
- Análisis de supervivencia.
 - Análisis de regresión de Cox univariante y multivariante.
 - Curvas Kaplan-Meier.
 - Búsqueda de firmas génicas.

Servicio de computación de alto rendimiento

- Se proporcionan los recursos necesarios para cálculo intensivo en el clúster de cálculo, así como políticas de actualización y distribución de los recursos computacionales.
- El clúster tiene como sistema operativo Linux Centos 7 y dispone de una amplia lista de software relacionado con Bioinformática y Machine Learning, así como una Licencia para usar Matlab, así como un gestor de colas (SLURM) para el envío de trabajos.



MEMORIA DE ACTIVIDADES

- Puesta a punto de pipeline de análisis de datos de secuenciación de amplicón 16S.
- Solicitud en Enero de las ayudas para contratos de Personal Técnico de Apoyo (PTA).
- Solicitud en Marzo de Ayuda para la contratación de técnicos Bioinformáticos del ISCIII.
- Solicitud en Junio de Ayuda para Estancias Formativas del SAS.
- Denegación de la Ayuda para PTA en Junio.
- Cambio de Responsable Científico del Servicio en Agosto.
- Puesta a punto de pipeline de análisis de datos de secuenciación de genomas pequeños.
- Puesta a punto de análisis de serotipado y MLST.
- Concesión de Ayuda para Estancias formativas en Octubre.
- Concesión de Ayuda para la contratación de técnicos Bioinformáticos del ISCIII en Noviembre.
- Instalación de más de 40 aplicaciones bioinformáticas en el clúster de computación de alto rendimiento.
- 22 análisis bioinformáticos a 10 grupos distintos del IBiS. Varios han sido personalizados.
- Servicio de computación de alto rendimiento ofrecido a un grupo de investigación del centro.
- Confección de una nueva lista de técnicas ofertadas y de un nuevo documento de tarifas correspondiente.



Servicio de citometría de flujo y separación celular



EQUIPO RESPONSABLE

Científico responsable

Dr. Ricardo Pardal Redondo

Técnico responsable

María José Castro Pérez

IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

INTRODUCCIÓN

La Citometría de flujo es una técnica de análisis celular, capaz de medir múltiples parámetros biológicos, basada en la emisión de fluorescencia de células en suspensión. Esta técnica multiparamétrica de elevada velocidad de adquisición (en torno a 50.000 eventos celulares) proporciona datos precisos y estadísticamente fiables del fenotipo celular, y además ofrece la posibilidad de separar diferentes poblaciones celulares al mismo tiempo.

SERVICIOS DISPONIBLES

Las técnicas que se ofrecen en este servicio son numerosas y bastante variadas, de las cuales destacamos algunas:

TÉCNICAS CITOMÉTRICAS

- Inmunofenotipaje celular.
- Análisis de ciclo celular, proliferación y apoptosis.
- Separación de poblaciones celulares mediante citometría de flujo (cell sorting).
- Análisis multiplexado.
- Análisis de micropartículas.
- Cinéticas.
- Experimentos funcionales (medida de ROS).
- Separación partículas grandes

Todo ello puede adquirirse en tubos o en placa de 96 ó 384 pocillos.

SOPORTE TÉCNICO

- Soporte en la planificación experimental.
- Cursos de iniciación a la citometría.

MEMORIA DE ACTIVIDADES

1. Celebración del III y IV Curso de Iniciación Básica a la Citometría de Flujo. Acreditado por ACSA.

Con buena aceptación entre el personal del IBiS y la Universidad de Sevilla. Incorporación de personal sanitario procedente del HUVirgen Macarena.

Al estar acreditado, se incrementa el número de horas del mismo y se le añade una parte práctica, la cual se realiza en las propias instalaciones del Servicio en el IBiS.

Previsión de realización para el año 2019.

2. Colaboración con las visitas de institutos de secundaria.

Ayuda a la divulgación científico-tecnológica entre los estudiantes de ciencia más jóvenes.

3. Puesta a punto del equipo Biosorter de Union Biometrica.

Con esta nueva incorporación ya son tres los separadores celulares con los que cuenta el servicio.

Esta última incorporación permite hacer separaciones de partículas con un tamaño entre 20 y 700um, haciendo posible el aislamiento de clusters de levaduras y embriones de C.Elegans con los que se trabaja en el centro.

• Desarrollo e implantación protocolo normal de trabajo (PNT) para el manejo de muestras humanas de riesgo biológico en las instalaciones del Servicio de Citometría de Flujo.

El objeto de este protocolo fue definir el método a seguir por los usuarios del servicio de separación celular del Servicio de Citometría de Flujo del IBiS para trabajar con células humanas o animales que puedan contener o contengan agentes víricos o vectores virales catalogados con nivel de bioseguridad II ó superior.

Este procedimiento ha sido aplicado a todos los usuarios del Servicio de Citometría de Flujo que desean usar el servicio de separación celular para



células humanas o animales que puedan contener o contengan agentes víricos o vectores virales catalogados con nivel de bioseguridad II ó superior. Participación en los Días de Puertas Abiertas para los alumnos de Bachillerato y estudiantes de Grado.

Participación en el Día de Puertas Abiertas para empresas.

Publicación de varios artículos en revistas internacionales con los datos obtenidos en el Servicio.

- **Seguimiento de actividades para el Sello Europeo de Excelencia de Recursos Humanos HRS4R.**

En este sentido la técnico responsable del Servicio de Citometría del IBiS ha participado y sigue participando en la elaboración de los documentos acreditativos y de autoevaluación que requiere dicha distinción europea.

Además, algunas de las actividades para la consecución del sello estaban orientadas a aumentar la fraternización y la empatía entre trabajadores, dándolos a conocer en un entorno no profesional y que de manera distendida e incentivar al trabajador, rompiendo la rutina y trasladando al equipo a otro contexto, fomentando que las personas hablen de otras cosas o muestren aspectos diferentes de su personalidad que nada tienen que ver con el rol que desempeñan en el trabajo.

En ese sentido la Técnico del Servicio de Citometría, junto con otras unidades del centro, ha participado activamente en las siguientes actividades:

- Donación de sangre en el centro. Celebrada en el primer trimestre de 2018.
- I Exposición de pintura en el IBiS "Ciencia con Arte", donde se expusieron obras de diferentes trabajadores del IBiS, que tuvo lugar en la segunda quincena del mes de Junio.
- I Exposición de fotografía en el IBiS, donde estuvieron expuestas diferentes obras de distintos trabajadores del IBiS durante el mes de Diciembre.

PUBLICACIONES

Genotoxicity of tetrahydrofolic acid to hematopoietic stem and progenitor cells. García-Calderón CB, Bejarano-García JA, Tinoco-Gago I, Castro MJ, Moreno-Gordillo P, Piruat JJ, Caballero-Velázquez T, Pérez-Simón JA, Rosado IV. Cell death and differentiation;2018 Nov 1;25(11);1967-1979.

FI: 8,000 **Primer Cuartil:** SI **Primer Decil:** NO



Servicio de cultivo de tejidos, células y otros microorganismos patógenos

EQUIPO RESPONSABLE



Científico responsable de los laboratorios NCB-2 y NCB-3:

Dr. Rafael Fernández Chacón

Técnico responsable

Dra. Rocío Sánchez Silva

IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

INTRODUCCIÓN

Las técnicas de cultivos celulares son técnicas esenciales en la Biomedicina actual. Las cuatro áreas principales del IBiS (Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Neurociencias, Onco-hematología y Genética, Patología cardiovascular y Respiratoria y Otras patologías sistémicas) hacen y harán uso de estas técnicas de forma continuada e intensa. Además, debido a la ampliación de las actividades científicas del IBiS, en los últimos años, se vienen desarrollando diversas líneas de investigación en las que trabajan distintos grupos, y para las que se requiere el manejo de virus, bien mediante muestras víricas o bien la utilización de vectores virales para expresión de las proteínas recombinantes.

El Servicio de cultivo de tejidos, células y otros microorganismos patógenos del IBiS, consta en la actualidad de un total de 9 laboratorios de nivel de contención biológica 2 (NCB-2) y 1 laboratorio de nivel de contención biológica 3 (NCB-3).

Las instalaciones del Servicio permiten tanto el cultivo de líneas celulares y tejidos animales y humanos, como manejo y cultivo de virus y otros agentes biológicos de grupo 2 y 3 según la clasificación dispuesta en el Reglamento de protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición de agentes biológicos durante el trabajo: Legislación española (Ley 31/1995 de 8 Noviembre, Real Decreto 664/1997 de 12 Mayo), Legislación europea (Directiva 2000/54/CE de 27 Septiembre) y Legislación americana (CDC).

SERVICIOS DISPONIBLES

NCB-2

Los 9 laboratorios NCB-2 están distribuidos entre la primera y segunda planta del edificio IBiS. Tienen un acceso restringido mediante sistema electrónico directamente a la zona de trabajo. Las puertas de entrada están dotadas de ventanillas de observación para poder ver a sus ocupantes y las áreas de trabajo disponen de un sistema de aireación independiente y exclusiva con filtrado HEPA. Las dimensiones de estos laboratorios son: dos de 13 m², uno de 16 m² y otro de 17m² en cada una de las dos plantas. Las superficies de trabajo son impermeables al agua y de fácil limpieza.

Estos laboratorios están asignados a los investigadores del IBiS como se indica a continuación:

En la primera planta:

- Tres laboratorios de cultivo, asignados a Investigadores del área de Neurociencias.
- Un laboratorio de cultivo asignado a Investigadores del área de Patología Cardiovascular y Respiratoria e Investigadores del área de Onco-Hematología y Genética.
- Un laboratorio de cultivo asignado a Investigadores del área de Neurociencias e Investigadores del área de Onco-Hematología y Genética.

En la segunda planta:

- Dos laboratorios de cultivo, asignados a Investigadores del área de Onco-Hematología y Genética.
- Un laboratorio de cultivo, asignado a Investigadores del área de Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario.
- Un laboratorio de cultivo asignado a Investigadores del área de Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario e Investigadores del área de Onco-Hematología y Genética.

EQUIPAMIENTO

El equipamiento científico de los laboratorios NCB-2 del Servicio de Cultivo de Tejidos, Células y otros Microorganismos patógenos se compone en el 2018 de un total de:

- 9 frigoríficos y 9 congeladores.
- 24 Cabinas de Seguridad Biológica tipo 2 con sistema de filtrado HEPA.
- 3 Cabinas de flujo laminar.
- 37 Incubadores de CO₂.



- 5 Incubadores de CO₂/O₂.
- 9 Microscopios invertidos.
- 9 Centrífugas refrigeradas con rotor basculante con adaptadores para tubos de 2, 10, 15 y 50 ml.
- 9 Baños de agua con agitación.
- 9 Agitadores tipo vórtex.
- 4 Termomezcladores.

NCB-3

El laboratorio NCB-3 está ubicado en la segunda planta del edificio IBIS. Se ha reformado el diseño inicial para llevar a cabo un laboratorio acorde con los requisitos requeridos de aislamiento y protección de este nivel de contención biológica. Para ello, se ha construido un laboratorio con acceso restringido a través de puertas de junta hinchables para asegurar la presión negativa de la instalación. A continuación una primera habitación-vestuario, de 13 m², que da acceso a través de una ducha de aire con puertas automáticas con sello neumático que aseguran la separación entre ambas áreas. El laboratorio de manipulación, de 45,84 m², está unido al área técnica de 10,79 m² donde se encuentran el autoclave y el S.A.S. biológico, equipamiento de esterilización a través del cual se dará salida al exterior al material desde el interior de la zona de trabajo.

Dentro del laboratorio, el mobiliario y las paredes son de materiales no porosos con esquinas redondeadas y juntas sanitarias de fácil descontaminación. El laboratorio dispone de un sistema de aireación independiente y exclusivo con filtrado HEPA de intercambio de gases e iluminación según regulación.

La salida del personal del laboratorio de manipulación se realiza a través de una ducha de agua a través de la que se accede a un segundo vestuario de salida con puertas automáticas con sello neumático.

Desde el laboratorio se accede a través de una compuerta a una habitación de unos 8 m² donde se instalará próximamente un biowaste para la esterilización química y por calor de los fluidos generados en la zona de trabajo.

EQUIPAMIENTO

El equipamiento científico de los laboratorios NCB-3 del Servicio de Cultivo de Tejidos, Células y otros Microorganismos patógenos se compone en el 2018 de:

- 1 Autoclave.
- 1 S.A.S. biológico.
- 2 Cabinas de seguridad biológica tipo 2 con sistemas de filtrado HEPA.
- 2 Incubadores de CO₂.
- 1 Frigorífico de 4°C/-20°C.

- 1 Centrífuga refrigerada con un rotor de ángulo fijo para tubos eppendorf y un rotor basculante con adaptadores para tubos de 15 y 50 ml ambos dotados con tapa de limitación de producción de aerosoles.
- 1 Congelador de -80°C.
- 1 Microscopio de fluorescencia con un sistema de imagen digital y unidad de monitorización acoplada.
- 2 Agitadores tipo vórtex.
- 1 Biowaste.

MEMORIA DE ACTIVIDADES

NCB-2

- Reincorporación al Servicio de Celia M^a Torres Haro como técnico de apoyo contratada por FISEVI, desde el 7 de junio al 30 de septiembre. Este técnico había trabajado previamente en el Servicio desde enero de 2016 y hasta finales de 2017, como técnico de apoyo a través del programa de Garantía Juvenil financiado por el CSIC.
- Actualización de las Normas de Uso del Servicio así como de las Tarifas para el año 2018.
- Facilitar a los usuarios el uso y aprovechamiento de las instalaciones de que disponen en el Servicio, para realizar cultivos de líneas celulares, órganos y cultivos primarios, así como también procesamiento de muestras de pacientes que requieran esterilidad y aislamiento mediante cabina de seguridad biológica. En esta anualidad, el Servicio ha contado con más de 175 usuarios, que ha hecho uso de las instalaciones de forma continuada, llegando a tener el Servicio una ocupación máxima.
- Incorporación de nuevo equipamiento, en concreto una cabina de seguridad biológica, para poder cubrir la gran demanda que ha tenido el Servicio en esta anualidad.
- Efectuar controles diarios del buen funcionamiento y mantenimiento preventivo tanto de los equipos como de las instalaciones.
- Efectuar controles trimestrales, mediante técnica específica para Mycoplasma, para descartar contaminaciones en las líneas celulares que estén en ese momento en cultivo y mantener las instalaciones del servicio libre de contaminación.
- Efectuar controles de Mycoplasma, por solicitud de los usuarios, a las nuevas líneas celulares que, o bien, no hayan sido analizadas nunca por el Servicio, o procedan del exterior del centro.
- Velar por el cumplimiento de las normas de uso y funcionamiento del Servicio.





PUBLICACIONES

The Expression of AQP1 IS Modified in Lung of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Addressing a Possible New Target. Galán-Cobo A, Arellano-Orden E, Sánchez Silva R, López-Campos JL, Gutiérrez Rivera C, Gómez Izquierdo L, Suárez-Luna N, Molina-Molina M, Rodríguez Portal JA, Echevarría M. *Frontiers in molecular biosciences*;2018 Ene 1;5;43.

FI: 0,000 **Primer Cuartil:** NO **Primer Decil:** NO

Servicio de esterilización y limpieza

EQUIPO RESPONSABLE



Científico responsable
Dr. Antonio Miranda Vizquete

Técnico responsable
Francisco Manuel Fernández Matute

Técnico
Raquel Vega Buzón

BiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

INTRODUCCIÓN

El Servicio de Esterilización y Limpieza se encarga de tratar todo el material procedente de los distintos laboratorios de investigación y resto de servicios generales. Los técnicos de esta Unidad se ocupan de la recogida, en los lugares establecidos, del material para lavar y tratar. El lavado se realiza de la forma más adecuada en cada caso (temperatura, tiempo y secado) para su posterior entrega.

También, se encarga de la recogida y posterior entrega en los armarios destinados para ello, del material a esterilizar, tratándolo dependiendo del tipo de esterilización deseada, ya sea por calor húmedo o por calor seco, modificándose los parámetros según las necesidades de los usuarios.

Todos los procesos se realizan de acuerdo con las normas de bioseguridad y seguridad e higiene en el trabajo, garantizando en todo momento la calidad del servicio, su gestión y control. En este proceso participan los distintos grupos de investigación consiguiendo así elaborar mejoras en el servicio.

SERVICIOS DISPONIBLES

Los técnicos de esta Unidad se ocupan de la recogida, procesado, limpieza, esterilización y distribución del material de vidrio, plástico o de cirugía, en los lugares establecidos para tal efecto. Todos estos procesos llevados a cabo de la forma más adecuada en cada caso.

También se ocupan del mantenimiento y relleno de los tanques de criobiología.

EQUIPAMIENTO DISPONIBLE:

- Agitadores magnéticos calefactados (6 unidades)
- Baños sonicadores ultrasonido (2 unidades).
- Autoclaves y accesorios (4 unidades).
- Termodesinfectadoras y accesorios (4 unidades).
- Agitadores tipo vórtex (2 unidades).
- Balanzas analíticas (4 unidades).
- Balanzas de precisión (2 unidades).
- Estufas de secado (6 unidades).
- PH metros (4 unidades).
- Osmómetro (1 unidad).
- Productores de agua ultrapura (2 unidades).
- Campana de flujo laminar (1 unidad).
- Estufa para mantenimiento de medios (1 unidad).
- Productora de hielo en escamas (4 unidades).

MEMORIA DE ACTIVIDADES

- Recogida de material sucio.
- Lavado, secado y reparto del material.
- Procesado de todo tipo de material de vidrio o plástico.
- Distribución de stock de agua destilada.
- Producción y distribución de agua bidestilada.
- Esterilización mediante autoclavado.
- Conservación y mantenimiento de los equipos.
- Mantenimiento de los tanques de criobiología.
- Preparación de disoluciones propias.



Directora científica

Dra. María A. Martínez

Técnico responsable

Francisco J. Morón Civanto

BiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

INTRODUCCIÓN

El servicio de Genómica y Secuenciación ofrece aproximaciones experimentales utilizadas de forma general en el campo de la Biomedicina, como son el genotipado de SNPs, la secuenciación de DNA por electroforesis capilar, el estudio de expresión de RNA y los estudios de metilación de DNA, entre otras.

SERVICIOS DISPONIBLES

1. **Plataforma MassARRAY (AGENA)** se basa en la detección, mediante espectrometría de masas MALDI-TOF, de fragmentos de DNA generados por amplificación múltiple y extensión específica de un solo nucleótido (iPLEX y QGE) o, por digestión, con enzimas específicos para el corte en uracilos (EpiTYPER).

La plataforma incluye el siguiente equipamiento y software:

- MassARRAY Nano dispenser RS1000: dispensador de volúmenes en la escala de nanolitros desde placas de 384 pocillos a SpectroCHIPS.
- MassARRAY Analyzer 4: espectrómetro de masas MALDI-TOF diseñado específicamente para las aplicaciones con la tecnología MassARRAY.
- Software: Typer, EpiTYPER y QGE.

Las aplicaciones disponibles son las siguientes:

- iPLEX Gold: reacción basada en la amplificación por PCR, extensión de un solo nucleótido y detección por MALDI-TOF.

- Permite la detección de variantes conocidas a nivel de DNA: sustituciones puntuales (SNPs y mutaciones) e inserciones y deleciones.
- Alta capacidad de multiplex, lo que permite el genotipado de cientos de SNPs en cientos de muestras.
- Detección de mutaciones somáticas a baja frecuencia.
- Los SNPs/marcadores a genotipar son seleccionados por el usuario. AGENA también dispone de paneles prediseñados para el análisis de oncogenes (OncoCarta: 238 mutaciones conocidas en 19 oncogenes) o de polimorfismos, con relevancia demostrada en el metabolismo de fármacos (192 mutaciones en 36 genes).
- EpiTYPER: permite la detección y cuantificación de sitios y niveles de metilación a nivel de DNA, mediante la combinación de tratamiento con bisulfito, la reacción MassCLEAVE (corte específico en uracilos) y MALDI-TOF.
 - Permite el estudio de hasta el 85% de islas CpG a lo largo de regiones de hasta 600 bp.
 - Discriminación de muestras metiladas y no metiladas.
 - Identificación de patrones de metilación de sitios CpG individuales.
 - Determinación semicuantitativa de las diferencias en el grado de metilación.
- QGE (Quantitative Gene Expression): cuantificación de ácidos nucleicos mediante PCR competitiva y protocolo iPLEX (amplificación por PCR, extensión de un solo nucleótido y detección por MALDI-TOF).
 - Análisis de expresión de genes conocidos, de forma multiplex.
 - Validación de resultados de microarrays.
 - Allelotyping (expresión específica de alelo).
 - Cuantificación de expresión de variantes de splicing.
 - Cuantificación de amplificaciones/deleciones de DNA genómico.
 - Análisis de CNVs (Copy Number Variants).
 - Análisis de pérdida de heterocigosidad (LOH).
 - Determinación de carga viral.

2. **La plataforma GeneChip de Affymetrix** permite el estudio de microarray para experimentos de expresión de RNA.

La plataforma incluye el siguiente equipamiento y software:

- Horno de Hibridación 645: hibridación de las muestras de RNA al microarray mediante temperatura controlada y rotación.
- Estación Fluídica 450: protocolos de lavado y tinción del microarray hibridado.



- Scanner 3000 (7G): lectura de los datos de fluorescencia de los microarrays procesados.
 - Software: Affymetrix Gene Chip Command Console (AGCC; registro y seguimiento de muestras, funcionamiento estación fluidica y escáner), Affymetrix Expression Console (control de calidad de los resultados y exportación de datos a software de análisis externo) y Transcriptome Analysis Console (TAC, Software para el análisis de los resultados).
- Además, en el 2014, el Servicio incrementó el software de esta plataforma con la instalación del OncoScan Concole, Nexus Express y Somatic Mutation Viewer, software imprescindibles para el análisis de resultados de los arrays de OncoScan.

Las aplicaciones disponibles son las siguientes:

- **Análisis de expresión de RNA:** Affymetrix ofrece un amplio panel de microarrays para el estudio de patrones de expresión de RNA en diferentes organismos.
 - Estudio de patrones de expresión génica diferencial.
 - Análisis de variantes de splicing.
 - Tipos de arrays:
 - 3'IVT arrays (3' expression analysis): 11 sondas localizadas en la región 3' del transcrito. Genes bien anotados.
 - Gene arrays (Whole-transcript expression analysis): 1-2 sondas por exón, aproximadamente 26 sondas por transcrito. Genes bien anotados. Permiten estudiar perfiles de expresión a nivel de transcrito completo y patrones de splicing alternativo.
 - Exon arrays: 4 sondas por exón, aproximadamente 40 sondas por transcrito. Genes bien anotados y predichos. Permiten estudiar perfiles de expresión a nivel de transcrito completo y patrones de splicing alternativo.
 - Transcriptome Arrays: 10 sondas por exón, 4 sondas por unión de splice. 100 sondas por gen. Genes bien anotados y predichos. Permiten estudiar perfiles de expresión a nivel de transcrito completo y a nivel de splicing alternativo.
 - miRNA arrays: cobertura completa de la base de datos miRBase (153 organismos). Se incluyen sondas para pre-miRNA, miRNAmaduros, snoRNA y scaRNA.
 - Human Promoter arrays: estudio de interacciones proteína-DNA (ChIP- on-chip). Contiene 4.6 millones de sondas distribuidas en aproximadamente 25.500 promotores de genes humanos, con mayor cobertura en genes asociados a cáncer.

- Human Tiling array sets: estudio de interacciones proteína-DNA (ChIP- on-chip), identificación de nuevos transcritos y estudios de patrones globales de cambios epigenéticos (metilación y acetilación). Contienen 45 millones de sondas para interrogar el genoma completo.
- Organismos: humano y organismos modelo como ratón, rata, Zebrafish, Drosophila, C. elegans o Arabidopsis, entre otros.
- **OncoScan FFPE:** este array permite detectar, a partir de DNA de muestras tumorales incluidas en parafina, variaciones en el número de copias (CNVs) y regiones con pérdida de heterocigosidad (LOH), así como la detección de mutaciones somáticas en genes de cáncer.

3. La plataforma de secuenciación automática 3500 Genetic Analyzer de Applied Biosystems permite llevar a cabo aplicaciones basadas en electroforesis capilar.

La plataforma incluye el siguiente equipamiento y software:

- Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer: analizador genético de DNA mediante electroforesis capilar.
- Software: Sequencing Analysis (análisis de secuencias), SeqScape (comparación de secuencias con librerías, por ejemplo, alelos HLA o cepas de patógenos), VariantReporter (comparación de secuencias y análisis de mutaciones) y GeneMapper (análisis de fragmentos y genotipado).

Las aplicaciones disponibles son las siguientes:

- Re-secuenciación de DNA. Ejemplos de aplicación: análisis mutacional y selección de construcciones de DNA, entre otras.
- Identificación de cepas de patógenos.
- Análisis de marcadores tipo microsatélite.
- Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) para la detección de alteraciones en el número de copias en muestras de tumores o enfermedades hereditarias.

4. La plataforma Miseq de Illumina permite, mediante la secuenciación por síntesis (SBS), llevar a cabo experimentos de secuenciación masiva.

La plataforma incluye el siguiente equipamiento y software:

- MiSeq: Tecnología que integra la generación de grupos, la secuenciación y el análisis de datos en un sólo instrumento.
- Software: MiSeq Control Software (proporciona controles para configurar el instrumento, configurar y controlar los experimentos, y realizar procedimientos de mantenimiento), Illumina Experiment Manager





(proporciona instrucciones para la creación de placas y hojas de muestras para diferentes flujos de trabajo y tipos de bibliotecas) e Illumina Sequencing Analysis Viewer (permite visualizar parámetros de calidad transcendentales generados durante el proceso de secuenciación por el software de análisis en tiempo real).

Aplicaciones disponibles:

- Los kits asociados al MiSeq permiten secuenciar de novo o re-secuenciar: genomas pequeños, RNA y small RNA, metagenómica mediante secuenciación de 16S y CHIP-Seq, entre otros. El MiSeq permite hacer lecturas de 50, 150, 250 y próximamente de hasta 300 pb. Puede producir hasta 30 millones de lecturas en pair-end (leer las dos cadenas del DNA), generando hasta 7 giga bases de secuencia.

MEMORIA DE ACTIVIDADES

- Incorporación al Servicio de una nueva técnico de apoyo durante los meses de verano.
- Realización por parte del Técnico responsable de un curso de formación para el análisis estadístico en R.
- Puesta a punto de 2 nuevas librerías (genoma pequeño y 16S) para secuenciación con MiSeq
- Utilización de las plataformas:
 - Tecnología AGENA:
 - Chips: 4 iPLEX
 - Grupos y áreas usuarios: 1 grupo externo al IBiS.
 - Tecnología GeneChip de estudios de expresión en:
 - Arrays Humano: 29 Clariom S, 57 Clariom D
 - Arrays Ratón: 14 MTA, 106 Clariom S
 - Arrays miRNA: 63 miRNA 4.0
 - Grupos y áreas usuarios: 9 grupos de 4 áreas y 1 investigador adscrito.
 - Tecnología Affymetrix amplificación RNA:
 - Muestras: 60
 - Grupos y áreas usuarios: 3 grupos de 1 área
 - Tecnología Secuenciación Automática
 - Secuencias: 5389
 - Grupos y áreas usuarios: 25 grupos de todas las áreas del IBiS, 8 investigadores adscritos y 2 externos.

- Tecnología Secuenciación MiSeq
 - Carrera 300-500-600 ciclos: 24
 - Grupos y áreas usuarios: 4 grupos de 2 áreas



Servicio de grandes aparatos

EQUIPO RESPONSABLE

Científico responsable

Dr. Antonio Miranda Vizuete

Técnico responsable

Dra. Rocío Sánchez Silva



IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

INTRODUCCIÓN

El Servicio de Grandes Aparatos del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) está ubicado en la 1ª y la 2ª planta del edificio. Lo constituyen dos grandes espacios centrales de uso común dotados de equipamiento para completar la realización de técnicas que abarcan diferentes áreas de la biología molecular y la biología celular.

SERVICIOS DISPONIBLES

El Servicio de Grandes Aparatos del IBiS se constituyó oficialmente como unidad de apoyo a la investigación en febrero de 2011 y, desde entonces, provee a los investigadores de la instrumentación necesaria y el soporte técnico requerido para llevar a cabo las siguientes técnicas:

- Captura de imágenes por quimioluminiscencia, fluorescencia y fosforescencia.
- Centrifugación y ultracentrifugación de muestras.
- Análisis de proteómica.
- Estudios de expresión de genes por PCR a tiempo real.
- PCR digital.
- Medición de absorbancia, fluorescencia y luminiscencia.
- Ultraconservación de muestras.
- Detección de fluorescencia por microscopía.
- Cuantificación de ácidos nucleicos y proteínas.
- Electroporación.

- Cultivo de microorganismos en condiciones de agitación y temperatura controlada.
- Cultivo celular en condiciones de hipoxia y anoxia.
- Otras técnicas de apoyo tales como liofilización, sonicación, desecación por vacío, hibridación *in situ*, etc...

EQUIPAMIENTO

PCR A TIEMPO REAL

- Mx3005P (STRATAGENE)
- 7900 HT (APPLIED BIOSYSTEMS)
- LIGHT CYCLER 96 (ROCHE)

PCR DIGITAL

- Automated Droplet Generator (Bio Rad)
- PX1 PCR Plate Sealer (Bio Rad)
- C1000 Touch Thermal Cycler (Bio Rad)
- QX200 Droplet Reader (Bio-Rad)

ANALIZADORES IMAGEN

- I.Q.LAS 4000 MINI GOLD AMERSHAM (G.E HEALTHCARE)
- TYPHOON FLA 9000 GOLD AMERSHAM (G.E HEALTHCARE)
- CHEMIDOC-TOUCH (BIO RAD) (2 unidades)

ULTRACENTRÍFUGAS

- OPTIMA L-100 XP (BECKMAN) (2 unidades)
Rotores disponibles:
 - Type 90Ti
 - Type 70Ti
 - Type 70.1 Ti
 - NVT 90Ti
 - SW 32 Ti
 - SW 60Ti
 - SW 65Ti

CENTRÍFUGAS DE ALTA VELOCIDAD

- EVOLUTION RC 5B SORVALL
Rotores disponibles:
 - GSA (6X250mL)
 - SS34 (8X50mL)



• EVOLUTION RC SORVALL

Rotores disponibles:

- F21S (8X50mL)
- F14S (6X250mL)
- HB-6 (6X50mL)
- SH-80 (8X10mL)
- F8S (6X1000mL)

• RC6 PLUS SORVALL

Rotores disponibles:

- F14S (6X250mL)
- F21S (8X50mL)
- F13S (14X50mL)
- HB-6 (6X50mL)
- SH-80(8X10mL)

CENTRÍFUGAS REFRIGERADAS DE SOBREMESA

- 5810 R EPPENDORF (2 unidades)
- SORVALL ST 40R THERMO FISHER SCIENTIFIC
- LABOFUGE 400R THERMO FISHER SCIENTIFIC

ESPECTROFOTÓMETROS

- DU SERIE 640 (BECKMAN)
- NANODROP 2000 (THERMO FISHER SCIENTIFIC)
- NANODROP ONE (THERMO FISHER SCIENTIFIC)

LECTORES MULTIMODAL

- CLARIOSTAR (BMG LABTECH)

INCUBADORES CON AGITACIÓN

- HWY-211C (LAN TECHNICS ZHICHENCE)
- UNITRON (INFORS)
- ECOTRON (INFORS)

SONICADORES

- SONIFIER 250 (BRANSON)
- BIORUPTOR UCD200 (DIAGENODE)
- FAST-PREP-24 5G (MP)

ULTRACONGELADORES

- THERMO REVCO (28 unidades)

- NUAIRE (4 unidades)
- TELSTAR (1 unidad)
- NEW BRUNSWICK SCIENTIFIC (2 unidades)

CÁMARAS DE HIPOXIA

- CÁMARA DE HIPOXIA (COY LAB.) (2 unidades)
- CÁMARA ANAERÓBICA (COY LAB.)

OTROS

- EVAPORADOR POR CENTRIFUGACIÓN JOUAN RC 10. 22
- LUPAS DE FLUORESCENCIA Leica/ Olympus SZX12
- LIOFILIZADOR LYO QUEST-55 (TELSTAR)
- ELECTROPORADOR GEN PULSER (BIO-RAD)
- HORNO DE HIBRIDACIÓN HybEZ II (ACD)

MEMORIA DE ACTIVIDADES

- Incorporación del Dr. Antonio Miranda Vizuete, científico titular del CSIC e IR del grupo de Homeostasis Redox del IBIS, como Científico responsable del Servicio.
- Puesta a punto de la tecnología de PCR digital. El equipo para la tecnología de PCR digital, que fue instalado a finales de 2017, ha sido puesto a punto por el técnico responsable del Servicio en esta anualidad. Investigadores de diferentes áreas de investigación han realizado sus primeros ensayos bajo el asesoramiento del técnico responsable, encargado de la manipulación del equipo.
- Actualización de las Normas de Uso y Tarifas del Servicio, incorporando el nuevo equipamiento y tecnologías.
- Formación por parte del técnico responsable, a los nuevos usuarios del Servicio, para garantizar un uso correcto de todos los equipos disponibles.
- Realización del mantenimiento preventivo (limpieza, ajustes, calibración, engrasado de juntas y rotores,...) para que todos los equipos se encuentren en perfecto estado.
- Supervisión periódica del estado de los ultracongeladores (temperatura, alarmas...) para garantizar la conservación de las muestras.
- Actualización de los listados telefónicos para que, en caso de avería de un ultracongelador, los investigadores estén localizados y puedan trasladar sus muestras.





EQUIPO RESPONSABLE

Científico responsable
Dr. Enrique de Álava Casado

Técnico responsable
Rocío Durán Romero

IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

INTRODUCCIÓN

El Servicio de Histología fue establecido en febrero de 2011 para dotar a los investigadores del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) y del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) de asistencia metodológica y técnica en el campo de la Histología.

La Histología, como rama de las ciencias morfológicas, constituye un eslabón indispensable para conocer la forma y estructura de los tejidos, tanto en condiciones normales como patológicas. Para ello la Histología emplea técnicas de fijación, corte y tinción que facilitan la visualización de las muestras.

- La fijación, tiene como principal objetivo la interrupción de los procesos de degradación que aparecen tras la muerte celular, asegurando la máxima conservación de las estructuras tisulares y celulares, así como sus características biológicas.
- El procesamiento de tejidos para su estudio al microscopio conlleva la preparación de cortes histológicos en secciones finas (Microtomos, Vibratomos, Criostatos, etc), adecuadas a las características de los instrumentos ópticos utilizados para su visualización (Microscopía óptica, confocal, de fluorescencia, etc.)
- Por último, los métodos de tinción se fundamentan en las propiedades, que poseen todos los tejidos, para incorporar y fijar, de manera variable, diversas sustancias colorantes y reaccionar bioquímicamente con distintos sustratos.

El Servicio de Histología trabaja en estrecha asociación con el Servicio de Anatomía Patológica y el Biobanco del Hospital, así como con el Servicio de Microscopía Óptica y Confocal; otra unidad de apoyo a la investigación con la que comparte instalaciones, facilitando así una plena coordinación entre los servicios de Histología y Microscopía.

El Servicio de Histología consta de dos laboratorios de 47 m², cada uno, situados en las plantas 1^a y 2^a del IBiS. Cada laboratorio dispone de una zona especializada en el corte de tejidos y procesado histológico. En el mismo espacio se encuentra situado el Servicio de Microscopía y Confocal que consta de dos habitaciones independientes.

El diseño de laboratorio incluye armario de almacenamiento de sustancias inflamables, conducción de gases, aire comprimido y vacío y un fregadero ventilado para perfusión y recogida de residuos.

EQUIPOS DISPONIBLES

La mayoría de los equipos del Servicio de Histología están duplicados, lo que nos ha permitido adecuarnos a la creciente demanda del servicio, disminuyendo así el tiempo necesario para llevar a cabo los servicios requeridos por los investigadores y facilitando una optimización en los recursos ofertados.

Se dispone de los siguientes equipos:

- Un Procesador Automático de Tejidos LEICA ASP300S, para la deshidratación e inclusión de tejidos en parafina
- Dos dispensadores de parafina LEICA EG1122
- Dos placas frías LEICA EG1150
- Dos baños termostáticos LEICA HI1210, para la recogida de cortes en parafina
- Dos Microtomos monitorizados LEICA RM2255
- Dos Criostatos LEICA CM1950, para cortes por congelación
- Dos Vibratomos LEICA VT1000S
- Dos bombas Peristálticas FISHER Modelo FX100, para la perfusión de animales
- Dos Baños RAYPAECOBATH
- Dos Estufas RAYPA
- Dos Lupas OLYMPUS SZX16
- Dos lupas con luz transmitida OLYMPUS SZX7
- Dos Agitadores magnéticos calefactados RAYPA AG-2
- Dos Rockers de balanceo
- Dos Agitadores orbitales



- Dos Vitrinas de extracción, con batería de alcoholes, para el desparafinado y la deshidratación de cortes de tejidos.

SERVICIOS DISPONIBLES

Las actividades que pueden realizarse en el laboratorio son entre otras:

1. Procesamiento de muestras en parafina
 - Procesamiento y control del Procesador automático de tejidos
 - Descalcificación de muestras
 - Procesamiento completo de inclusión en parafina
 - Corte seriado en micrótopo y montaje de tejidos
 - Desparafinado de cortes, realización de tinciones
 - Deshidratación y montaje de portaobjetos
2. Procesamiento de muestras en congelación
 - Preparación de bloques por congelación
 - Cortes seriados de bloques por congelación y recogida de cortes en portaobjetos o en flotación
 - Tinción de los cortes por congelación
 - Preparación de muestras para cortes en vibratomo
 - Cortes seriados de muestras en vibratomo y montaje
3. Perfusión de animales
4. Tinciones
 - Hematoxilina- Eosina
 - Tricrómico de Masson
 - Nissl

Se pueden poner a punto protocolos específicos de tinción según demanda
5. Inmunohistoquímicas manual / automatizada
6. Construcción de TMAs
7. Informe Patología Comparada

El técnico de histología se responsabiliza de la correcta manipulación de las muestras biológicas y de entregar en el menor tiempo posible, los bloques de inclusión, las series de corte y tinciones que se solicitan.

MEMORIA DE ACTIVIDADES

Durante el año 2018, el director científico ha evaluado el trabajo realizado por la unidad, en el contexto de su utilidad al máximo número posible de investigadores del IBiS y HUVR. Así mismo, también ha asesorado y ha facilitado la formación del técnico responsable para un rendimiento óptimo de la unidad.

Se han desarrollado protocolos que se han utilizado en el contexto de la unidad y se han descrito soluciones estándares y su modo de preparación.

Por su parte, el responsable técnico de la unidad se ha asegurado durante este año del correcto uso de los aparatos adscritos al servicio mediante la formación teórica y práctica, así como la reserva de equipos.

Se ha asesorado a los investigadores y usuarios en las etapas de corte y marcaje histológico desde el punto de vista teórico y práctico.

Desde que comenzó a funcionar, en febrero de 2011, el Servicio de Histología ha visto como se ha incrementado su demanda.

La principal tarea que se ha llevado a cabo en el servicio, durante el año 2017, ha sido la recogida de muestras y su procesamiento en parafina y congelación, así como el proceso de corte de tejidos, tanto en micrótopo, en criostato, como en vibratomo y distintas técnicas de tinción. Se podría decir que prácticamente todos los grupos del IBiS, además de los grupos adscritos, han utilizado las instalaciones del Servicio de Histología.

Se amplió la cartera de servicios, en consonancia con el servicio de Anatomía Patológica del HUVR y del Biobanco.

Las tres técnicas que se han incorporado son la Inmunohistoquímica, tanto manual como automatizada, la construcción de TMAs y el informe de Anatomía comparada en modelos murinos, técnicas que están teniendo bastante aceptación entre los investigadores del IBiS, tal y como queda constancia en los libros de reserva.

Así mismo, también se ha introducido en las normas del servicio, una Hoja de Petición de muestras, que los investigadores tienen que rellenar cada vez que soliciten una petición al servicio. La introducción de dicha hoja, facilita el trabajo a la hora de la facturación de técnicas solicitadas, y sirve como registro de las peticiones.



Se pusieron a punto protocolos de tinciones específicas, como la tinción PAS y también, se ha puesto a punto, el procesamiento, corte y tinción de globos oculares y otros tejidos como grasa en modelos murinos. Durante este año también se han puesto a punto distintas técnicas de tinción demandadas por los investigadores como son Oil Red, Tinción Gram, y Sirius Red y está previsto añadir algunas más como son la tinción de Krüver-Barrera y Grocott.

Desde enero de 2016 y hasta finales de 2017, se incorporó al servicio un técnico, financiado por el CSIC, de garantía juvenil, cuyo trabajo consistió en dar apoyo a las técnicas que se realizan en el servicio, acelerando así el tiempo de entrega de las peticiones que realizan los investigadores.



Servicio de imagen diagnóstica

EQUIPO RESPONSABLE



Científico responsable
Dr. Antonio Ordóñez Fernández

Técnico responsable
Alicia Cidoncha Lozano

IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

INTRODUCCIÓN

El servicio de Imagen Diagnóstica, compuesto por los equipos de última generación, está destinado a la visualización y al posterior análisis morfológico y funcional de los diferentes órganos en pequeños animales de experimentación in vivo. La unidad, ubicada dentro del Servicio de Producción y Experimentación Animal, ofrece soporte técnico tanto a los Grupos de Investigación del Instituto, como a usuarios externos.

SERVICIOS DISPONIBLES

El servicio cuenta con un **Ecógrafo VEVO 2100** (Visualsonics) para pequeños animales, equipado con: Sonda MS250 de 13-24 MHz para la visualización del sistema Cardiovascular, Tumores y Órganos Abdominales; Sistema de monitorización con ECG, Frecuencia respiratoria y Temperatura rectal; Mesas térmicas de rata y ratón con conexión de anestesia inhalatoria de mantenimiento; Software de análisis en el propio equipo.

Entre las aplicaciones disponibles se encuentran:

- Estudios de Abdomen.
- Estudios Cardiovasculares.
- Patología Vascolar.
- Imagen 2D.

- Estudio de movilidad de estructuras con Modo M.
- Estudio de flujos con método Doppler.

La unidad también dispone de un equipo de **Resonancia Magnética ICON 1Tesla** (Bruker), equipado con: Antena de cuerpo de rata y ratón con sistema de anestesia inhalatoria; Circuito de agua caliente para el mantenimiento de la temperatura óptima del animal; Monitorización con ECG, frecuencia respiratoria y temperatura rectal; Software de visualización *Paravision 6.0* y software de análisis VIRTUE.

Aplicaciones disponibles:

- Estudios en enfermedades neurológicas.
- Enfermedades Cardiovasculares.
- Anatomía de cuerpo completo e identificación de tumores.
- Imágenes en 2D en planos Axial, Coronal y Sagital.
- Imagen cerebral 3D para cuantificación de volúmenes
- Técnicas específicas tras la introducción vía intraperitoneal de Gadolinio.

MEMORIA DE ACTIVIDADES

- Puesta en marcha del Servicio con la elaboración de las normas generales y específicas de la unidad, la Cartera de Servicios disponible, los Presupuestos tras un estudio de mercado y la inclusión del Servicio en la página web del Instituto.
- Participación por parte del Técnico como ponente en el seminario "Técnicas de Imagen Diagnóstica en modelos animales: Ecografía y Resonancia Magnética", en el Programa de Patología Cardiovascular y Respiratoria/ Otras patologías. Marzo 2016.
- Realización de pruebas con ambos equipos, con el objetivo de optimizar las técnicas y aplicaciones disponibles, y dar la mayor cobertura posible a los usuarios.
- Puesta a punto de diferentes protocolos según las necesidades de los usuarios, conforme han ido surgiendo durante el año.
- Soporte técnico y colaboración con Grupos de Investigación del IBiS en la realización de estudios mediante ecografía y RM detallados a continuación:
 - Estudio de Infarto Agudo de Miocardio e Isquemia-Reperusión en rata mediante Ecocardiografía y RM Cardíaca: Grupo de Fisiopatología Cardiovascular, Laboratorio 113.



- Estudio de Angioplastia de Carótida en rata mediante ecografía: Grupo de Fisiopatología Cardiovascular, Laboratorio 113.
- Estudio de Hipertrofia Cardíaca en rata y ratón mediante Ecocardiografía: Fisiopatología Vascular, Laboratorio 115.
- Estudio de Hemorragia Subaracnoidea en rata mediante RM Cerebral: Fisiopatología Vascular, Laboratorio 115.
- Estudio de Isquemia-Reperusión Cerebral en ratón mediante RM Cerebral: Investigación Neurovascular, Laboratorio 105.
- Estudio de cerebro para cuantificación de líquido cefalorraquídeo en ratón mediante RM Cerebral: Terapia Celular y Fisiología Molecular, Laboratorio 102.
- Estudios de Prueba en los grupos de Fisiología Molecular de la Sinapsis (Laboratorio 108) y Biología Molecular del Cáncer (Laboratorio 214).
- Colaboración en Tesis Doctorales y Trabajos de Fin de Máster.
- Publicaciones en revistas científicas con los datos obtenidos en el Servicio:
 - Eva Sánchez de Rojas de Pedro; Israel Valverde; Alejandro Domínguez Rodríguez; Antonio Ordóñez. Estudio Comparativo mediante cardiorresonancia de bajo campo y ecocardiografía en modelo experimental de infarto e isquemia-reperusión. Imagen Diagnóstica. 07-01, Elsevier, 24/03/2016.
- Publicaciones en revistas científicas internacionales con los datos obtenidos en el Servicio: 4 artículos en revisión.

PERSPECTIVAS FUTURAS

- Incrementar los protocolos disponibles, para poder responder a las necesidades de los usuarios.
- Seminarios de difusión del Servicio.
- Formación continuada: asistencia a cursos, congresos, visitas,...



Laboratorio de usos múltiples (LUM)

EQUIPO RESPONSABLE



Científico responsable

Dr. Alberto Pascual Bravo

Técnico responsable

Raquel Gómez Díaz

IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

INTRODUCCIÓN

El IBiS, al estar inmerso en un hospital, adquiere el compromiso de actuar como impulsor de la investigación básica y clínica que se realiza en el mismo. La filosofía de esta singular Unidad nace, como su nombre indica, de este compromiso para dar soporte a los grupos clínicos e investigadores del HUVR aportando los conocimientos y tecnologías existentes en el IBiS y poniéndolas al servicio de los investigadores del HUVR que por sus características no disponen de espacio de laboratorio experimental.

La unidad da soporte a los Grupos de investigadores adscritos del HUVR y de otros Hospitales, entidades privadas e investigadores del propio IBiS, siendo en total, aproximadamente, 40 grupos los que trabajan directamente en dicha Unidad, y procedentes de las diferentes áreas que se enumeran a continuación:

- Patología infecciosa y del sistema inmunitario
- Neurociencias
- Oncohematología y genética
- Patología cardiovascular y respiratoria / otras patologías

SERVICIOS DISPONIBLES

Técnicas de Análisis de ADN/ARN

- Purificación y preparación de muestras para secuenciar

- Extracción de Ácidos Nucleicos (ADN, ARN, miRNA)
- Electroforesis y migración de ADN
- Reacción de PCR cualitativa
- RT - PCR cuantitativa a tiempo real
- Análisis de restricción y clonación molecular
- Análisis calidad RNA, DNA (BIOANALYZER 2100 AGILENT)

Técnicas de Análisis de Proteínas

- Extracción de Proteínas y cuantificación
- Análisis mediante Western Blot
- Estudios colorimétricos (Elisa)
- Análisis calidad de Extractos de PROTEÍNAS (BIOANALYZER 2100 AGILENT)

La Unidad cuenta con los siguientes equipos:

- Extractor de ácidos nucleicos automatizado:
 - QIACUBE (Qiagen)
- Electroforesis y captura de imagen:
 - CUBETAS DE ELECTROFORESIS (Ecogen)
 - BIODOC-IT (UVP)
- PCR cuantitativa y cualitativa:
 - OPEN ARRAY Quant Studio 12 K (Life technologies)
 - Q-PCR ViiA 7 (Life technologies)
 - Termociclador T- PROFESIONAL TRIO 48 (Biometra)
- Espectrofotómetros:
 - BIOANALIZADOR 2100 (Agilent)
 - NANODROP2000C (Thermo)
 - MULTI SACON GO UV/Visible (Thermo)
 - QUBIT 3.0 (Invitrogen)
- Equipos para la incubación de bacterias:
 - INCUBADOR MOD.200 (Labolan)
 - ESTUFA HERAEUS (Thermo)
- Centrífugas:
 - LEGEND MICRO 21/21R
 - SORVALL ST 40R
- Equipo para electrophoresis y transferencia de proteínas:
 - MINI PROTEAN TETTRA CELL (Bio-Rad)
 - TRANS-BLOT TURBO BLOTTING SYSTEM (Bio-Rad)



Con la finalidad de alcanzar independencia metodológica en la práctica de cualquier actividad, el servicio está equipado con un servicio propio de limpieza y esterilización del material, para lo que se dispone de termodesinfectadoras y autoclave.

Destinado a la conservación de muestras y reactivos, se dispone de congeladores de -20°C y -80°C y vitrinas de refrigeración a 4°C .

Como parte de la infraestructura básica se dispone de ducha lava ojos, campana de extracción de gases y armario para su conservación, vacío, aire comprimido, y agua de calidad tipo destilada y doble destilada.

NORMAS DE USO

- Los equipos estarán accesibles sin limitación de horario ni festivos, con el previo conocimiento del técnico responsable del servicio o mediante reserva desde la Plataforma del mismo.
- El acceso a dicha plataforma es desde la web del IBI5 donde se encuentra el **Servicio de Apoyo a la Investigación (LUM)**. Para acceder a las reservas de equipos se requiere solicitar acceso al Servicio, mediante dos enlaces que aparecen, según tenga el usuario cuenta de correo UVUS y lo hará desde la Universidad de Sevilla, o en caso contrario desde un logging alternativo.
- No es posible reservar o hacer uso de equipos que se requiere autorización o la presencia del Técnico Responsable hasta haber realizado el paso previamente descrito.
- Se pueden llevar a cabo los cursos de Programa Oficial de Doctorado homologados por la Universidad de Sevilla-HUVR, previo aviso al Técnico Responsable.
- El Técnico Responsable tiene potestad para impedir el uso del equipo si no se ha hecho reserva del modo establecido.
- Es obligatorio mantener los equipos limpios y gestionar los residuos convenientemente, siguiendo las normas de gestión de residuos del HUVR.

Entre los objetivos generales de esta unidad están:

- Desarrollo y puesta a punto de nuevos protocolos a utilizar en el contexto de la Unidad, que surgen de forma continuada, por la gran variedad de áreas que abarcan los grupos clínicos o investigadores del HUVR, adscritos al centro.
- Mantenimiento y actualización de estos protocolos, descripción de las soluciones estándar y su modo de preparación.

- Implementar la unidad, desarrollando la aplicación informática de acceso al servicio, en estrecha colaboración con el personal informático del IBI5 y del HUVR. Mantener la aplicación actualizada para su ajuste con los requerimientos de los investigadores
- Asegurar el uso correcto de los aparatos adscritos a la unidad mediante la formación teórica y práctica de los usuarios que tendrán acceso a ellos.
- Coordinar la recogida de muestras y la reserva de los equipos correspondientes a la unidad.
- Asesorar a los investigadores usuarios de las técnicas a utilizar, tanto desde el punto de vista teórico como práctico.
- Si la unidad crece en número de personal, extender los objetivos de la unidad y coordinar el trabajo de los nuevos miembros del equipo.
- Evaluar con el director científico la marcha de la unidad y las posibilidades de mejora de manera anual.

MEMORIA DE ACTIVIDADES

Incorporaciones:

El Dr. Alberto Pascual Bravo, IR del grupo Mecanismos de Mantenimiento Neuronal en el IBI5, se incorpora como Científico responsable a mediados de 2016.

En la actualidad se colabora con los siguientes proyectos entre otros:

TÍTULO: Marcadores Biomoleculares de fragilidad y Sarcopenia en pacientes pluripatológico.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr.Máximo Bernabeu-Wittel.

TÍTULO: Analysis of the characterization of the mutational spectrum of Andrad's Disease in the focus of Valverde Del Camino (Spain).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr.Luís María Marín Gómez.

TÍTULO: Optimización del diagnóstico precoz de las lesiones malignas y potencialmente malignas de la cavidad oral mediante la exploración endoscópica con sistema narrow band imaging (NBI).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. José Luís Gutiérrez Pérez.

TÍTULO: Desarrollo de un método para el diagnóstico y seguimiento de la neuromielitis óptica (NMO).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra.María Díaz Sánchez.





TÍTULO: A co-operative mHEALTH environment targeting adherence and management of patients suffering from Heart Failure.
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Carlos Parra Calderón.

TÍTULO: Identificación de Factores Bioquímicos relacionados con la pérdida de Implantes dentales en pacientes con Síndrome de Down (EDCS).
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Daniel Torres Lagares.

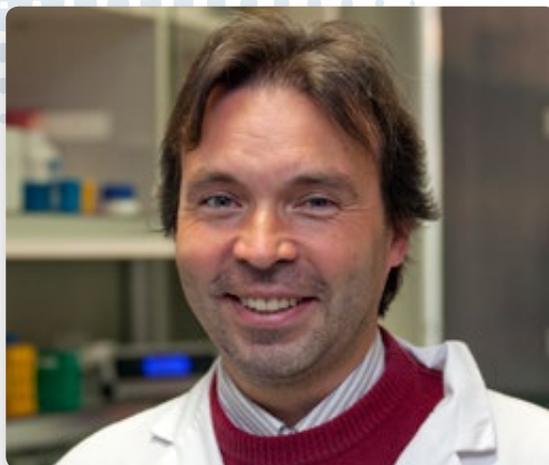
Otras actividades realizadas al margen de los proyectos de investigación:

- Análisis de muestras de ácidos nucleicos mediante Bioanalizador para investigadores del centro y Adscritos.
- Análisis de estudios de expresión de genes mediante el uso de la plataforma Open Array Quant Studio 12K.
- Análisis de estudios de genotipación mediante el uso de la plataforma Open Array.
- Extracciones de ácidos nucleicos desde diferentes muestras.
- Técnicas de clonación de fragmentos de DNA.
- Técnica de PCR cuantitativa y cualitativa.
- Preparación de muestras para secuenciar.
- Coordinación para llevar a cabo prácticas del Master de Investigación Biomédica de la Universidad de Sevilla.



Servicio de microscopía óptica y confocal

EQUIPO RESPONSABLE



Científico responsable

Dr. Juan Ureña López

Técnico responsable

Dr. Konstantin Levitsky

BiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

INTRODUCCIÓN

El Servicio de Microscopía Óptica y Confocal (SMOC) está destinado a proporcionar a la comunidad científica propia del centro, así como a los centros de investigación públicos y privados, la infraestructura y apoyo técnico para facilitar el uso de diferentes técnicas de microscopía en el desarrollo de su actividad investigadora.

El SMOC se puso en marcha en marzo de 2011 y cuenta con los equipos necesarios para la observación de las muestras con microscopía óptica de campo claro con distintas técnicas de contraste, de fluorescencia, con microscopía confocal de fluorescencia y por reflexión y técnicas de superresolución, con objeto de contribuir a mejorar la calidad de la investigación y con un compromiso de gestión orientado a la optimización de los resultados obtenidos en el laboratorio.

SERVICIOS DISPONIBLES

1. MICROSCOPIA ÓPTICA DE CAMPO CLARO Y DE FLUORESCENCIA

La microscopía óptica permite la observación, el estudio y la identificación de muestras mediante la transmisión de luz normal o polarizada. Los equipos disponen de cámaras digitales que permiten la captura de imágenes para su posterior análisis cuantitativo o semicuantitativo, manual o automático. Todos los microscopios pueden adquirir la información en campo claro y/o con fluorescencia de muestras tanto fijadas como vivas. Pueden utilizarse distintas técnicas ópticas

para aumentar el contraste de las imágenes biológicas, como el contraste interferencial de Nomarski o el contraste de fases.

El equipamiento que tiene este servicio a disposición de los investigadores es el siguiente:

- 3 microscopios de fluorescencia y de campo claro directos
- 3 microscopios de fluorescencia y de campo claro invertidos
- 1 microdisector por láser basado en un microscopio invertido de campo claro y de fluorescencia.

2. MICROSCOPIA CONFOCAL

El microscopio confocal emplea una técnica óptica de imagen para incrementar el contraste y poder realizar finos cortes ópticos con la posibilidad de reconstrucción de imágenes tridimensionales, además, utilizando múltiples marcajes. Para ello, sólo se detecta la luz que está en el plano focal eliminando todas las señales procedentes de fuera del plano de foco. La imagen en estos equipos puede tanto detectarse a partir de muestras fluorescentes o mediante luz reflejada. La microscopía confocal no sólo constituye una potente herramienta intermedia por sus prestaciones entre la microscopía óptica y electrónica, sino que también proporciona un medio para la observación y detección de los elementos moleculares de las células.

El equipamiento disponible para los investigadores es el siguiente:

- 3 microscopios confocales de barrido por láser (con 5, 7 y con 8 líneas de láser). Algunos de estos equipos disponen de sistema de incubación con control de temperatura, O₂ y CO₂.

Los sistemas disponen del siguiente software:

- Software de adquisición de imagen:
 - FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching)
 - FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer)
 - Stitching o Mosaico (para áreas grandes)
 - Adquisición Multipunto (para placas multipocillos)
 - Adquisiciones en el tiempo
 - Barridos de emisión de fluorescencia
- Software de análisis de imagen:
 - Physiology (imágenes de células in vivo)
 - Multicolor Package



- 3D Visualization (imágenes estereoscópicas y proyecciones animadas)
- Deconvolución
- Unmixing colours

3. SISTEMA DE SUPER-RESOLUCIÓN

Permite la adquisición de imágenes con la que pueden obtenerse imágenes con una resolución espacial en XY de 20 nanómetros y 50 nanómetros en Z.

Adicionalmente permite la obtención de imágenes de super-resolución multicolor multicanal utilizando varios activadores diferentes en la muestra. Esto permite la observación de fenómenos de interacción y colocación de múltiples proteínas a nivel molecular.

Incluye lente cilíndrica astigmática para 3D STORM que permite la localización del fluoróforo en 3 dimensiones en el rango de 800 nanómetros.

4. MICROSCOPIA PARA ESTEREOLOGÍA

La estereología es una herramienta, que combina la geometría estocástica con la estadística para cuantificar parámetros morfométricos y obtener medidas cuantitativas, eficientes, reproducibles y no sesgadas.

Es una aplicación práctica esencial para muestreo, recuento y medida de estructuras bi/tridimensionales a partir de imágenes bidimensionales seriadas, paralelas y equidistantes.

Este Servicio tiene a disposición de los investigadores el siguiente equipamiento:

- 2 microscopios de campo claro y de fluorescencia directos con programas para estereología.

Los sistemas disponen del siguiente software:

- Software de estereología modelo CAST GRID (Computer Assisted Stereological Toolbox).

El programa permite estimar:

- Número de células y estructuras (disector óptico)
- Longitudes de estructuras y de contornos de superficies (estimador de segmentos de líneas y de líneas)
- Áreas (estimador de puntos, de segmentos de líneas, de marcos de conteo, de cicloides y de líneas)

- Volúmenes (total, fracciones y local).
- Software de estereología modelo NewCAST.

Además de las anteriores funciones, el programa permite:

- Control de motorización en eje Z / (X/Y) para uso del disector óptico. La platina es motorizada en 2 ejes de alta resolución (40 nm)
- Configuración de rutinas personalizadas
- Almacenamiento de imágenes para archivo y su posterior modificación
- Medición de longitudes, ángulos, diámetros, radios, etc. con cambio de unidades
- Adquisición de áreas grandes (stitching) con corrección de fondo.

MEMORIA DE ACTIVIDADES

Las actividades están relacionadas con el desarrollo del Servicio, cuyo comienzo fue tras la apertura del IBISe en marzo de 2011. De forma continuada se verifica el buen acondicionamiento de las áreas asignadas a la ubicación de los equipos. Se controla el buen funcionamiento de los equipos de aire acondicionado de estas áreas, por ser fundamentales para el correcto trabajo de los equipos.

- Puesta en marcha de un servidor para el almacenamiento masivo de datos, como medida de ahorro de energía, así como la implantación de reservas de equipos por vía telemática.
- Migración al sistema informático propio del Centro para las reservas de los equipos.
- Participación en el mantenimiento y buen uso de los equipos, así como en la limpieza y alineación de elementos ópticos de los microscopios.
- Ayuda en mantenimiento y pequeños arreglos de los equipos de microscopía de distintos grupos del Centro.
- Participación en la evaluación de técnicas y la elaboración de protocolos para la preparación de muestras para Histología y Microscopía.
- Participación en el asesoramiento para la planificación de proyectos que impliquen la Microscopía Óptica y Confocal.
- Descripción de la técnica de microscopía y cursillos del manejo de microscopios de fluorescencia y de campo claro entre los investigadores del IBISe.
- Prestación del Servicio de Microscopía Confocal a los grupos de investigación.
- Training de uso de Microscopía Confocal. Determinación de la capacidad de manejo de los equipos y la autorización del uso de los mismos a los investigadores capacitados.





- Colaboración en el diseño de estrategias para la evaluación comparativa de datos adquiridos, análisis de datos y planificación de nuevos experimentos.
- Organización de presentaciones de casas comerciales para futuras adquisiciones de equipos de Microscopía.
- Se amplió la oferta de los equipos del Servicio con la adquisición de nuevo microscopio confocal con super-resolución y con un equipo de iluminación múltiple para las adquisiciones de célula viva.
- Elaboración de placas de perfusión con estimulación eléctrica para el estudio in vivo de cardiomiocitos.
- La implantación de nuevas metodologías en el SMOC permitió la solicitud de una patente sobre una técnica para optimizar el uso del microscopio confocal.
- Participación en el Máster en Investigación Biomédica.
- Participación en los Días de Puertas Abiertas para los alumnos de Bachillerato y estudiantes de Grado.
- Participación en el Día de Puertas Abiertas para empresas.
- Publicación de varios artículos en revistas internacionales con los datos obtenidos en el Servicio.

PATENTES

- **PROCEDIMIENTO PARA DETECTAR EL PRECIPITADO DE X-GAL U OTROS PRECIPITADOS OPACOS MEDIANTE MICROSCOPIA CONFOCAL.**

Inventores: LEVITSKY K.L., VILLADIEGO LUQUE J., TOLEDO-ARAL J.J., LÓPEZ BARNEO J.

Nº de solicitud: P201100749 Fecha de solicitud: 29.06. 2011.

Publicación: 27.02.2013

Fecha de publicación internacional: 03.01.2013

Extensión internacional Nº PCT/ES2006000504

Entidad titular: Universidad de Sevilla, FISEVI

Servicio de producción y experimentación animal (Spea)

EQUIPO RESPONSABLE

Directora:

Dra. Cristina Pichardo Guerrero.

Veterinario Asesor:

C. Oscar Pintado Sanjuan.

Técnicos:

Ana M^a González Ortega (TS), M^a Jesús Fernández Cordones, Alberto J. Castejón González, Jesús Fernández Rodríguez, Esther Rosso González, Laura Escribano López, Inmaculada González Marcos, M^a Teresa Castro González (TQE).



INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

INTRODUCCIÓN

El Servicio de Producción y Experimentación Animal del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/HUVR (**Centro registrado y autorizado nº ES410910008015**), cumple con todas las directrices y reglamentos en cuanto a condiciones de alojamiento de animal de experimentación.

El objetivo de este servicio es dotar al IBiS/HUVR de capacidad técnica en experimentación animal, así como proporcionar los animales necesarios para la actividad experimental y docente. Las instalaciones del servicio tienen una complejidad que permite tanto el mantenimiento de animales, como la realización de experimentos cumpliendo con los más altos estándares de calidad, de manera que los animales que se utilizan en nuestro centro, son mantenidos antes, durante y después de los experimentos de acuerdo a la DIRECTIVA 2010/63/UE respecto al uso de animales de experimentación y otros fines científicos así como cumpliendo con el REAL DECRETO 53/2013, de 8 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia.

Todos los proyectos que se realizan en el centro con animales están justificados dados los beneficios que se prevén alcanzar desde el punto de vista científico o educativo, atendiendo a los principios de reemplazo, reducción y refinamiento. Así mismo, la evaluación y autorización de los proyectos se realiza por el Comité de Ética de la Experimentación Animal, Órgano habilitado para la evaluación de proyectos de Experimentación Animal, mediante resolución del 9 de Agosto de 2013

de la Dirección General de la Producción Agrícola y Ganadera de la Consejería de Agricultura, Pesca y Medio Ambiente de la Junta de Andalucía, como así está publicado por la web del Ministerio de Economía y Competitividad.





SERVICIOS DISPONIBLES

1. Mantenimiento de ratón y rata tanto en condiciones convencionales como SPF
2. Mantenimiento de ratones transgénicos
3. Mantenimiento de ratones inmunodeprimidos
4. Producción de rata Wistar
5. Producción de ratón consanguíneo y no consanguíneo
6. Rederivación de líneas de ratón: por cesárea o embrionaria
7. Laboratorio de comportamiento
8. Laboratorio de Bioluminiscencia
9. Área de hipoxia
10. Irradiador
11. Cirugía de animal grande
12. Microcirugía y cirugía laparoscópica
13. Actividades de formación

El servicio ocupa una superficie de 1.100 m², en dos plantas, distribuido en áreas bien diferenciadas, según, por un lado, el tipo de animal estabulado y, por otro, el estatus sanitario de los mismos:

1. **Animalario planta baja**, destinado a la estabulación de roedores de pequeño tamaño y dividido en diferentes zonas según el estatus sanitario de cada estancia.

A) Animalario convencional, cuya área de Estabulación se compone de 6 habitáculos de entre 13 y 20 m² cada uno, con unidades de Racks para jaulas de ratón y rata, con una capacidad media de más de 20.000 animales, por otro lado dispone de un área de Cirugía y Laboratorio: Compuesta por cuatro laboratorios de 35, 11, 19 y 30 m² aprox. preparados para la realización de cirugía en animal pequeño, en condiciones sanitarias convencionales, así como todo el equipamiento de laboratorio necesario para realizar cualquier manipulación o experimento



to sin tener que salir del animalario, incluidas cabinas de flujo laminar y de extracción de gases, que permiten mantener las condiciones óptimas sanitarias y de seguridad, tanto para el animal como para el experimentador. En uno de los laboratorios se alojan dos cámaras de hipoxia para roedor. Así mismo existe un pequeño laboratorio con un equipo de Bioluminiscencia para estudios fundamentalmente oncológicos.

B) Animalario para roedores de pequeño tamaño con estatus sanitario SPF (specific pathogen free), el acceso a la citada zona se realiza a través de un vestuario, que sirve de entrada mediante una ducha de aire. Al igual que la anterior, esta zona se divide en: **área de estabulación:** compuesta de 6 habitáculos con unidades de Racks ventilados para jaulas de ratón y rata; estos racks disponen de pequeños miniaisladores que permiten el trabajo con animales en condiciones de absoluta esterilidad como, por ejemplo, animales inmunodeprimidos, utilizados en todos los modelos oncológicos o de trasplantes. Igualmente cuenta con un **área de Cirugía y Laboratorio:** compuesta por dos habitáculos de 14 y 25 m² aprox. preparados para la realización de cirugía en animal pequeño, en condiciones sanitarias SPF, con cabinas de flujo laminar que permiten el trabajo en condiciones de "sala blanca". Tanto el animalario convencional como SPF se completan con zonas de almacenaje y limpieza propias.

C) Área de cuarentena. A esta zona se accede a través de una esclusa que se comunica con la sala de limpieza y dispone de una zona de estabulación compuesta de 2 habitáculos con unidades de Racks Ventilados, con capacidad media de más de 4.000 ratones. Así mismo dispone de cámaras de hipoxia para la realización de experimentos en estas condiciones, área de Cirugía y Laboratorio, preparada para la realización de cirugía en animal pequeño en condiciones sanitarias específicas para animal estabulado en el área de cuarentena.

D) Área de esterilización y limpieza, esta zona ocupa una superficie total de 168 m², dividiéndose ésta en: sala de lavado (135 m²) y almacén (33 m²). La **sala de lavado** dispone de: Autoclave esterilizadora a vapor, S.A.S, con peróxido de hidrógeno para paso de Racks y material diverso de gran volumen; Cabina de lavado y desinfección para Racks y jaulas; Máquina de lavado y desinfección de biberones; Central de aspiración de virutas con ciclón de descarga automática; Planta de tratamiento de agua: Descalcificación y ósmosis inversa; así como diverso material de almacenamiento y transporte (esterilización, carros, soportes etc.). Comunicando con el área de cuarentena. El área dispone de un segundo autoclave que permite que todo el material que sale del área de cuarentena salga estéril, impidiendo así la contaminación de cualquier otra parte del animalario. Todas las zonas se completan



con diversos S.A.S. para paso de materiales con luces U.V. para su desinfección.

- 2. **Planta baja Quirófano Experimental**, con un Quirófano de 35 m², preparado para utilizar como uno o dos quirófanos para cirugía de animal grande, con revestimiento de plomo para poder realizar estudios radiológicos. Posee 2 Lámparas de Quirófano de techo, 2 Torres de suministro de gases anestésicos, Mesas anestesia, Monitores de parámetros hemodinámicos y Mesas de quirófano manual, dos Torres de Laparoscopia, dos Microscopios quirúrgicos de pie y tres microscopios quirúrgicos de sobremesa, así como un Arco quirúrgico de RX.



EQUIPAMIENTO COMPORTAMIENTO (FENOTIPADO)



- 3. **Animalario planta sótano**, esta área tiene una superficie de unos 260 m², destinándose, a distintos tipos de estudio. Posee 5 pequeños laboratorios (10 m² cada uno) para estudios de comportamiento y un gran laboratorio (44 m²), para cualquier otro tipo de estudios dentro del área. En esta zona se encuentra también la **unidad de imagen**: con un equipo de resonancia magnética específico para animales pequeños, este equipamiento se complementa con un ecógrafo situado en el quirófano experimental. El área de estabulación está dividida en 4 cubículos, dos de ellos para la estabulación de los roedores destinados a este tipo de estudios (comportamiento e imagen) y otros para la estabulación de conejo, cerdo u oveja.

En una zona externa al animalario de sótano se ubica la sala del irradiador, área preparada con los requerimientos de seguridad del equipo.



MEMORIA DE ACTIVIDADES

Durante el año 2018, han utilizado el servicio unos 150 usuarios de las 4 Áreas de Investigación: Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Neurociencias, Oncohematología y Genética y Patología cardiovascular y respiratoria. La ocupación de la ECAI ha sido cercana al 100%. Actualmente se están produciendo unas 3000 ratas Wistar y 2000 ratones no consanguíneo al año, así como ratones mutantes SCID y NOD.SCID, todos ellos con un estatus sanitario SPF. En el área convencional, las nuevas zonas destinadas a animal inmunodeprimido, han permitido atender a proyectos de oncología y trasplantes. Durante este año se ha mantenido estable el nº de animales utilizados, atendiendo siempre al principio de las 3 R, pero se ha aumentado el nº de proyectos atendidos, estando autorizados y en marcha en la actualidad un total de 89 proyectos, entre los que se incluyen 5 proyectos docentes.

Las nuevas autorizaciones del Consejo Interministerial de Organismos modificados genéticamente del Ministerio de Agricultura, Pesca, Alimentación y Medio Ambiente, para utilización confinada con organismos modificados genéticamente, incluidos ratones modificados genéticamente, organismos tanto con nivel de bioseguridad 1 como de nivel de bioseguridad 2, A/ES/17/I-20 y A/ES/17/63, siguen vigentes y en uso y actualmente hay en el centro más de 160 líneas de ratón transgénico, distribuidas entre las distintas áreas.

El uso del servicio de Irradiador, se mantiene en unas 90 sesiones anuales.

En cuanto a garantía de calidad del servicio, se ha continuado realizando tanto la cualificación ambiental anual de las salas, como la certificación sanitaria anual mediante animales centinelas (perfil FELASA) implementando con una certificación semestral adicional. Por otro lado como cada centro, y hasta ahora favorablemente, somos inspeccionados por la delegación provincial de la Consejería de Agricultura, Pesca y Desarrollo rural; así como se presenta la información prevista en la Directiva 2013/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la protección de los animales utilizados con fines científicos (Decisión de ejecución 2012/707/UE), según el modelo Hamelín establecido por el ministerio en 2015. Así mismo, se han revisado y puesto en marcha los Protocolos Normalizados de Trabajo del servicio.

Desde el servicio se han organizado y/o apoyado diversas actividades formativas:

1. Máster en Investigación biomédica en las siguientes asignaturas:
 - Modelos Animales en Investigación Biomédica.

- Microcirugía Experimental en Investigación Biomédica.
 - Endocrinología.
 - Tejidos y células.
2. Máster Investigación Médica: Clínica y Experimental en la asignatura:
 - Protección y Experimentación animal.
 3. Curso de formación continua en protección y experimentación animal. Funciones a+b+c en roedores, lagomorfos, peces y anfibios. 3ª y 4ª Edición (mayo y noviembre de 2018).
 4. Curso de formación continua en protección y experimentación animal. Función d 2ª Edición (mayo de 2018).
 5. Grado en Biomedicina: Organismos Modelo, "Modelos Experimentales de Infecciones", Universidad de Sevilla. 2017-2018; 2018-2019.
 6. Curso ATLS de la Asociación Española de Cirujanos (2 ediciones en 2018). UGC Cirugía General.
 7. Otros cursos de formación en cirugía financiados por empresas privadas.
 8. Colaboración con congresos y otras actividades realizadas en el centro.
 9. Colaboración en los programas formativos complementarios para residentes del HUVR.
 10. Actividades de difusión de la Investigación con centros educativos, mediante visitas y jornadas de puertas abiertas.

Por último, y como apoyo a los órganos evaluadores de las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, tal como establece el Real Decreto 53/2013, se ha colaborado en la evaluación de proyectos de investigación, por parte del COMITÉ ÉTICO DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL (órgano habilitado del MINECO) y proyectos de investigación por parte del COMITÉ ANDALUZ DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL.



Servicio de proteómica



EQUIPO RESPONSABLE

Científico responsable
Dr. Alberto Pascual Bravo

Técnico responsable
Dra. Mariló Pastor Herrera

IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

INTRODUCCIÓN

El Servicio de Proteómica del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) se constituyó como unidad de apoyo a la investigación en enero de 2014. El servicio de Proteómica consta del equipamiento necesario para llevar a cabo la separación, cuantificación, identificación y caracterización de proteínas en sistemas de interés biológico y biomédico mediante técnicas de electroforesis bidimensional, cromatografía líquida multidimensional y espectrometría de masas. El servicio ofrece asesoramiento científico y soporte técnico tanto a investigadores del IBiS, como a investigadores de otros centros públicos o privados.

SERVICIOS DISPONIBLES

El laboratorio cuenta con un sistema completo de separación de proteínas mediante electroforesis bidimensional, así como de la tecnología necesaria para DIGE (electroforesis bidimensional con pre-marcaje de las muestras con fluoróforos diferenciales). Como alternativa de separación "sin-gel" disponemos de un completo sistema de nano-HPLC (Easynano-LC1000 proxeon), el cual permite llevar a cabo ensayos de cromatografía líquida multidimensional. Para la identificación y caracterización de proteínas contamos con un espectrómetro de masas Q-exactive plus orbitrap con una alta sensibilidad y poder de resolución, para análisis cualitativos y cuantitativos de identificación y caracterización de proteínas, análisis de expresión diferencial, análisis de modificaciones post-traduccionales y análisis de proteómica dirigida entre otros.

- Separación de extractos proteicos por electroforesis bidimensional
- Análisis de la expresión diferencial de proteínas por electroforesis bidimensional con fluoróforos premarcados (2D-DIGE)
- Identificación y caracterización de proteínas por huella peptídica
- Identificación de proteínas en muestras complejas
- Identificación de modificaciones postraduccionales en proteínas
- Cuantificación y análisis de la expresión de proteínas mediante marcaje isotópico diferencial iTRAQ 4plex, 8 plex y TMT 2 plex, 6 plex y 10 plex
- Cuantificación de proteínas completas mediante aqua-peptidos
- Proteómica dirigida. PRM (Parallel reaction monitoring)
- Proteómica de interacción proteína-ligando.

LOGROS OBTENIDOS

- **Puesta en marcha de nuevas metodologías proteómicas.**
A lo largo de este año 2018 se ha continuado con la labor de puesta a punto de nuevos protocolos de interés para los investigadores.
- **Optimización de las diferentes técnicas actualmente disponibles.**
La proteómica es un área en continuo cambio donde las metodologías, se actualizan con mucha frecuencia. Con el fin de dotar al servicio con una cartera de técnicas actualizadas, se han llevado a cabo diversos experimentos con muestras de diferentes tipos, para poder optimizar los servicios disponibles en la actualidad.
- **Gestión administrativa del servicio.**
Pedidos, contabilidad, estudio de mercado y análisis del coste/beneficio para establecer la lista de tarifas de los distintas técnicas y para los distintos tipos de usuarios.
- **Seminarios de difusión.**
Desde el servicio se han organizado diferentes seminarios de difusión para que tanto los investigadores del IBiS, como de otros centros, puedan conocer los diferentes aparatos disponibles, las técnicas y aplicaciones que pueden utilizar en el campo de la proteómica, para llevar a cabo sus proyectos de investigación.
- **Ayuda y consejo en el diseño experimental.**
Asesoramiento científico para la realización de nuevos proyectos involucrados en metodologías proteómicas.



• Externalización del servicio

Durante el 2018 el servicio ha experimentado un incremento de investigadores externos al entorno IBiS-Hospital Virgen del Rocío, así como de fuera de Sevilla.

• Formación del técnico

Durante el año 2018 el técnico responsable del servicio ha realizado una estancia formativa, en el servicio de proteómica del centro nacional de investigación oncológica (CNIO).

TRABAJOS REALIZADOS EN EL SERVICIO

El servicio ha realizado trabajos para investigadores del IBiS, investigadores de la Universidad de Sevilla: Facultad de Farmacia y Facultad de Biología, Investigadores de otros centros como CABIMER, investigadores del Hospital Doce de Octubre de Madrid y para la empresa Naxxis Biotech con sede en Barcelona.

PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS

• Búsqueda de un perfil proteico asociado a la inhibición de HSP 90 en cáncer de pulmón.

Estudio proteómico *in vitro* en líneas celulares de NSCC bajo la inhibición farmacológica de HSP 90, con el fin de identificar biomarcadores indicativos de respuesta y eficacia del citado tratamiento para llevar a cabo una correcta selección de pacientes. Trabajo que llevamos realizando durante cuatro años el cual es la base fundamental de una tesis doctoral.

• Identificación de biomarcadores de inflamación sistémica en fenotipos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Estudio de distintos tipos de pacientes, con seguimiento en el tiempo para identificar proteínas relacionadas y evaluar su importancia pronóstica y su papel en esta autoperpetuación. Trabajo procedente de un FIS donde el técnico participa como co-investigador principal.

• Identificación de nuevos biomarcadores de diagnóstico diferencial entre cáncer de pulmón y mesotelioma en líquido pleural.

• Identificación de Biomarcadores de Mesotelioma en Suero en Población Expuesta A Amianto.

• Trabajo fin de master.

- Trabajo fin de grado identificación de nuevos biomarcadores en cáncer de pulmón.
- Basado en el análisis de exosomas de plasma mediante metodologías proteómicas.
- Identificación de biomarcadores de inflamación sistémica mediante aproximaciones proteómicas.
- Basado en el análisis de muestras de plasma mediante metodologías proteómicas.

ENSAYOS REALIZADOS EN EL SERVICIO

- Marcajes con etiquetas isobáricas iTRAQ 8 plex.
- Marcaje con etiquetas isobáricas TMT 11 plex.
- Análisis label free desde bandas de geles monodimensionales.
- Análisis label free desde muestras en solución.
- Análisis de interacción proteína ligando.
- Estudios de exosomas procedentes de plasma.

PERSPECTIVAS FUTURAS

- Continuar incrementando la cartera de técnicas disponibles de acuerdo con las necesidades de los usuarios y con la evolución de la proteómica.
- Aumentar la externalización del servicio; con este objetivo se pretende dar a conocer el servicio fuera del entorno IBiS-Hospital Virgen del Rocío.
- Continuar con los seminarios de difusión, intentando que todos los investigadores del centro conozcan el potencial que tiene un servicio con estas características y puedan utilizarlo en su investigación diaria.
- Continuar con la formación: Asistencia a cursos especializados, workshop y congresos, estancias formativas...



Servicio de radioactividad

EQUIPO RESPONSABLE



**Científico responsable
Supervisor**

Antonio Castellano Orozco

Técnico - Operador

Francisco Manuel Fernández Matute

BiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

INTRODUCCIÓN

El Servicio cuenta con una sala en la segunda planta. El acceso está restringido a los usuarios con permiso. La instalación es de categoría 3ª.

Se dispone de autorización para el uso de los isótopos: fósforo-32, fósforo-33 y Azufre-35.

Para obtener el permiso de acceso a la sala, contacten con el supervisor vía e-mail una vez se esté dado de alta como investigador del centro.

SERVICIOS DISPONIBLES

Las técnicas son a realizar por el usuario. Utilización de radionucléidos no encapsulados para investigación.

Sistemas de detección:

- Contador beta
- Contador geiger

Equipamiento disponible:

- Horno hibridación
- Microcentrífuga

- Mamparas de protección
- Campana de extracción
- Contenedores para residuos líquidos y sólidos
- Secadora de geles
- Bomba de vacío
- Baño termostático
- Bloques térmicos
- Vortex
- Frigorífico-congelador

MEMORIA DE ACTIVIDADES

- A diario el Supervisor se asegura del buen estado de equipos e instalaciones y de que se han efectuado con éxito las verificaciones programadas que correspondan.
- Ante cualquier duda fundada sobre la seguridad radiológica, el Operador se comunicará con el Supervisor, quien pondrá en marcha la verificación de las condiciones de seguridad o planificará su recuperación.
- Ante cualquier incidencia, el Operador está obligado a ponerla en conocimiento del Supervisor que hará una primera valoración de la que se derivarán las actuaciones a seguir. Se informará al Servicio de Radiofísica (Protección Radiológica) que en función del grado de afectación de la seguridad se comunicará o no con el Titular y a través del mismo con el Consejo de Seguridad Nuclear.
- Las incidencias de cualquier tipo si las hubiere, serán registradas en el Diario de Operación de la Instalación.
- El Servicio de Radiofísica y/o el propio Supervisor, instruirán a los equipos de extinción sobre las particularidades, naturaleza y nivel de riesgo de las fuentes radiactivas.

PROGRAMAS DE FORMACIÓN Y DOCENCIA

La interacción entre los científicos clínicos y los científicos básicos constituye en general, y en particular, en el IBiS, la base de la investigación traslacional. Para que esa interacción sea real y efectiva es preciso que entre ellos exista una "comunidad cultural científica" que sólo puede adquirirse a través de un plan de formación diseñado para contribuir a generar masa crítica de investigadores capaz de producir más y mejor conocimiento de calidad en las diversas áreas biomédicas.





PROGRAMAS DE FORMACIÓN Y ACTIVIDADES GENERALES DEL CENTRO

- FORMACIÓN
 - Máster
 - Seminarios
 - Foro
- EVENTOS

MÁSTER

El Máster en “Investigación Biomédica” se oferta para favorecer la formación de los investigadores y co-mo etapa previa a la realización de la Tesis Doctoral.

El Máster va dirigido tanto a médicos especialistas (que combinarán en el futuro su actividad clínica con la investigación) como a licenciados no médicos que se espera sean atraídos hacia la investigación biomédica de calidad, a nivel celular y molecular desarrollada en el entorno hospitalario.

Las instituciones participantes en el Máster son: el Hospital Universitario Virgen del Rocío y la Universidad de Sevilla (Departamentos participantes: Fisiología Médica y Biofísica (Departamento Responsable del Programa), Anatomía, Cirugía, Ciencias Sociosanitarias, Medicina, Microbiología).

Duración de los estudios

Un curso académico: 60 créditos ECTS.

Perfiles de ingreso

El perfil de ingreso ideal del Máster de Investigación Biomédica es el de graduados en Biomedicina, Biología, Bioquímica, Medicina, Biotecnología, Física, Química, Ingeniería de la Salud y otras Ingenierías y/o áreas afines.

Objetivos

- Generar investigadores de alta calidad en el campo de la Biomedicina.
- Complementar los estudios de los graduados no biomédicos con una formación científica reglada en Biomedicina en el contexto de la realidad clínica y de las patologías más prevalentes.
- Complementar los estudios de los graduados en biomedicina con una formación sólida en investigación de las patologías más prevalentes.
- Favorecer el acceso de estudiantes a Programas de Doctorado y la formación de Doctores en Biomedicina con una fuerte base molecular y celular.

A continuación se especifica la planificación de cada uno de los tres **módulos** en los que se estructura el Máster:

1. Módulo obligatorio. Compuesto por dos asignaturas de 4 ECTS cada una: “*Metodología para la investigación biomédica*” y “*Discusiones en Biomedicina*”, esta última consistente en la asistencia y el aprovechamiento del ciclo de seminarios científicos oficial del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), al que son invitados científicos de renombre a nivel nacional e internacional.
2. Módulo de optativas. El estudiante cubrirá 32 ECTS con este módulo. Las asignaturas de este módulo son de 4 créditos ECTS y existen un total de 15 en el plan de estudios del Máster, por lo que el alumno elegirá 8 de ellas. Son asignaturas de especialización en investigación biomédica de las diferentes patologías más prevalentes, o bien asignaturas transversales de manejo de metodologías diagnósticas y terapéuticas con alta relevancia en investigación biomédica.
3. Módulo Trabajo Fin de Máster. Con este módulo el estudiante cubrirá los 20 ECTS restantes de los 28 ECTS de carácter obligatorio del máster. El estudiante pasará el segundo cuatrimestre trabajando en un laboratorio de investigación biomédica de alta calidad en el entorno del Instituto de Biomedicina de Sevilla (www.ibis-sevilla.es), aplicando todos los conocimientos adquiridos y formándose de forma práctica en la investigación biomédica.

La interacción entre los científicos clínicos y los científicos básicos constituye en general, y en particular en el Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS, la base de la investigación traslacional. Para que esa interacción sea real y efectiva es preciso que entre ellos exista una “comunidad cultural científica” que sólo puede adquirirse a través de un plan de formación diseñado para contribuir a generar masa crítica de investigadores capaces de producir más y mejor conocimiento de calidad en las diversas áreas biomédicas.

Más información:

<http://masteroficial.us.es/invbio/>

PROGRAMA MÁSTER

(páginas siguientes)





Títulos Oficiales Máster Universitario



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Títulos Oficiales de **Máster Universitario**
masteroficial.us.es

Máster relacionado con el Instituto de Investigación Biomédica IBiS, de referencia Internacional

El Máster en Investigación Biomédica se fundamenta en la actividad investigadora del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), un centro de la Universidad de Sevilla que se ha convertido en referencia internacional de la investigación biomédica al sur de Europa.

Infórmate en

<http://vposgrado.us.es/>
<http://masteroficial.us.es/invbio/>
http://www.us.es/estudios/master/master_M093

Centro

Escuela Internacional de Posgrado

E-mail

master3@us.es
masterib@us.es

Preinscripción

<http://www.juntadeandalucia.es/economiainnovacionciencia/sguit>

Máster Universitario en Investigación Biomédica





Duración de los Estudios

Un curso académico: 60 créditos ECTS.

Perfiles de Ingreso

El perfil de ingreso ideal del Máster de Investigación Biomédica es el de graduados en Biomedicina, Biología, Bioquímica, Biotecnología, Física, Química, Ingeniería de la Salud, otras Ingenierías, y áreas afines.

Objetivos

- Generar investigadores de alta calidad en el campo de la Biomedicina.
- Complementar los estudios de los graduados no biomédicos con una formación científica reglada en biomedicina en el contexto de la realidad clínica y de las patologías más prevalentes.
- Complementar los estudios de los graduados en biomedicina con una formación sólida en investigación de las patologías más prevalentes.
- Favorecer el acceso de estudiantes a Programas de Doctorado y la creación de Doctores en Biomedicina con una fuerte base molecular y celular.

Programa Académico

El Máster de Investigación Biomédica está diseñado para que el estudiante reciba una fuerte base teórica y teórico-práctica en el primer cuatrimestre del curso, y posteriormente, una fuerte formación práctica con el desarrollo del Trabajo Fin de Máster (TFM) a lo largo del segundo cuatrimestre.

A continuación se especifica la planificación de cada uno de los tres módulos en los que se estructura el Máster:

1. Módulo obligatorio. Compuesto por dos asignaturas de 4 ECTS cada una: 'Metodología para la investigación biomédica', y 'Discusiones en Biomedicina', esta última consistente en la asistencia y el aprovechamiento del ciclo de seminarios científicos oficial del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), al que son invitados científicos de renombre a nivel nacional e internacional.

2. Módulo de optativas. El estudiante cubrirá 32 ECTS con este módulo. Las asignaturas de este módulo son de 4 créditos ECTS y existen un total de 15 en el plan de estudios del Máster, por lo que el alumno elegirá 8 de ellas. Son asignaturas de especialización en investigación biomédica de las diferentes patologías más prevalentes, o bien asignaturas transversales de manejo de metodologías diagnósticas y terapéuticas con alta relevancia en investigación biomédica.

3. Módulo Trabajo Fin de Máster. Con este módulo el estudiante cubrirá los 20 ECTS restantes de los 28 ECTS de carácter obligatorio del máster. El estudiante pasará el segundo cuatrimestre trabajando en un laboratorio de investigación biomédica de alta calidad en el entorno del Instituto de Biomedicina de Sevilla (www.ibis-sevilla.es), aplicando todos los conocimientos adquiridos y formándose de forma práctica en la investigación biomédica.



masteroficial.us.es

Criterios de Selección y Admisión

La inscripción y admisión se lleva a cabo a través del Distrito Único Andaluz (DUA) siguiendo los siguientes criterios generales:

- Expediente académico (60%).
- Otros méritos (40%), repartidos de la siguiente forma:
 - Adecuación del Curriculum al perfil del Máster (15%).
 - Becas de colaboración y otras actividades realizadas en los Departamentos implicados en el Máster (alumno interno, etc.), y estancias en el extranjero (10%).
 - Aceptación para la realización de la Tesis Doctoral por parte de las Unidades Clínicas, Laboratorios, o Servicios implicados en el Máster o de áreas afines (10%).
 - Conocimiento certificado de inglés: título de la Escuela Oficial de Idiomas de la Universidad de Sevilla, y/o First Certificate o cualquier título superior a este, del Instituto Británico o similar (a valorar por la Comisión: 5%).



Máster
Universitario
en Investigación
Biomédica



SEMINARIOS CIENTÍFICOS IMPARTIDOS EN 2018

La formación en investigación es otra de las actividades que en el marco de fomento y desarrollo de la investigación se promueve en el ámbito del hospital.

Durante el año 2018 se han llevado a cabo las siguientes actividades:

ORDINARIOS

XVIII CICLO DE CONFERENCIAS Y SEMINARIOS CIENTÍFICOS "NOVEDADES EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA"

El Hospital Universitario Virgen del Rocío y el Instituto de Biomedicina de Sevilla-IBiS organizan anualmente un ciclo de conferencias y seminarios sobre "*Novedades en Investigación Biomédica*", que permite traer a nuestro hospital a investigadores de gran trayectoria científica en biomedicina de nuestro país.

Los seminarios que se han impartido durante el año 2018:

11 de enero de 2018

Dr. Raúl M Luque Huertas

Departamento de Biología Celular

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba

25 de enero de 2018

Dr. Juan Cinca Cuscullola

Director del Servicio de Cardiología

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Universidad Autónoma de Barcelona

08 de febrero de 2018

Dr. José Antonio Enríquez Domínguez

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III

Madrid

22 de febrero de 2018

Dr. Miquel Vila Bover

Instituto Catalán de Investigaciones y Estudios Avanzados (ICREA)

Barcelona

08 de marzo de 2018

Dra. Teresa Pérez García

Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)

Valladolid

22 de marzo de 2018

Dr. Jesús Bañales

Fundación Vasca para la Ciencia (Ikerbasque)

Bilbao

05 de abril de 2018

Dr. Juan Antonio Bueren

Programa de Terapia Génica de Células Hematopoyéticas

Centro de Investigaciones Energéticas Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)

Madrid

26 de abril de 2018

Dr. Matthew Freeman

Sir William Dunn School of Pathology

Universidad de Oxford

10 de mayo de 2018

Dr. Jordi Bruix

Unidad de Oncología Hepática

Barcelona Liver Clinic Cancer

06 de junio de 2018

Dr. Jose Obeso

Director CINAC

Hospital Universitario HM Puerta del Sur

Catedrático de Neurología, Universidad CEU San Pablo

21 de junio de 2018

Dr. Antonio Oliver Palomo

Departamento de Microbiología

Universidad Islas Baleares

27 de septiembre de 2018

Dr. Lisardo Boscá Gomar

Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC)

Madrid





11 de octubre de 2018

Dr. Antonio López Farré
Universidad Complutense de Madrid
Madrid

25 de octubre de 2018

Dr. Matías Ávila Zaragoza
Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA)
Universidad de Navarra
Pamplona

08 de noviembre de 2018

Dra. María Luz Martínez Chantar
Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE)
Bilbao

21 de noviembre de 2018

Dr. Juliá Blanco
IrsiCaixa AIDS Research Institute
Barcelona

13 de diciembre de 2018

Dr. Daniel López Serrano
Centro Nacional de Biotecnología (CNB)
Madrid

EXTRAORDINARIOS

26 de enero de 2018

Computational techniques for the processing, integration and modelling in cardiology
Óscar Cámara

19 de febrero de 2018

El ribosoma y sus implicaciones biomédicas
Jesús de la Cruz Díaz

03 de marzo de 2018

Estudio de nuevos tratamientos y nuevas dianas metabólicas involucradas en la progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico
Matilde Bustos de Abajo

08 de marzo de 2018

Glial Lipocalins and the burden of membrane management in the nervous system
María Dolores Ganfornina

12 de marzo de 2018

Targeting olfaction
Peter Mombaerts

03 de mayo de 2018

Carotid body chemoreceptors, sympathetic activation and cardiovascular diseases
Rodrigo Iturriaga

14 de mayo de 2018

Instrumentos del CDTI para la financiación de la I+D+i. Novedades 2018 y aspectos prácticos en la preparación de propuestas
Juan Luis Romera

14 de mayo de 2018

Uso de machine learning en la Clínica Mayo para predecir traslados a UCI. ¿Qué más se podrá hacer con machine learning en los próximos años?
Santiago Romero Brufao

21 de mayo de 2018

Use of novel redirection strategies for T cells in Hematology and Oncology
Hermann Einsele

24 de mayo de 2018

Is demethylation the only role of Lysine Specific Demethylase 1 (LSD1)? The Finding of a novel paradigm on epigenetic therapies
Alba Maiques Días

11 de junio de 2018

Estimulación eléctrica del ganglio de raíz dorsal para el tratamiento de la angina refractaria
Antonio Pajuelo Gallego

14 de junio de 2018

Using Genomics to Identify Targets for Neuroprotection after Acute Ischemic Stroke
Jim Moo Lee





15 de junio de 2018

Disminución de la respuesta a insulina en la vasculatura fetoplacentaria en diabetes mellitus gestacional

Luis Sobrevía

03 de octubre de 2018

Immunotherapy in Sarcomas

Robert Maki

10 de octubre de 2018

High-speed and super-resolution live imaging of membrane trafficking

Akihiko Nakano

16 de octubre de 2018

Unveiling the role of synaptic autophagy in Parkinson's disease

Adekunle Bademosi

14 de noviembre de 2018

Trombosis venosa profunda: una perspectiva desde Las Ciencias Básicas

José A. Díaz

22 de noviembre de 2018

Proyectos de investigación clínica en tratamiento antimicrobiano: resultados y aspectos metodológicos

Jesús Rodríguez Baño

ACTIVIDADES DE LOS PROGRAMAS CIENTÍFICOS

PROGRAMA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y DEL SISTEMA INMUNITARIO

15 de enero de 2018

Infección por adenovirus en receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en adultos

José Antonio Marrugal

29 de enero de 2018

Desarrollo y validación de modelos predictivos y de infección de prótesis articular postquirúrgica en diferentes momentos de la atención del paciente intervenido de artroplastia

M^a Dolores del Toro López

12 de febrero de 2018

Valoración de los efectos inmunoendocrinos y antioxidantes de péptidos bioactivos vegetales

Iván Cruz Chamorro

26 de febrero de 2018

Riesgo cardiovascular en hepatitis C: Impacto de la erradicación del virus (Estudio HEPCAR)

Rocío Muñoz Hernández

12 de marzo de 2018

Reposicionamiento del tamoxifeno como estrategia antimicrobiana para el tratamiento de las infecciones bacterianas

Andrea Miró Canturri

07 de mayo de 2018

Estudio de la actividad in vitro de la pentamidina sola y en combinación frente a aislados clínicos de enterobacterias productoras

Rocío Álvarez Marín

21 de mayo de 2018

Ensayo clínico fase II para evaluar la seguridad y eficacia de Vedolizumab combinado con tratamiento antirretroviral para conseguir la curación funcional en personas infectadas por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo

Reyes Jiménez León





04 de junio de 2018

What we can learn from candida infections – “from Human to Mouse and back”
Peter Olbrich

17 de septiembre de 2018

Oportunidades financiación europea 2019, 2020 y Horizonte Europa - ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y DEL SISTEMA INMUNITARIO”
Sophie Monteau

08 de octubre de 2018

Epidemiología molecular de Mycobacterium bovis. ¿Un problema emergente?
Verónica González Galán

29 de octubre de 2018

High negative predictive value of APACHE II plus serum biomarkers on survival in patients with septic shock
M^a Luisa Gil Márquez

19 de noviembre de 2018

Efecto in vitro e in vivo de la presión antibiótica con piperacilina/tazobactam en aislados clínicos de Escherichia coli causantes de bacteriemia
Ángel Rodríguez Villodrés

10 de diciembre de 2018

Seguridad y eficacia del tratamiento con células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo expandidas (CeTMA_d) en pacientes con VIH y respuesta inmunológica discordante
María Trujillo Rodríguez

PROGRAMA DE NEUROCIENCIAS

16 de enero de 2018

Cell therapy for Parkinson’s disease is affected by age-related regulation of GDNF expression in carotid body transplant
Juan José Toledo

22 de enero de 2018

Quantal Synaptic Vesicle Recycling in Central Synapses
Ege Kavalali

30 de enero de 2018

Gliosis en Alzheimer disease
Javier Vitorica Ferrández

20 de febrero de 2018

Cognitive co-morbidities and hippocampal rhythmopathies of temporal lobe epilepsy
Liset de la Prida

27 de febrero de 2018

Neurexins: A new player for neuronal loss and memory and behavioral deficits in Alzheimer’s disease
Francisco Gómez Scholl

06 de marzo de 2018

Acute oxygen sensing mechanisms
José López Barneo

13 de marzo de 2018

Alzheimer’s disease complexity and translational challenges
David Baglietto-Vargas

20 de marzo de 2018

A β plaques induce hypoxia and inflammation leading to vessel deconstruction through non productive angiogenesis
Alberto Pascual Bravo

3 de abril de 2018

Role of galectin-3 in α -synuclein-based animal model of Parkinson’s disease
Juan García Revilla

10 de abril de 2018

Inorganic Polyphosphate: Synthesis and Functions.
Rosario Gómez García

8 de mayo de 2018

Dynamic control of postnatal and adult neurogenesis: new mechanisms and implications for brain development
Diego García González

15 de mayo de 2018

Overcoming barriers in direct neuronal reprogramming for disease modeling and brain repair
Sergio Gascón

22 de mayo de 2018

The non-canonical Wnt-PCP pathway shapes the neural ectoderm
Patricia Ybot González





29 de mayo de 2018

Potential Targeted Therapies for Parkinson's Disease

Pablo Mir Rivera

05 de junio de 2018

Energy metabolism and long-term memory in Drosophila

Thomas Prémat

17 de julio de 2018

Role of Histone variant H3.3 in neurogenesis and gliomagenesis

Pablo Bellis Zambrano

09 de octubre de 2018

Transferencia de Tecnología y Proyectos Internacionales en Biomedicina

Pablo Hervás Ballesteros

23 de octubre de 2018

Identification of VRK1 as a new Neuroblastoma tumor progression marker regulating cell proliferation and differentiation

Ana Colmenero Repiso

30 de octubre de 2018

Genetic evolution of cerebral cortex size determinants

Víctor Borrell

06 de noviembre de 2018

Autophagy in neurons: development degeneration and aging

Patricia Boya

13 de noviembre de 2018

Role of AQPs in the hydrocephalus condition

Miriam Echevarría Irusta

20 de noviembre de 2018

Transcriptional regulatory logic of neuron subtype specification

Nuria Flames

27 de noviembre de 2018

Evaluación del déficit neurológico en un modelo de isquemia cerebral focal

Rafael Gonzalo Gobernado

04 de diciembre de 2018

Gliosis in Alzheimer disease patients: new approaches for an old problem

Clara Muñoz Castro

11 de diciembre de 2018

Brain connectomics: exploring the connectome and synaptome

Javier de Felipe

PROGRAMA DE ONCOHEMATOLOGÍA Y GENÉTICA

08 de enero de 2018

Characterization of MYBBP1A as a new tumor suppressor

Blanca Felipe Abrío

26 de febrero de 2018

Biomarcadores de supervivencia y toxicidad en cáncer de pulmón

José Luis López Guerra

05 de marzo de 2018

Starved cells die by multiple mechanisms

Cristina Muñoz Pinedo

09 de abril de 2018

Screening for copy-number variations and deep-intronic variants by NGS in inherited retinal dystrophies

María González del Pozo

23 de abril de 2018

Impact of microbiome diversity on haemopoietic stem cell transplantation clinical outcomes (& Optimbioma study)

Ildefonso Espigado Tocino

14 de mayo de 2018

Papel de la vía Wnt/ β Catenina en la respuesta a paclitaxel del cáncer urotelial

Alejandro Belmonte Fernández

18 de junio de 2018

Role of the Hippo pathway effectors TAZ and YAP1 in Ewing sarcoma

Pablo Rodríguez Núñez

08 de octubre de 2018

Oportunidades financiación europea 2019, 2020 y Horizonte Europa

Sophie Monteau

15 de octubre de 2018

Uncovering the multiple roles of MAP17 in tumorigenesis

José Manuel García Heredia





05 de noviembre de 2018

Preclinical trial to evaluate the efficacy of ixazomib for the prophylaxis of chronic graft versus host disease

Teresa Lopes Ramos

19 de noviembre de 2018

Efecto antileucémico de los derivados cannabinoides

Teresa Medrano Domínguez

03 de octubre de 2018

The role of endoglin in Ewing sarcoma: from pre-clinic to biology

Pilar Puerto Camacho

17 de diciembre de 2018

Optimizing the diagnosis and gene-discovery pipeline for inherited retinal dystrophies

Marta Martín Sánchez

PROGRAMA DE CARDIOVASCULAR

05 de febrero de 2018

Nanopartículas poliméricas para el direccionamiento de activos

Lucía Martín Banderas

19 de febrero de 2018

Remisión parcial de la diabetes mellitus tipo 1 en adultos

Raquel Guerrero Vázquez

19 de marzo de 2018

Marcadores de regeneración y destrucción celular intravascular en el síndrome coronario agudo: papel en el remodelado ventricular al año

Pablo Stiefel García-Junco

02 de abril de 2018

Cardiotoxicidad por antraciclinas: nuevas herramientas de diagnóstico precoz hacia una prevención eficaz

María Caballero Valderrama

23 de abril de 2018

Investigación en arritmias: de lo "básico" a lo complejo

Ernesto Díaz Infante

25 de mayo de 2018

Role of protein maturation by the convertases in angiogenesis

Khatib Majid

04 de junio de 2018

Epidemiología Clínica y Riesgo Vascular

Enrique Calderón Sandubete

15 de octubre de 2018

Oportunidades financiación europea 2019 2020 y Horizonte Europa

Sophie Monteau

12 de noviembre de 2018

Fármacos en Obesidad ¿Cómo está el tema?

Antonio Martínez Ortega

23 de noviembre de 2018

Transgenic-like models based on adeno-associated virus (AAV) gene transfer; new tools to decipher molecular basis of complex diseases

Juan Antonio Bernal

PROGRAMA DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS, DIGESTIVAS E INFLAMATORIAS

04 de abril de 2018

Presentación de Líneas Estratégicas de Investigación: Grupo "NeuroInmunoEndocrinología Molecular"

Antonio Carrillo Vico

09 de mayo de 2018

La inmunoterapia antitumoral como ejemplo de investigación traslacional

Antonio Núñez Roldán

23 de mayo de 2018

Abordaje del ADN circulante en el contexto del hepatocarcinoma

Jordi Muntané Relat

06 de junio de 2018

Presentación de Líneas Estratégicas de Investigación: Grupo Inmunología

Yolanda Pacheco López





03 de octubre de 2018

Molecular characterization of autophagic and apoptotic signaling induced by Sorafenib in liver cancer cells
M^o Ángeles Rodríguez Hernández

17 de octubre de 2018

Plant bioactive peptides: immunomodulatory, antioxidant and metabolic effects
Iván Cruz Chamorro

31 de octubre de 2018

Oportunidades de Financiación Europea 2019, 2020 y Horizonte Europa
Sophie Monteau

14 de noviembre de 2018

Perfil de variantes raras en genes relacionados con el inflammasoma en la Enfermedad de Beçet. Una aproximación mediante NGS
Sergio Burillo Sanz

18 de noviembre de 2018

Characterization of animal models for NAFLD research
Antonio Gil Gómez

FORO DE INVESTIGADORES

FORO DE INVESTIGACIÓN HUVR-IBiS

Fiel a la tradición, se celebró durante los días 29 y 30 de noviembre, el XV Foro de Investigación HUVR-IBiS, llevando como título “Campus de la Salud HUVR-HUVM / IBiS. ¿Quimera o Realidad?”.

Dentro del programa se organizaron varias mesas redondas y sesiones científicas con la presentación de resultados de investigadores de las diferentes áreas del IBiS.



Tanto los responsables de la organización del Foro, Emilia Barrot Cortés y Francisco Javier Padillo Ruiz, como los equipos directivos del IBiS y de los hospitales participantes a los que está asociado el Instituto, mostraron su satisfacción por un proyecto que, a pesar de las limitaciones financieras y la dificultad que tiene hacer investigación experimental y clínica altamente competitiva en nuestro entorno, está alcanzando un grado de calidad científica y madurez institucional que lo sitúa como referencia en el panorama español e incluso europeo.

En esta edición, se ha hecho especial hincapié en la necesidad de seguir estrechando las relaciones entre los diferentes perfiles científicos del IBiS (investigadores experimentales y clínicos), de modo que su objetivo último, la investigación traslacional de calidad, se consiga de la forma más eficiente posible.





Dentro del programa del Foro como novedad, el Patio Central del Hospital General del HUVR acogió la I sesión de póster donde se presentaron más de 100 trabajos científicos contando con la participación de numerosos jóvenes investigadores básicos y clínicos, quienes de forma muy animada e informal mostraron el verdadero potencial traslacional del campus.



Exposición y presentación de póster en el Patio Central del Hospital General del HUVR

A lo largo del Foro se ha insistido en la necesidad de que las instituciones que sustentan el IBiS (Universidad, Hospitales y CSIC) se comprometan seriamente con el desarrollo de una carrera profesional que haga compatible las actividades asistencial y docente con la investigación y, que permita captar, retener y estimular a los científicos más brillantes y comprometidos. Tras una selección competitiva, esta carrera debe dotar a los investigadores de estabilidad, independencia y perspectivas de futuro.

Dado que contamos en el campus con estructuras de investigación y gestión sólidas, corresponde a las instituciones dotar de medios para que los investigadores con su esfuerzo e inteligencia encuentren la mejor forma de avanzar en un conocimiento científico que mejore la calidad de vida de los pacientes.

Siguiendo con la tradición, cada área tuvo un representante que habló entre 3 y 5 minutos haciendo un breve resumen de lo desarrollado en el programa científico durante el último año y, 3 investigadores de cada una de las áreas expusieron trabajos realizados que resultaron en general brillantes y muy ilustrativos.

Se realizaron tres mesas redondas que llevaban por título: *“Áreas estratégicas de desarrollo en el Campus HUVR-HUVM / IBiS”*, *“La carrera investigadora en el Campus HUVR-HUVM/IBiS”* y *“Campus HUVR-HUVM / IBiS. Horizonte 2025”*.

Al inicio del Foro se presentaron los dos artículos científicos de mayor impacto publicados durante el 201, dando como resultado un diálogo, entre los ponentes y la audiencia, vivo y fructífero.

Por último, destacar la alta calidad y claridad de las exposiciones, el gran interés demostrado por los investigadores y el mayor número de asistentes en esta edición; hechos que continúan la tendencia ya detectada en años anteriores.

PROGRAMA

(Páginas siguientes)





XV FORO DE INVESTIGADORES

IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

Sevilla 29 y 30 noviembre
2018

Hospital Universitario
Virgen del Rocío

Lugar:

Día 29: Salón de Actos del IBiS

Día 30: Salón de Actos del
Hospital General del HUVR

Horario:

Día 29, inicio a las 11:30 h.

Día 30, inicio a las 09:00 h.

 **955 923 002**



Campus de la Salud
HUVR – HUVM / IBiS:

¿Quimera o Realidad?

programa



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



XV FORO
DE INVESTIGADORES

Sevilla, 29 y 30 noviembre

2018

Día 29; Salón de Actos del IBIIS

Día 30; Salón de Actos del H. General del HUVR

Campus de la Salud HUVR-HUVM / IBIIS.
¿Quimera o Realidad?**programa****Jueves 29 de noviembre****11:30 h. Bienvenida e Inauguración del Foro.**

José López Barneo. Catedrático de la Universidad de Sevilla, Director del Instituto de Biomedicina de Sevilla - IBIIS.
Antonio Castro Torres. Gerente del Hospital Universitario Virgen Macarena.
Nieves Romero Rodríguez. Gerente del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

11:40 – 12:30 h. Presentación de artículos seleccionados.

Moderador: José Cañón Campos.

- **Publicación:** Arias-Mayenco I, González-Rodríguez P, Torres-Torrel H, Gao L, Fernández-Agüera MC, Ortega-Sáenz P, López-Barneo J.
Título: *Acute O₂ Sensing: Role of Coenzyme QH₂/Q Ratio and Mitochondrial ROS Compartmentalization.*
Revista: Cell Metabolism. 2018 Jul 3;28(1):145-158.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.009.
- **Publicación:** Ampuero J, Jimeno C, Quiles R, Rosales JM, Llerena S, Palomo N, Cordero P, Serrano FJ, Urquijo JJ, Moreno-Planas JM, Ontanilla G, Hernández M, Ortega-Alonso A, Maraver M, Bonacci M, Rojas Á, Figueurola B, Forns X, Andrade RJ, Calleja JL, Diago M, Carmona I, de la Mata M, Buti M, Crespo J, Pascasio JM, Navarro JM, Salmerón J, Romero-Gómez M.
Título: *Impact of comorbidities on patient outcomes after interferon-free therapy-induced viral eradication in hepatitis C.*
Revista: Journal of Hepatology. 2018 May;68(5):940-948. doi: 10.1016/j.jhep.2017.12.019.

12:30 – 13:30 h. Mesa Redonda I. Áreas estratégicas de desarrollo en el Campus HUVR- HUVM / IBIIS.

Moderadores: Emilia Barrot Cortés y José López Barneo.

Ponencias:

- **Biotecnología.** Manuel Doblaré Castellano. Catedrático de la Universidad de Zaragoza. Grupo de Mecánica Aplicada y Bioingeniería.
- **Plataforma BIG DAT.** Rafael Solana Lara. Secretario General de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía.

13:30 – 15:00 h. Pausa – Almuerzo**15:00 – 17:00 h. Mesa Redonda II. La carrera investigadora en el Campus HUVR- HUVM / IBIIS.**Moderadores: Elisa Cordero Matías y M^a Dolores del Toro.**Ponencias:**

- **Investigación traslacional: desde la residencia a la investigación experimental.** Candela Caballero Eraso. FEA, UGC de Enfermedades Respiratorias.
- **Investigación básica y universidad.** Iván Valle Rosado. Investigador Ramón y Cajal. Departamento de Genética. Universidad de Sevilla.
- **Investigación e innovación en enfermería.** M^a Isabel González Méndez. Referente de Cuidados, UGC de Cuidados Críticos HUVR.
- **La carrera investigadora en cirugía.** Rosa María Jiménez. FEA, UGC de Cirugía General y Aparato Digestivo HUVR.
- **Investigación básica en las unidades de gestión clínica.** Sonia Molina Pinelo. Investigadora Nicolás Monardes, UGC de Oncología.
- **Investigación clínica en las unidades asistenciales.** Belén Gutiérrez. FEA, UGC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología HUVM.

17:00 – 17:30 h. Pausa – Café.**17:30 – 20:00 h. Presentaciones de las Áreas del IBIIS.**

Moderadores: Javier Padillo Ruíz y Juan José Toledo Aral.

Área de Oncohematología y Genética.

- *High levels of histones promote whole-genome-duplications and trigger a Swe1WEE1-dependent phosphorylation of Cdc28CDK1.*
Ponente: Douglas Maya Miles. Grupo "Expresión génica".
- *Multi-institutional European single-arm phase II trial of Pazopanib in advanced malignant/dedifferentiated Solitary Fibrous Tumor (SFT). A Collaborative Spanish (GEIS), Italian (ISG) and French (FSG) Sarcoma Groups Study.*
Ponente: Javier Martín Broto. Grupo "Terapias avanzadas y biomarcadores en oncología".

Área de Neurociencias.

- *Participación de las Acuaporinas en la hidrocefalia asociada a hipoxia y envejecimiento.*
Ponente: José Luis Trillo Contreras. Grupo "Fisiopatología asociada a las acuaporinas".
- *Escutoide, una nueva forma geométrica con implicaciones en biomedicina.*
Ponente: Pedro J. Gómez-Gálvez. Grupo "Mecanismos de mantenimiento neuronal".

Área de Patología Cardiovascular y Respiratoria / Otras Patologías Sistemáticas.

- *Efectos de la estabilización de HIF-2α en la formación del páncreas.*
Ponente: Alvaro Flores Martínez. Grupo "Enfermedades endocrinas".
- *RhoA en células mononucleares de sangre periférica: relación con la gravedad en la hemorragia subaracnoidea aneurismática y el vasoespasmo.*
Ponentes: Juan Ureña Lopez y Francisco Murillo Cabeza. Grupo "Fisiopatología Vasculár" (IBIS) y Unidad de Cuidados Intensivos, HUVR.

Área de Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflammatorias.

- *Riesgo cardiovascular en hepatitis C: Impacto de la erradicación del virus (Estudio HEP-CAR).*
Ponente: Rocío Muñoz Hernández. Grupo "Investigación clínica y traslacional en enfermedades hepáticas y digestivas – SeLiver Group"
- *Propiedades inmunoendocrinas de péptidos bioactivos procedentes de altramuz.*
Ponente: Iván Cruz Chamorro. Grupo "NeuroInmunoEndocrinología Molecular"

Área de Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario.

- *Efecto del programa CarbaPIRASOA sobre el consumo de carbapenémicos y la incidencia de bacilos gramnegativos multiresistentes en ocho hospitales andaluces.*
Ponente: Rocío Álvarez Marín. Grupo "Resistencias bacterianas y antimicrobianos".
- *Proyecto Canalís: estudio de la colonización de los sistemas de canalización hospitalaria por patógenos multiresistentes.*
Ponente: Lorena López Cerero. Grupo "Resistencias microbianas e infecciones complejas".

20:00 h. Claustro IBIIS.**Viernes 30 de noviembre****09:00 – 11:00 h. Presentación de Pósters. Patio del Hospital General del HUVR.****11:00 – 12:15 h. Mesa Redonda III. Campus HUVR – HUVM / IBIIS. Horizonte 2025.**

Moderadores: Álvaro Pascual Hernández y Emilia Barrot Cortés.

Ponentes:

- **Amancio Carnero Moya.** Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).
- **Peter Olbrich.** FEA. UGC Pediatría HUVR.
- **Rafael Fernández Chacón.** Catedrático de Fisiología. Departamento de Fisiología Médica y Biofísica - Universidad de Sevilla.

12:15 h. Análisis y Cierre.

Nieves Romero Rodríguez. Gerente del Hospital Universitario Virgen del Rocío.
José López Barneo. Catedrático de la Universidad de Sevilla, Director del Instituto de Biomedicina de Sevilla-IBIS.

RESUMEN CIENTÍFICO Y ECONÓMICO

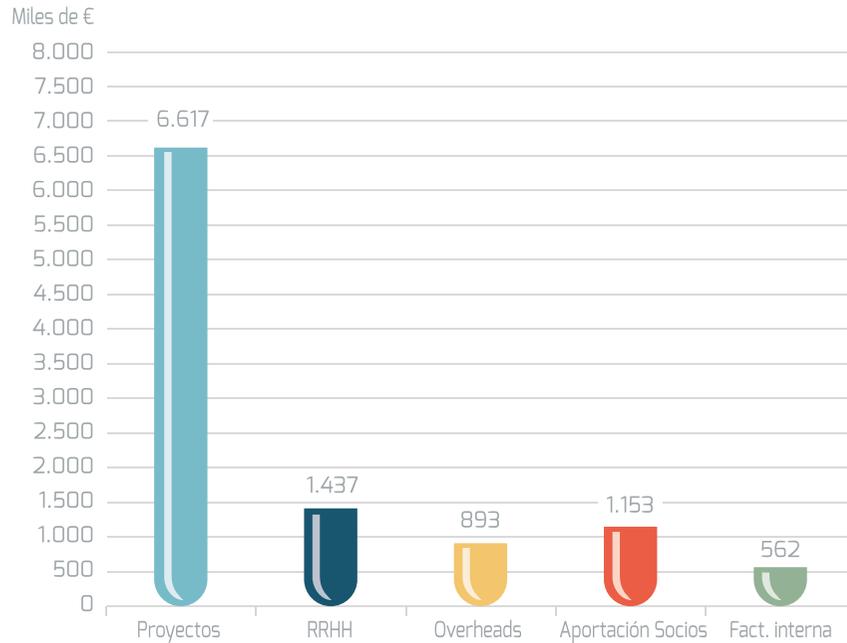


IBiS

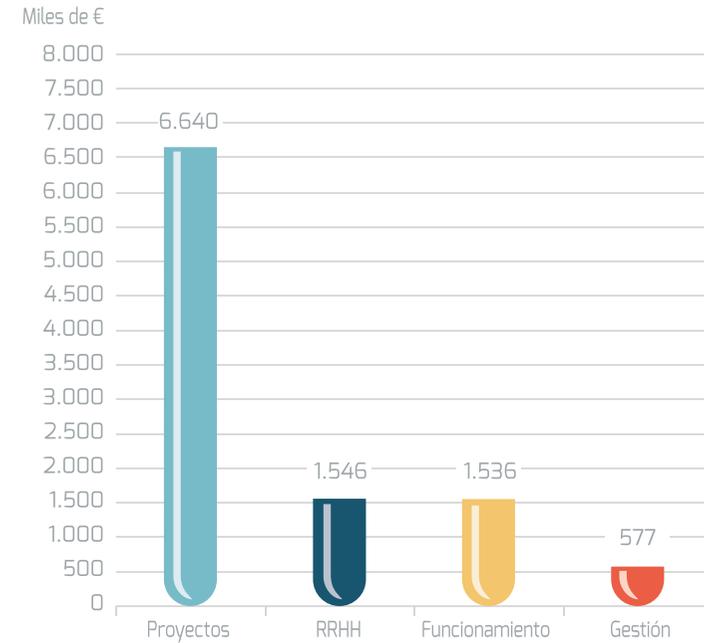


PARTIDAS PRESUPUESTARIAS DE INGRESOS Y GASTOS

INGRESOS



GASTOS



- **Ingresos por proyectos:** se incluye el total de financiación conseguida en competencia del total de las agencias financiadoras, así como convenios y donaciones correspondientes a la anualidad 2018.
- **Ingresos por overheads:** total de costes indirectos de los proyectos y convenios.
- **Ingresos RRHH investigación:** en esta partida se totalizan los contratos del subprograma de RRHH, que incluye: Miguel Servet, Sara Borrell, Río Hortega, Ramón y Cajal, Programa de Estabilización y Predoctorales.
- **Ingresos aportación de socios:** total de cantidades abonadas por las instituciones firmantes del Convenio de Colaboración del IBiS.
- **Ingresos facturación interna:** total de cantidades abonadas por los grupos por el uso de los servicios comunes.

- **Gastos por proyectos:** se incluye el total de gastos ejecutado de los proyectos, convenios y donaciones correspondientes a la anualidad 2018.
- **Gastos RRHH:** en esta partida se incluye el total de gastos de los contratos del subprograma de RRHH añadiéndole la cofinanciación de los mismos por parte del IBiS, así como los gastos de personal contratado en la estructura del Instituto.
- **Gastos de funcionamiento:** incluye el total de gastos propios del IBiS para su funcionamiento (material de oficina, reparación y conservación, servicios profesionales independientes, suministros y desplazamientos).
- **Gastos de gestión:** total de gastos de gestión imputados por FISEVI al IBiS.





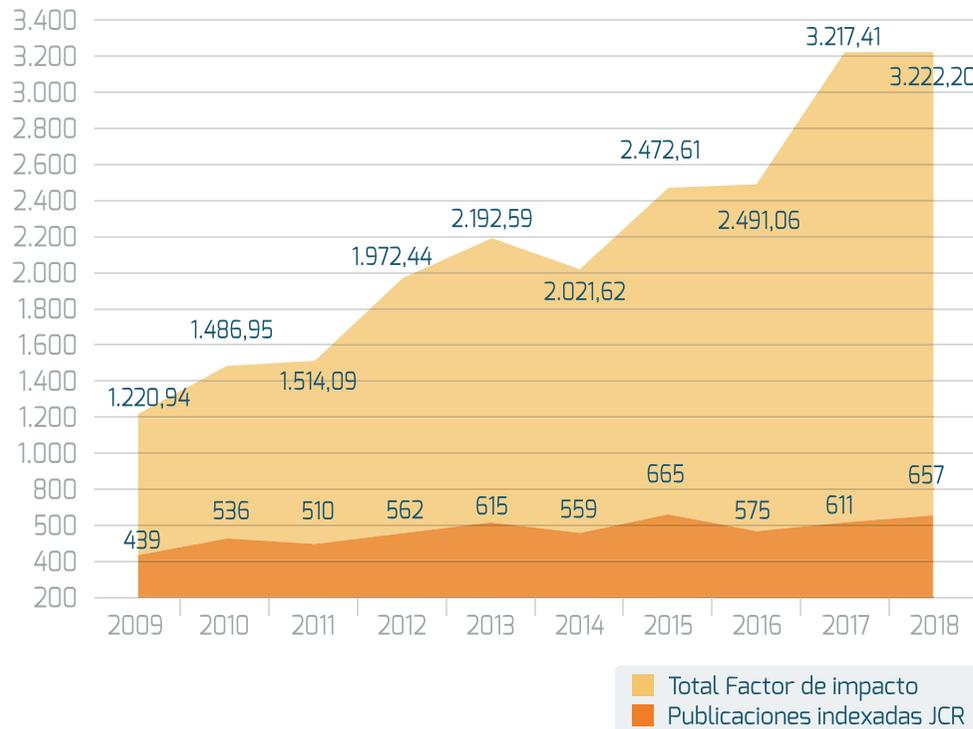
EVOLUCIÓN Y SITUACIÓN ACTUAL DE LA ACTIVIDAD CIENTÍFICA

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA IBiS-HUVR

La producción científica del IBiS, Figura 1, continúa con la consolidación de la calidad investigadora desarrollada en el Instituto.

En los últimos 10 años la actividad investigadora presenta un aumento medio de relevante importancia, tanto en las publicaciones científicas como en el factor de impacto total, indicador muy relacionado con la calidad de la publicación.

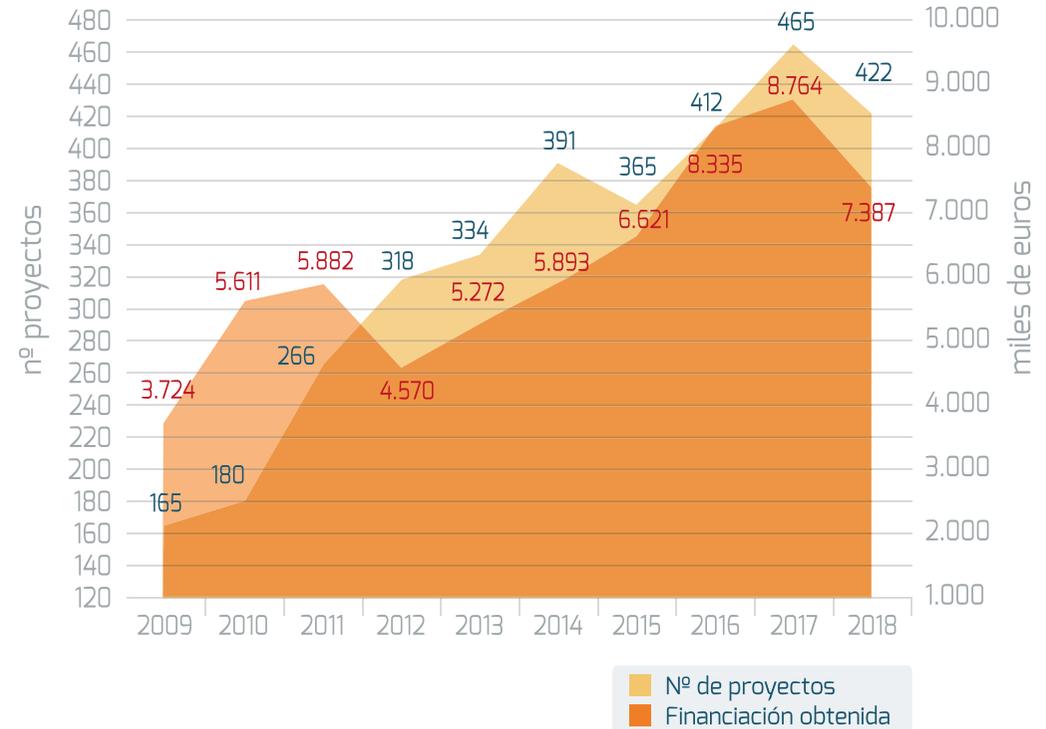
Figura 1. Evolución producción científica 2009-2018



CAPTACIÓN DE RECURSOS EXTERNOS IBiS-HUVR

En paralelo al incremento y consolidación de la actividad científica está el incremento de los proyectos competitivos que se desarrollan en el ámbito del IBiS y el relevante aumento de la financiación obtenida a través de la investigación (Figura 2).

Figura 2. Nº de proyectos competitivos/financiación obtenida 2009-2018



INDICADORES DE PRODUCTIVIDAD CIENTÍFICA

La figura 3 muestra la evolución en los últimos 5 años, por área de conocimiento, de los proyectos competitivos financiados, así como la evolución de distintos indicadores de la actividad traslacional derivada de la investigación desarrollada.

Durante el 2018 se crea en el Instituto una nueva área de investigación “Enfermedades hepáticas, digestivas e inflamatorias” y en ella se integran cuatro grupos ya existentes en el centro: tres de “Enfermedades Infecciosas” y uno de “Oncohematología”.

Figura 3. Proyectos competitivos y actividad traslacional activa

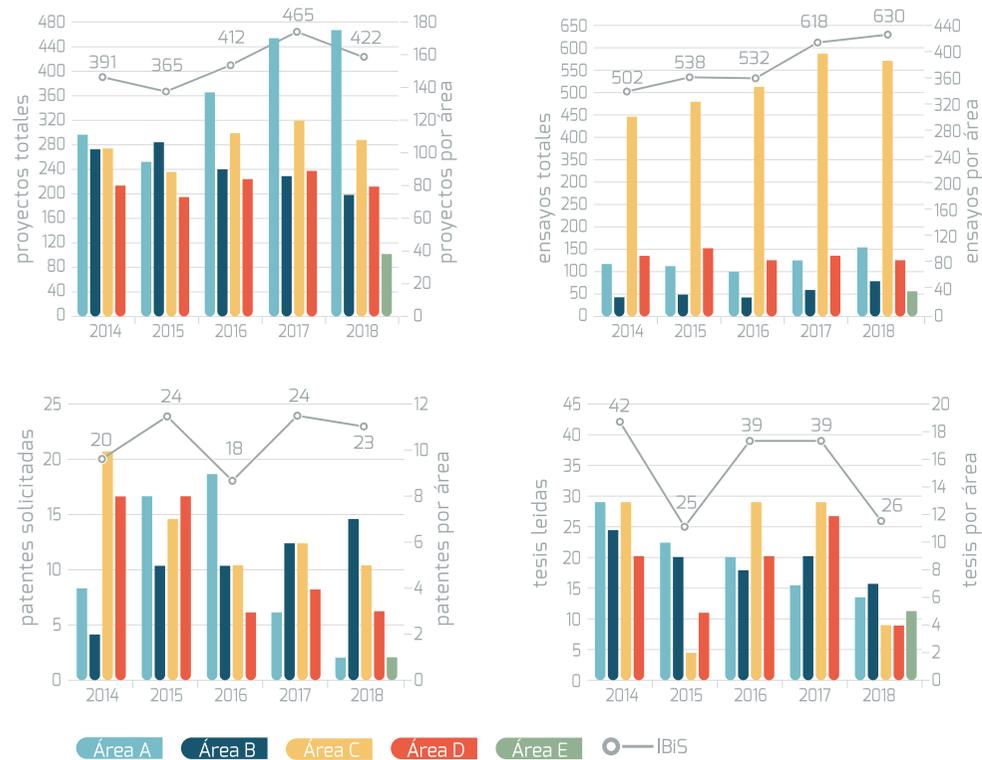
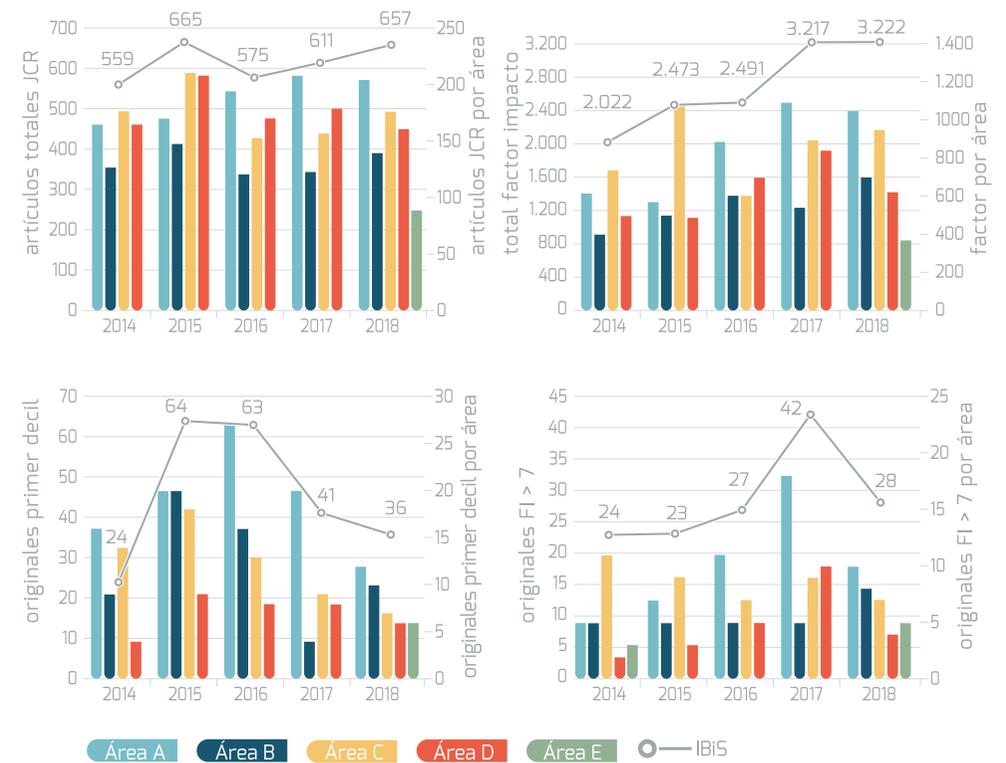


Figura 4. Producción científica



En relación a la productividad científica se observa una mejora progresiva media en los índices de calidad de las publicaciones, con una elevación gradual del impacto total (Figura 4).

La actividad traslacional reportada de la investigación realizada en el instituto en los últimos 5 años presenta diferencias según área de conocimiento pero la tendencia media sigue siendo creciente.

El nuevo área presenta solamente el dato para el último año, 2018.

RESUMEN CIENTÍFICO SEGÚN PERSPECTIVA DE GÉNERO



Figura 5. Distribución del personal activo, a 31 de diciembre de 2018, por género

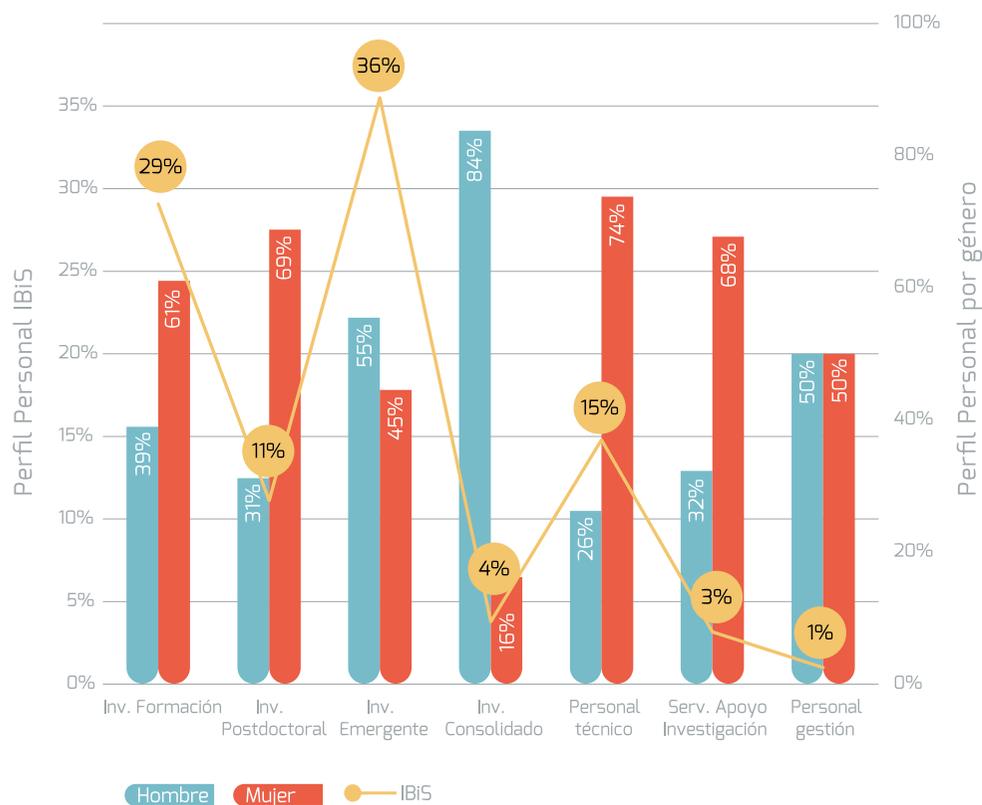
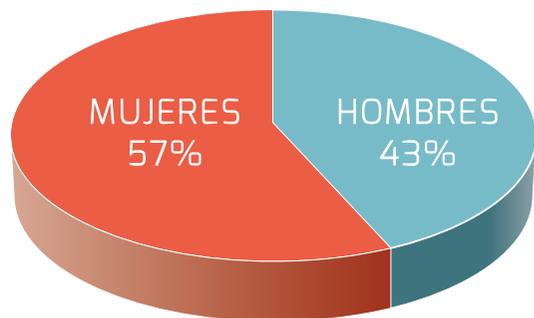
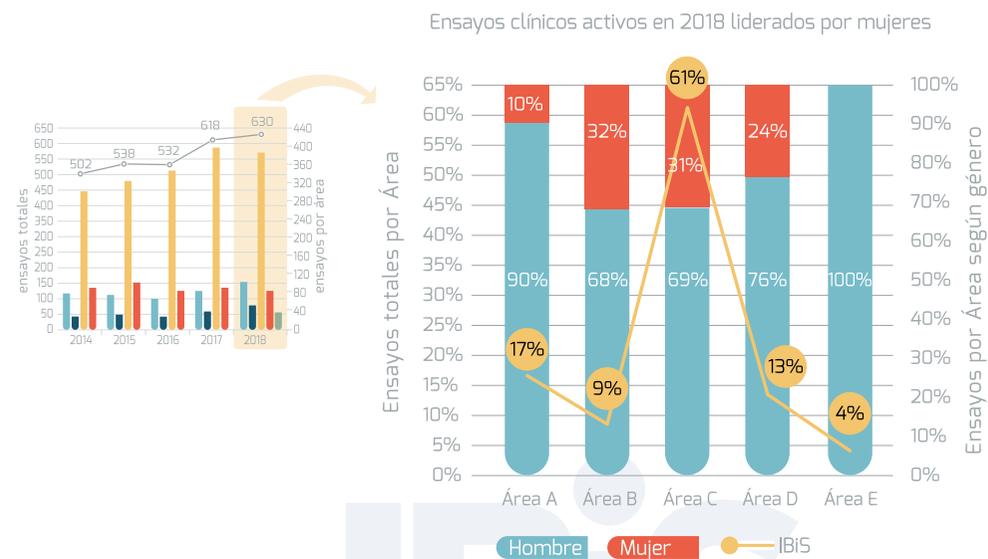
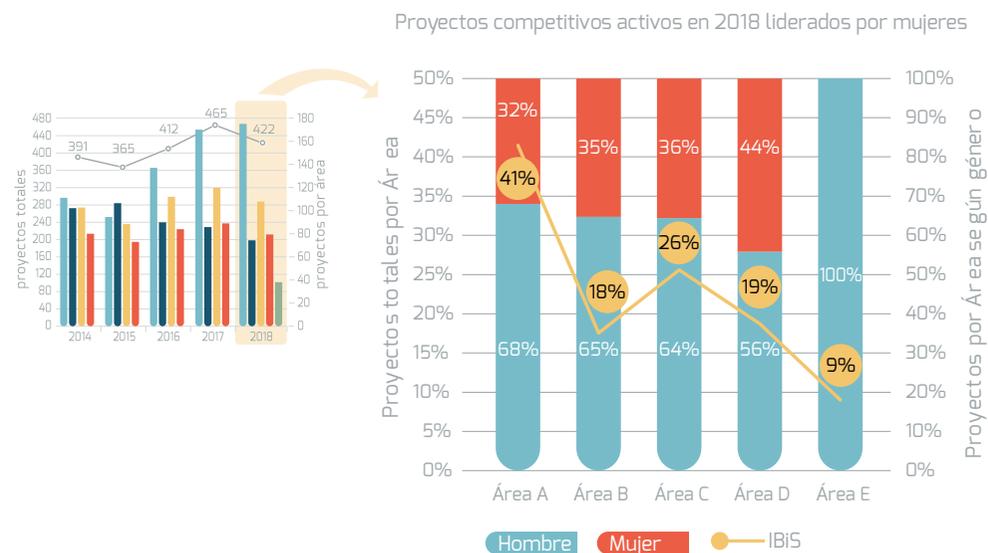


Figura 6. Proyectos competitivos y actividad traslacional, por género



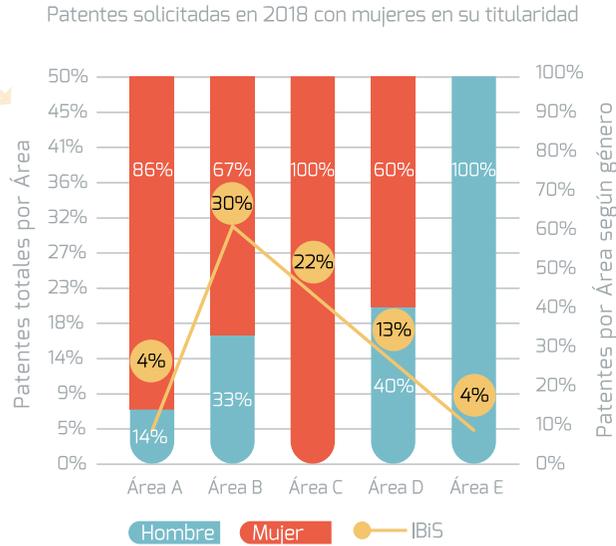
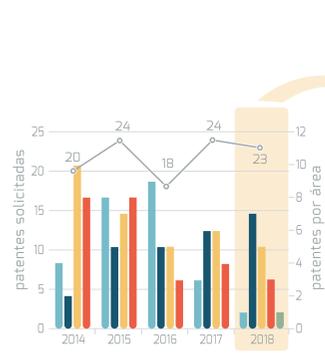
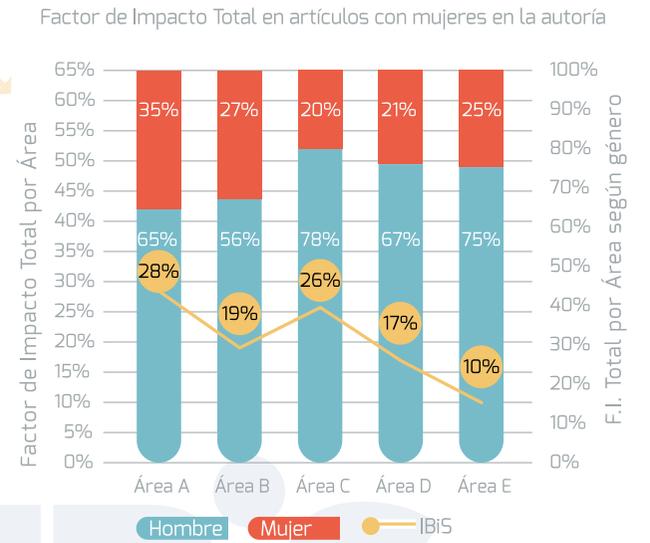
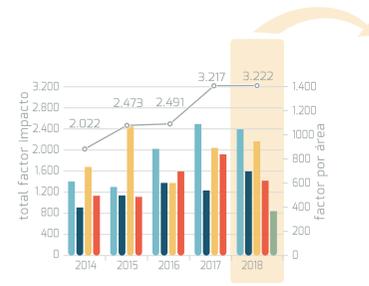
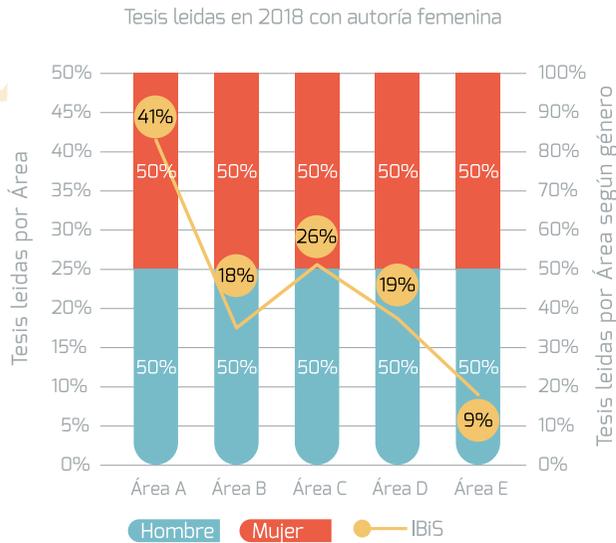
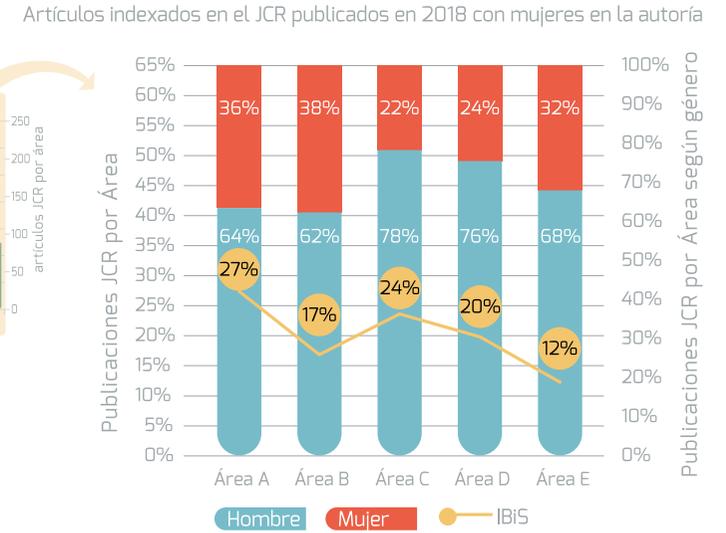
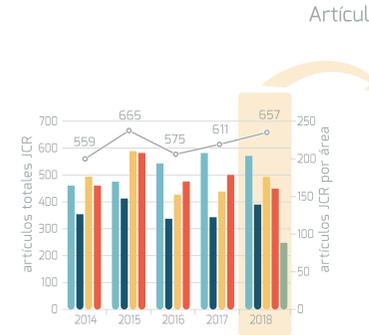
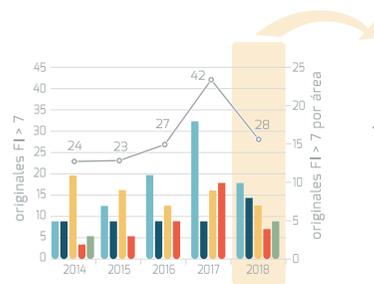


Figura 7. Producción científica por género



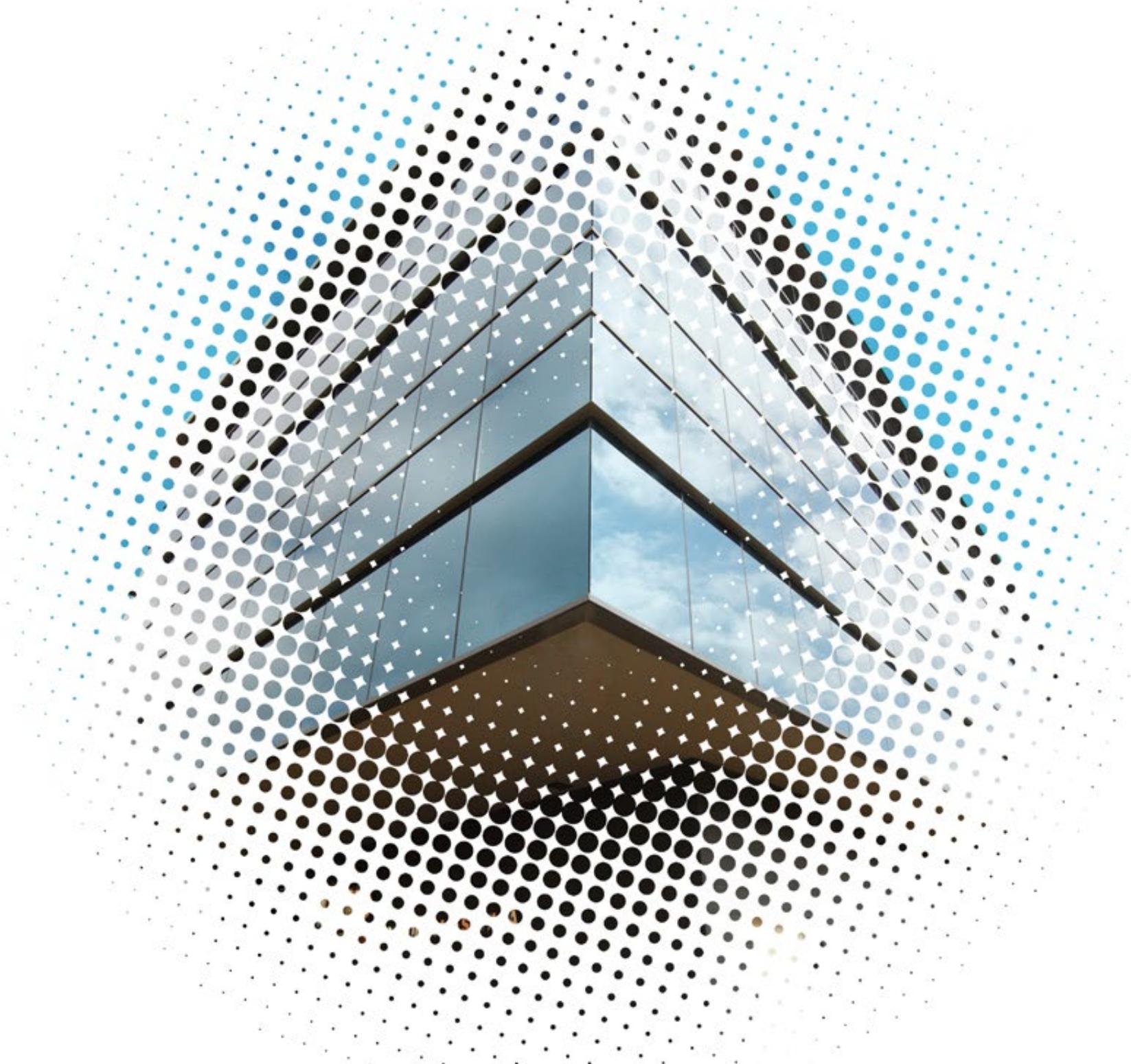


Originales de 1r Decil en 2018 con mujeres en la autoría principal



Originales con F.I. > 7 en 2018 con mujeres en la autoría principal





IBiS

INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot, s/n • 41013 Sevilla
Tel. 955 923 000 • Fax 955 923 101

www.ibis-sevilla.es

