

MEMORIA ANUAL

2015

ciberes

*Centro de Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Respiratorias*

ciber

Centro de Investigación Biomédica en Red

Índice

1. PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR.....	3
2. ORGANIZACIÓN	5
Estructura organizacional	6
Directorio de grupos e instituciones	8
Presupuesto	10
Personal	10
Actividades destacables	11
Producción científica	14
3. PROGRAMAS CIENTÍFICOS	17
Asma	18
Cáncer de Pulmón	19
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	20
Fibrosis Pulmonar	21
Hipertensión Pulmonar	22
Lesión Pulmonar Aguda	23
Neumonía	24
Nuevas Dianas Terapéuticas	25
Síndrome de Apneas del Sueño	26
Tuberculosis	27
4. PROGRAMAS TRANSVERSALES	29
Programa de Formación	30
Programa de Internacionalización	31
5. PLATAFORMAS	33
Plataforma Biobanco Pulmonar	34
Plataforma de Desarrollo y Transferencia Tecnológica	35
6. GRUPOS.....	37



Presentación del Director Científico

Estimados investigadores e investigadoras:

Permitidme en primer lugar comenzar esta carta de presentación de la Memoria Anual 2015 agradeciéndos el enorme esfuerzo y compromiso que un año más habéis demostrado con CIBERES. Todos los buenos resultados que se expondrán en las siguientes páginas se deben a vuestra excelente labor.

2015 ha sido un año fundamental para CIBERES. En primer lugar porque fuimos evaluados por la Comisión Técnica de Evaluación de Redes y CIBER (CTER) del ISCIII y obtuvimos la tercera mejor puntuación entre todas las áreas temáticas CIBER. Esta buena puntuación es un motivo de alegría obviamente pero, lo que es más importante, nos señala que existe un margen de actuación para mejorar. En segundo lugar porque nuestros programas de investigación fueron evaluados por la ANEP en general con buenos resultados.

Fruto de ambas evaluaciones se procedió a una reestructuración completa de nuestra organización científica y de gobierno. Hemos pasado de tener nueve programas científicos a tener tres con diez líneas de investigación y hemos renovado nuestro Comité Directivo, nuestra Comisión de Docencia, nuestro Comité Científico Asesor Externo, ahora presidido por el Dr. David Gozal, y la mayoría de nuestros coordinadores/as de Línea de investigación. Además, nuestra distribución de recursos económicos y nuestras políticas de recursos humanos y docencia se estructurarán, ya en 2016 y más acusadamente en los años siguientes, entorno a los resultados de las evaluaciones.

2015 nos ha dado la oportunidad de incorporar un grupo nuevo al CIBERES; se trata del grupo liderado por el Dr. Francisco García Río en el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Este grupo investiga en fisiopatología de la limitación al flujo aéreo, morbilidad de los trastornos cardiovasculares del sueño, mecanismos patogénicos en asma, tolerancia del sistema inmune innato en enfermedades respiratorias, y caracterización de dianas génicas de factor inducible por hipoxia (HIF) en hipoxia intermitente y sostenida. Estamos seguros de que su incorporación permitirá el establecimiento de nuevos proyectos y líneas de colaboración intra, inter y extra CIBER lo que redundará en la excelencia de nuestra producción científica.

Permitidme terminar con un recuerdo muy especial al Dr. Constancio González, IP del grupo 24, Universidad de Valladolid, fallecido el pasado mes de junio de 2015. Maestro de decenas de médicos y científico excelente que nos deja un importante legado de conocimiento y un ejemplo de buen hacer personal y profesional. CIBERES ha decidido, como homenaje, otorgar un premio con su nombre a la mejor comunicación de un investigador joven en las Jornadas anuales de Docencia.

Gracias de nuevo a todos/as por vuestro esfuerzo y mis mejores deseos para el próximo año de trabajo.

Dr. Ferran Barbé.

Director Científico CIBERES.

2

Organización



Estructura organizacional

El CIBERES es una de las ocho áreas temáticas que componen el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), consorcio de investigación español en el ámbito de la investigación biomédica y con un gran potencial científico, dependiente del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) - Ministerio de Economía y Competitividad.

El área de Enfermedades Respiratorias integra 34 grupos de investigación, manteniendo su independencia en cuanto a la gestión científica. Su estructura organizativa tiene como base los grupos de investigación componentes y su actividad pilota sobre los Programas de Investigación y los Programas Transversales, habiendo un coordinador por cada Programa que pertenece al Comité de Dirección. Las decisiones científicas son tomadas por el Director Científico, asesorado por dicho Comité de Dirección y el Comité Científico Externo.

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

El Comité Científico Externo es un órgano de apoyo y asesoramiento científico, formado por

investigadores de especial relevancia, a nivel internacional, en el ámbito de ciencias de la salud que se han distinguido por su trayectoria profesional o científica afín a los objetivos del Consorcio.

Los máximos órganos de gobierno del CIBERES son el Consejo Rector y la Comisión Permanente, comunes para todas las áreas de investigación CIBER.

El Consejo Rector está constituido por tres representantes del ISCIII y por un representante institucional de cada una de los centros consorciados. Lo preside el Director del ISCIII y se reúne con periodicidad semestral.

La Comisión Permanente constituye una comisión delegada, formada por el ISCIII y 8 miembros del Consejo Rector pudiendo renovarse los mismos anualmente.

Tanto el funcionamiento como las finalidades de los órganos de gobierno, de apoyo y asesoramiento, quedan establecidas en los estatutos del CIBER.

Integrantes del Comité de Dirección

NOMBRE	CARGO
Ferran Barbé	Director Científico
Joaquim Gea	Subdirector Científico (ámbito clínico)
Cristina Casals	Subdirectora Científica (ámbito básico)
Ana Obeso	Coordinador Docencia
M ^a Victoria del Pozo	Coordinador PCI Asma Grave
Eduard Monsó	Coordinador PCI Cáncer
Maria Molina	Coordinador PCI Fibrosis Pulmonar
Junkal Garmendia	Coordinador PCI Nuevas Dianas Terapéuticas
Andrés Esteban	Coordinador PCI Lesión Pulmonar Aguda
Vicenç Ausina	Coordinador PCI Tuberculosis
Antoni Torres	Coordinador PCI Neumonía
Josep Maria Montserrat	Coordinador PCI Apnea del Sueño
Borja García-Cosío	Coordinador PCI Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica EPOC

NOMBRE	CARGO
Lluís Blanch	Coordinador Plataforma Transferencia Tecnológica
Germán Peces Barba	Coordinador Plataforma de Biobanco Pulmonar
Javier Muñoz	Gestor de Programas Científicos (Secretario Comité Directivo)
Manuel Sánchez	Gerente

Adjunta a Dirección Científica: Roser Mías

Comité Científico Asesor Externo

NOMBRE	INSTITUCIÓN
David Gozal	Presidente. Univ Chicago, USA
Francesco Blasi	Univ. Milano
Antonio Azueto	Vocal. Texas, USA
Kenneth BM Reid	Vocal. Univ. Oxford, United Kingdon
Michael S. Niederman	Vocal. New York, USA
James R. Jett	Vocal. Minnesota, USA
Marc Humbert	Centre National de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère. París
Bruno Crestani	Univ. Paris Diderot

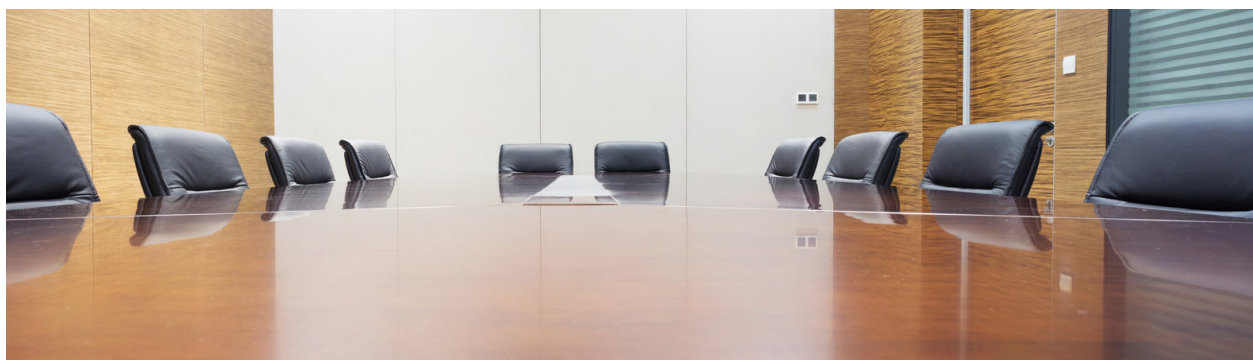
Gestión Científica

NOMBRE	CARGO
Javier Muñoz	Gestor de Programas Científicos
Cristina Broceño	Gestora de Proyectos de Transferencia y Colaboraciones con la Empresa
Cristina Villena	Coordinadora de la Plataforma Biobanco Pulmonar

Contacto: <http://www.ciberes.org/quienes-somos/contacto>

Unidad Técnica

Relación de personal: <http://www.ciberes.org/quienes-somos/estructura/unidad-tecnica>



Directorio de grupos e instituciones

Jefe de Grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Agusti García Navarro, Alvar	Fundación de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares Ramon Llull (FISIB)	Fundación de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares Ramon Llull (Fisib)	I. Balears
Álvarez Martínez, Carlos J.	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Universitario 12 de Octubre	Madrid
Ausina Ruiz, Vicente	Fundación Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol	Hospital Germans Trias i Pujol	Barcelona
Barbé Illa, Ferran	Instituto de Investigación Biomédica de Lleida. Fundación Dr. Pifarre	Instituto de Investigación Biomedica de Lleida	Lleida
Barberá Mir, Joan Albert	Hospital Clínic de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
Blanch Torra, Lluís	Corporación Sanitaria Parc Taulí	Corporacion Sanitaria Parc Taulí	Barcelona
Bouza Santiago, Emilio	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
Casals Carro, Cristina	Univ. Complutense de Madrid	Facultad de Biología	Madrid
Esteban de la Torre, Andrés	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Universitario de Getafe	Madrid
García López, Ernesto	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Centro de Investigaciones Biológicas	Madrid
Gea Guiral, Joaquim	Consorci Mar Parc Salut de Barcelona	Hospital del Mar	Barcelona
González de la Campa, Adela	ISCIII	Centro Nacional de Microbiología	Madrid
González Mangado, Nicolás	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jimenez Diaz	Madrid
Liñares Louzao, Josefina	Fundación IDIBELL	Hospital Universitario de Bellvitge	Barcelona
Martín Montañés, Carlos	Universidad de Zaragoza	Universidad de Zaragoza	Zaragoza
Masa Jiménez, Juan Fernando	Fundación para la Formación y la Investigación de los Profesionales de la Salud (FUNDESALUD)	Hospital San Pedro de Alcántara	Cáceres
Melero Fontdevila, José Antonio	ISCIII	Unidad de Investigación	Madrid
Menéndez Fernández, Margarita	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Química Física Rocasolano	Madrid
Monsó Molas, Eduard	Corporación Sanitaria Parc Taulí	Corporacion Sanitaria Parc Taulí	Barcelona
Montserrat Canal, Josep M ^a	Hospital Clínic de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona

Jefe de Grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Morcillo Sánchez, Esteban Jesús	Universitat de València	Facultad de Medicina de Valencia	Valencia
Muñoz Gall, Xavier	Fundación Hospital Universitario Vall D´hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Navajas Navarro, Daniel	Universidad de Barcelona	Facultad de Medicina	Barcelona
Obeso Caceres, Ana	Universidad de Valladolid	Facultad de Medicina	Valladolid
Ortín Montón, Juan	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Centro Nacional de Biotecnología	Madrid
Pérez Trallero, Emilio	Asociación Instituto Biodonostia	Hospital Donostia	Guipúzcoa
Pérez Vizcaíno, Francisco	Universidad Complutense de Madrid	Facultad de Medicina	Madrid
Picado Vallés, César	Hospital Clínic de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
Del Pozo Abejón, M ^a Victoria	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jimenez Diaz	Madrid
Regueiro Comesaña, Verónica	Fundación de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares Ramon Llull (FISIB)	Hospital Universitario Son Espases	I. Balears
Relló Condomines, Jordi	Fundación Hospital Universitario Vall D´hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Hospital Vall d'Hebron	Barcelona
Ruiz Cabello Osuna, Jesús	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares	Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares	Madrid
Torres Martí, Antoni	Hospital Clínic de Barcelona	Hospital Clínic de Barcelona	Barcelona
Villar Hernández, Jesús	Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS)	Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrin	Las palmas

Presupuesto

INGRESOS **5.036.177,26**

NOMINATIVA ISCIII	2.572.420,00
INGRESO NUEVOS GRUPOS	60.000,00
CONVENIOS Y CONTRATOS	628.284,19
REMANENTES	1.775.473,07

GASTOS **2.988.188,12**

GRUPO	2.181.254,46
PROGRAMAS	35.544,92
FORMACIÓN	77.932,33
OFICINA TÉCNICA	155.000,00
COMITÉ DE DIRECCIÓN	5.905,12
PLATAFORMAS	174.154,77
JORNADA CIENTÍFICA, SECRETARÍA	14.498,67
P. COMPETITIVOS	343.897,85

Personal

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

Categoría	Indefinido	Obra y servicio	Postdoctoral	Total general
Diplomado	8	3		11
Doctor	9	10	7	26
Licenciado	9	13		22
Técnico	5	11		16
TOTAL	31	37	37	7

Actividades destacables

Proyectos

Durante 2015 los proyectos activos han sido los siguientes:

PROYECTOS NACIONALES

Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III

- Papel de los receptores de inmunidad innata en las alteraciones vasculares asociadas a daño pulmonar agudo (MS12/03304)
- Papel de la apoptosis mediada por Fas en el daño del epitelio pulmonar (PI12/02451)
- Identificación de marcadores de actividad de la EPOC muy grave en modelos experimentales, y evaluación de una intervención terapéutica con estimulador de guanilato ciclasa soluble (PI13/00836)
- RED NACIONAL DE BIOBANCOS (PT13/00010)
- Perfil molecular de riesgo cardiovascular en pacientes con apnea obstructiva del sueño: Modelo predictivo personalizado (PI14/01266)

Agencia financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad:

- Contrato Juan de la Cierva 2012 (JDC-2012-14801)
- Contrato Ayuda Post-Doctoral 2013 (FPDI-2013-15598)

PROYECTOS INTERNACIONALES UE

- Contrato FP7-COFUND

Transferencia

Uno de los principales objetivos del CIBER es la traslación de los resultados de investigación a la práctica clínica, para ello, una de las mejores herramientas existentes es la transferencia de tecnología. Desde la unidad que gestiona la misma en el CIBER se pretende servir de puente entre nuestros investigadores y otros agentes del sistema de Ciencia y Tecnología (empresas, asociaciones empresariales, otras entidades de investigación, etc.) para hacer efectiva la cooperación con los mismos. De esta forma los resultados de investigación sean desarrollados eficientemente y podrán llegar a ser aplicados. Para ello se trabaja en varias líneas de trabajo:

- **La formación en gestión de la innovación y contacto continuo con nuestros investigadores para monitorizar sus resultados.**

En este sentido, el año pasado se llevó a cabo la primera jornada general del CIBER en formación de transferencia de tecnología e innovación, que tuvo lugar el 26 de febrero de 2015 y dónde expertos nacionales participaron compartiendo sus conocimientos en temas de gestión de la propiedad industrial, creación de empresas o publicación en acceso abierto, etc.

- **La protección de sus resultados de investigación y gestión de la cooperación con otros agentes, evidenciada en la solicitud de patentes y la firma de contratos de licencia, entre otros acuerdos.**

Así, a lo largo de 2015 en el CIBER se presentaron más de 23 nuevas solicitudes de patentes y se han firmado 7 acuerdos de licencia.

- **La presentación de los resultados de investigación y capacidades tecnológicas de nuestros grupos.**

Entre otras muchas acciones y sólo a modo de ejemplo, en 2015, se presentaron varios proyectos en el II Foro de Innovación en Diagnóstico in Vitro – FENIN en Barcelona (diciembre de 2015).

- **El apoyo a la creación de empresas de base tecnológica nacidas de grupos del CIBER.**

El CIBER participa desde el año 2014 en Epidisease (<http://www.epidisease.com/es/>) a la cual ha seguido apoyando en 2015.

- **Otras actividades relacionadas con la innovación, la cooperación público-privada y la propiedad industrial e intelectual.**

Por ejemplo, se ha gestionado el registro de la “marca comunitaria” del CIBER, o se han llevado a cabo las gestiones para el registro de derechos de propiedad intelectual por proyectos audiovisuales, entre muchos otros.

- **En este periodo CIBERES ha solicitado una patente prioritaria.**

Actividades de difusión

El Departamento de Comunicación del CIBER ha realizado, durante 2015, diferentes acciones de difusión y divulgación con el objetivo de mejorar la visibilidad del Centro, así como dar a conocer la labor investigadora que realizan los grupos de sus

ocho áreas temáticas. A continuación detallamos los hitos 2015 de la Comunicación del CIBERES:

EL CIBERES EN LOS MEDIOS DE COMUNICACIÓN:

Durante el periodo 2015 se enviaron 50 notas de prensa CIBER, 9 de ellas del CIBERES y 4 en colaboración entre varias áreas CIBER.

Fecha	Área Temática	Titular
12/01	VARIOS CIBER	El CIBER pone en marcha tres proyectos de excelencia interdisciplinares financiados con casi 2 millones de euros por la AES
02/02	VARIOS CIBER	Investigadores del CIBER identifican diversos factores de riesgo de sufrir cáncer
12/01	VARIOS CIBER	El CIBER acerca su investigación al público de la mano de la improvisación teatral en #ImproCiencia
02/02	VARIOS CIBER	Investigadores del CIBER identifican diversos factores de riesgo de sufrir cáncer
04/02	CIBERES	Un dispositivo muy simple para el diagnóstico de apneas del sueño posibilita su uso en atención primaria
16/02	CIBERES	El uso de antiinflamatorios reduce de forma significativa el fallo en el tratamiento en neumonía grave
23/02	CIBERES	CIBERES pone en marcha un nuevo programa de investigación en hipertensión pulmonar
29/04	CIBERES	CIBERES pone en marcha una base de datos de pacientes asmáticos en España
03/05	CIBERES	El CIBERES y la Fundación Contra la Hipertensión Pulmonar colaborarán en la investigación
15/07	CIBERES	La ventilación no invasiva es un método eficaz para tratar insuficiencia respiratoria y apneas del sueño en pacientes con obesidad
19/07	CIBERES	El desarrollo normal de los pulmones en los primeros años de vida es clave para evitar la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
01/09	CIBERES	Un análisis predictivo ayuda a personalizar el tratamiento de la apnea del sueño en pacientes con hipertensión
16/11	CIBERES	La vacuna candidata contra la tuberculosis, MTBVAC, muestra excelente seguridad y prometedora inmunogenicidad

En este periodo se han registrado 270 apariciones en los medios de comunicación:

CIBERES	NOTICIAS	AUDIENCIA
Internet	238	44.861.500
Prensa	32	3.240.000
CIBERES Total	270	48.101.500

NUEVA WEB DEL CIBERES:

En septiembre de 2015 se lanzó la nueva página web del CIBERES con el fin de disponer de una estructura, imagen y gestor de contenidos común para todas las áreas CIBER.

<http://www.ciberes.org>

BOLETÍN CIBER

En este periodo se han elaborado y difundido 5 boletines de noticias CIBER, que incluye contenidos relevantes tanto del CIBERES como del resto de áreas temáticas. Los boletines digitales se enviaron a cerca de 4.000 suscriptores.

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

REDES SOCIALES

Principales indicadores de la presencia del CIBERES en Twitter:

ACTUALIZACIONES		SEGUIDORES		SIGUIENDO		KLOUT (influencia, valores entre 1 y 100)	
ENERO	DICIEMBRE	ENERO	DICIEMBRE	ENERO	DICIEMBRE	ENERO	DICIEMBRE
2242	2470	1.200	1500	285	293	45	43

MEMORIA ANUAL CIBERES

El área de Comunicación del CIBER en colaboración con el CIBERES coordinó el contenido de la memoria CIBERES 2014 en español/ inglés, elaborando y difundiendo, 2 memorias en formato interactivo (Flipbook) y pdf. Se han distribuido a través de la página web y de la cuenta de Twitter:

<http://www.ciberisciii.es/comunicacion/memorias-anales/memorias-anales-2014>

SEMANA DE LA CIENCIA CIBER #IMPROCIENCIA

El evento de divulgación #ImproCiencia, organizado por el CIBER en el marco de la Semana de la Ciencia de Madrid 2015, tuvo lugar el 3 de noviembre en la Sala Nave 73 de Madrid. El acto juntó ciencia e improvisación teatral para explicar de una manera lúdica la investigación biomédica que realiza el CIBER en sus ocho áreas temáticas.

Durante el acto se intercalaron los juegos e improvisaciones con conexiones en directo con algunos investigadores y con la presencia, por parte del CIBERES, de Ferran Barbé, director científico, que expuso una de las investigaciones del CIBERES sobre apneas del sueño.



Producción científica

La evolución gráfica de las publicaciones CIBERES pueden apreciarse en los siguientes gráficos en los que se analizan los datos entre el año 2010 y

2015. También se detallan las publicaciones por grupo para el presente año, así como las colaboraciones interCIBER e intraCIBER.

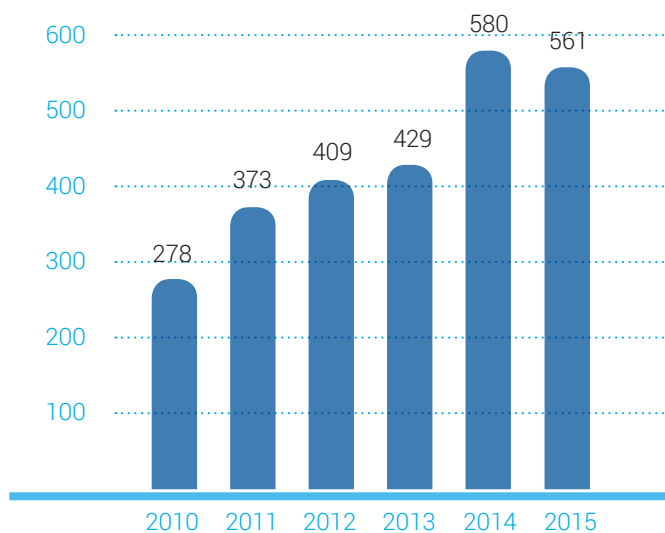
Publicaciones:

Nº de publicaciones afiliadas 2015

Total publicaciones	561
Primer cuartil	303
Primer decil	143

EVOLUCIÓN DE PUBLICACIONES CIBERES 2010-2015

Publicaciones por año



PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES DEL CIBERES DURANTE 2015 SEGÚN FACTOR DE IMPACTO

Publicación	Factor Impacto
LANGE P., CELLI B., AGUSTI A., JENSEN G.B., DIVO M., FANER R. ET AL. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2015; 373 (2):111-122.	55,8730
GALIE N., BARBERA J.A., FROST A.E., GHOFrani H.-A., HOEPER M.M., MCLAUGHLIN V.V. ET AL. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2015; 373 (9):834-844.	55,8730
WOODRUFF P.G., AGUSTI A., ROCHE N., SINGH D., MARTINEZ F.J. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: Making progress towards personalised management. <i>The Lancet</i> . 2015; 385(9979):1789-1798.	45,2170
PRINA E., RANZANI O.T., TORRES A. Community-acquired pneumonia. <i>The Lancet</i> . 2015; 386(9998):1097-1108.	45,2170

Publicación
Factor Impacto

MARTINEZ FJ, CALVERLEY PM, GOEHRING UM, BROSE M, FABBRI LM, RABE KF ET AL. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2015.	45,2170
HOLGATE S., AGUSTI A., STRIETER R.M., ANDERSON G.P., FOGEL R., BEL E. ET AL. Drug development for airway diseases: Looking forward. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> . 2015; 14(6):367-368.	41,9080
CASARES L, VINCENT R, ZALVIDEA D, CAMPILLO N, NAVAJAS D, ARROYO M ET AL. Hydraulic fracture during epithelial stretching. <i>Nature materials</i> . 2015; 14(3).	36,5030
TORRES A., SIBILA O., FERRER M., POLVERINO E., MENENDEZ R., MENSA J. ET AL. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: A randomized clinical trial. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> . 2015; 313(7):677-686.	35,2890
SANCHEZ-DE-LA-TORRE M., KHALYFA A., SANCHEZ-DE-LA-TORRE A., MARTINEZ-ALONSO M., MARTINEZ-GARCIA M.A., BARCELO A. ET AL. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2015; 66(9):1023-1032.	16,5030
CILLONIZ C., ALBERT R.K., LIAPIKOU A., GABARRUS A., RANGEL E., BELLO S. ET AL. The effect of macrolide resistance on the presentation and outcome of patients hospitalized for streptococcus pneumoniae pneumonia. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> . 2015; 191(11):1265-1272.	12,9960

PUBLICACIONES POR GRUPO 2015

Grupo	Nombre IP	Total	Q1	D1
1	C. Casals	2	2	0
2	E. García	13	11	6
4	N. González	14	6	3
5	C. Picado	21	7	6
6	J.A. Barberá	41	22	13
7	V. Pozo	17	6	5
8	V. Regueiro	9	8	1
9	C. Martín	11	9	4
10	A. Agustí	55	33	27
11	J.M. Monserrat	19	12	7
12	D. Navajas	29	20	12
13	E. Morcillo	7	2	1
14	A. Torres	49	25	13
15	J.F. Masa	15	9	4
16	X. Muñoz	62	20	10
17	V. Ausina	19	8	3
18	J. Rello	37	25	8
19	F. Liñares	25	18	7
21	C. Álvarez	24	15	4
22	J. Gea	36	19	12
23	A. Esteban	14	9	2
24	A. Obeso	5	1	1
26	E. Pérez Trallero	4	4	1
27	E. Bouza	44	29	15

28	F. Pérez Vizcaino	5	5	2
29	J. Villar	29	24	10
30	E. Monsó	24	9	5
31	J Ruiz Cabello	9	7	2
32	J. Ortín	13	7	2
33	L. Blanch	34	15	2
34	M. Menéndez	6	6	2
35	F. Barbé	27	13	12

COLABORACIONES:

Nº de publicaciones intraCIBER 2015: **174**

Nº de publicaciones interCIBER 2015: **78**

Patentes:

SOLICITADAS:

Sistema para la integración del filtrado/concentración y detección de muestras biológicas por métodos inmunológicos sobre superficies porosas. Dra. Noemí Parrega (grupo Dr. Monsó). (CSIC 75% /IGTP 17,5% /CIBER 6% / UAB 2,5%). Porta-filtros integrado en el que se realiza una filtración mecánica de la muestra para concentrar el material biológico sobre la membrana de filtrado y se realiza un cultivo para, mediante métodos basados en la afinidad de biomoléculas, realizar una detección microbiológica, manteniendo la estanqueidad durante la concentración y la detección.

PATENTES EXTENDIDAS A PCT EN 2015:

- "Method for predicting response to continuous positive air pressure treatment" Dr. Manuel Sánchez de la Torre (Grupo Dr. Barbé) (IRB Lleida 53,85%/ CIBER 38,46%/ Fundación Hospital la Fe 7,69%).
- "Micellar nanoparticles containing antitumor glycosides" . DR. Hugo Groult (Grupo Dr. Ruiz-Cabello) CNIC 67%/ CIBER 33%.
- "Methods and systems for providing oxygen to a patient". Dra. Molina y Dr. Rossell (Grupos Dr. Picado Y Dr. Monsó). IDIBELL57,5%/ UAB 37,5%/ CIBERES 5%.
- "Bimodal fluorophore-labeled liposomes and associated methods and systems". Dr. Carlos Pérez –Medina (Grupo Dr. Ruiz-Cabello) MSKCC (50%), Mount Sinai (35%), and CIBER 7.5%/ CNIC (7.5%).

Guías clínicas:

- ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014.
- A clinical classification of the acute respiratory distress syndrome for predicting outcome and guiding medical therapy.
- Nebulized Antibiotic Treatment of Respiratory Infections in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients.
- Guía de Práctica Clínica del Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
- Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum.
- Spanish consensus on the prevention and treatment of Pseudomonas aeruginosa bronchial infections in cystic fibrosis patients.
- Protocolo SEPAR de control y seguimiento de las terapias respiratorias domiciliarias. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño.
- MACVIA-ARIA sentinel Network for Allergic Rhinitis, MASK-Rhinitis. The new generation guideline implementation.
- Member of the GOLD Board of Directors.
- Normativa SEPAR sobre disfunción muscular de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

3

Programas Científicos



Asma

COORDINADORA: DRA. M^a VICTORIA DEL POZO

El Programa Corporativo de Investigación (PCI) de asma, ha puesto en marcha un estudio de cohortes de pacientes asmáticos en España (Proyecto MEGA) que permitirá investigar sobre esta enfermedad de una forma más eficaz. El asma afecta en España a 3 millones de personas y constituye un problema de salud a nivel mundial.

El proyecto MEGA engloba grupos de investigación con amplia experiencia en el asma, la alergia, la genética, la genómica, la proteómica y la inmunología. Esta colaboración aporta la existencia de una masa crítica de investigadores que están aplicando sus conocimientos para la mejor comprensión de los mecanismos moleculares implicados en el inicio y la progresión de una enfermedad inflamatoria crónica como el asma. Para ello, los investigadores del proyecto han diseñado una base de datos y se ha establecido una metodología común para la recogida de muestras biológicas. Esta base de datos del PCI de Asma, en la que participan actualmente 7 centros hospitalarios del ámbito nacional, está ya construida y se han incluido datos de más de 100 pacientes en los seis meses que lleva fun-

cionando. Se incluyen datos demográficos, clínicos, de control de la enfermedad, de uso de medicación o de antecedentes familiares, además de los resultados de las pruebas analíticas realizadas a los afectados. Está previsto que se realice un seguimiento de los pacientes al menos durante los 4 años que dure el estudio, aunque nuestra intención es que los afectados y por lo tanto la evolución de su enfermedad, se puedan seguir estudiando durante más tiempo

Gracias a la colaboración de los 7 grupos de diversos hospitales, se podrán optimizar recursos, y reducir así el tiempo que se tarda en trasladar los resultados a la práctica asistencial, lo que en última instancia permitirá la mejora de la salud de los pacientes asmáticos, y aumentar su calidad de vida y su bienestar.

Hitos	Impacto
Identificación y caracterización de marcadores fenotípicos de asma.	Mejor diagnóstico, tratamiento de pacientes y posibles tratamientos personalizados.
Liderar a nivel mundial la investigación en asma ocupacional: estudio epidemiológico, inmunológico y de prevalencia de asma ocupacional.	Estos estudios han permitido conocer el mecanismo y la prevalencia de patología ocupacional en población española lo que ha permitido un mejor diagnóstico y tratamiento de pacientes afectados.
Estudio de esputo inducido aplicado a enfermedades respiratorias.	Incorporación como prueba clínica en diversos hospitales.

Cáncer de Pulmón

COORDINADOR: DR. EDUARD MONSÓ

En el Proyecto Estratégico 2013-2015 del Programa Corporativo de Investigación (PCI) de Cáncer de Pulmón (CP) se contemplaba la creación de tres cohortes, dos de ellas con CP inicial identificado por el sistema de salud y una tercera cohorte de cribado de individuos con riesgo de CP. En 2015 se finalizó el seguimiento a tres años de la primera cohorte de CP inicial, con la que se ha creado un repositorio de 253 muestras parafinadas de cáncer de pulmón estadios I-IIp en la Plataforma Biobanco Pulmonar de CIBERES. Estas muestras han sido analizadas por un Panel de Patólogos, que ha seleccionado 233 muestras para análisis molecular. Con estas muestras se han preparado Tissue Microarrays (TMAs) y se ha hecho extracción de ácidos nucleicos, y actualmente se está realizando el análisis de marcadores biológicos de los mismos. La inclusión de pacientes en la segunda cohorte de CP inicial está activa y recoge información clínica, tejido tumoral, tejido no tumoral y sangre en fresco, en los 9 centros participantes. La tercera cohorte de cribado se inició en 2014 y ya ha incluido 200 individuos, e intervenido los pacientes con nódulo pulmonar compatible con CP.

La primera publicación conjunta del PCI de cáncer de pulmón en la que se describe la metodología del proyecto estratégico se publicó en el 2015 (Eduard Monsó, Luis M. Montuenga, Julio Sánchez de Cos, Cristina Villena y por el Grupo Colaborativo en Cáncer de Pulmón CIBERES-RTICC-SEPAR-Plataforma Biobanco Pulmonar. *Biological Marker Analysis as Part of The CIBERES-RTIC Cancer-SEPAR Strategic Project on Lung Cancer. Arch Bronconeumol.* 2015 Sep;51 (9):462-7), y se seguirá en 2016 de las que se generen a partir de los análisis de marcadores moleculares que se están realizando actualmente en pacientes de la primera cohorte, cuyo objetivo es identificar marcadores de supervivencia a los 3 años del diagnóstico. Los análisis de la segunda cohorte de cáncer inicial se iniciarán en la segunda mitad de 2016, y los de la cohorte de cribado en 2017, período en el que se estima que el número de casos intervenidos será el suficiente para obtener resultados clínicamente significativos.



Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

COORDINADOR: DR. BORJA GARCÍA-COSÍO

HITOS ALCANZADOS EN EL AÑO 2015:

1. Actividad de la enfermedad y cuidados en los pacientes frágiles. Hemos generado la cohorte DELICATO de pacientes con EPOC avanzada y realizado una auditoría clínica de 1440 casos en 40 hospitales españoles. De ellos, 530 pacientes están incluidos en la cohorte BIOMEPOC-CIBERES de biomarcadores.
2. Marcadores de actividad en la EPOC. Todo está listo para llevar a cabo las determinaciones en muestras humanas y animales, una vez que se han obtenido las muestras biológicas a partir de los diferentes estudios, cohortes de EPOC frágil (BIOMEPOC), de EPOC de reciente comienzo (Early-EPOC) y de los modelos animales realizados.

En la esfera microbiológica, hemos definido los marcadores asociados a la EPOC tras completar un análisis sistemático del microbioma respiratorio existente en dos cohortes de EPOC en situación estable y en exacerbación y hemos identificado las interferencias existentes entre la patogenia bacteriana y la respuesta terapéutica durante la infección. Hemos descrito la estructura del microbioma bacteriano y viral presentes en situación estable y de exacerbación, en presencia o no de *P. Aeruginosa* y, finalmente, hemos identificado los fenotipos del NT *Haemophilus influenzae* y sus relaciones con la patogenicidad en la EPOC.

3. Marcadores potenciales de la actividad en modelos animales de la EPOC frágil y de reciente comienzo. Hemos concluido los experimentos de caracterización de un modelo murino de la EPOC de reciente comienzo por exposición controlada al humo de tabaco y en la actualidad se están procesando los datos recogidos de morfometría, imagen, función, transcrip-tómica y proteómica. Respecto al modelo de EPOC frágil, hemos desarrollado hipertensión pulmonar grave en el modelo murino de hipoxia y SU5416. Por otra parte, hemos demostrado que los modelos de hipoxia y/o hipercapnia

agudas en ratas desarrollan lesiones y signos de regeneración de los músculos respiratorios y las extremidades y que el modelo de insuficiencia cardiaca derecha asocia estrés oxidativo muscular.

Ya hemos terminado los ensayos terapéutico con estimuladores de la guanilato ciclasa en un modelo de exposición de tabaco en cobayas, así como el tratamiento de LGF en un modelo murino de enfisema previamente establecido.

Hemos elaborado un protocolo de funcionalización de nanopartículas, de aplicación dual, PET y resonancia magnética (Patente WO2014006254 A1), de potencial aplicación en el diagnóstico y tratamiento de la EPOC.

4. Caracterización y determinantes de la actividad en la EPOC. Hemos concluido el diseño de la cohorte Early-EPOC y el reclutamiento quedó iniciado en enero 2015, con participación de neumólogos y médicos de atención primaria. Hasta la fecha se han reclutado 140 casos. Hemos cerrado un acuerdo de colaboración con el comité científico del estudio PESA para incluir nuevas variables que faciliten el estudio del inicio de la EPOC. El estudio PESA se desarrolla por el CNIC sobre una cohorte de más de 3500 empleados del Banco Santander para estudiar la evolución de los factores de riesgo cardiovascular.



Fibrosis Pulmonar

COORDINADORA: DRA. MARÍA MOLINA

En 2015 el Programa de Fibrosis Pulmonar ha concluido el proyecto corporativo de investigación "Cell plasticity and microenvironment in lung fibrosis: looking for its regulation as a potential treatment". Los hitos relacionados más destacados han sido:

17 PUBLICACIONES "PEER REVIEWED" GENERADAS, ENTRE ELLAS SE DEBEN SUBRAYAR LAS SIGUIENTES:

- V. Vicens et al. *Resp. Research*. Fibroblasts viability and phenotype changes into glycosylated stiffened three dimensional collagen matrices. 2015;16:82, en la que se establece un nuevo modelo de cultivo tridimensional pro-fibrótico in vitro que se asemeja mejor a la complejidad tisular humana en el estudio de fibrosis pulmonar.
- Milara J, et al. Roflumilast prevents the metabolic effects of bleomycin-induced fibrosis in a murin model. *PLoS One*. 2015;10:e0133453, donde se determinan los efectos preventivos de daño pulmonar que se consiguen con roflumilast.
- Bonella F, et al. European IPF Patient Charter: unmet needs and a call to action for healthcare policymakers. *Eur Respir J*. ERJ-01204-2015. In press, donde se remarcan unos mínimos a conseguir asistenciales, terapéuticos y de investigación en FPI dentro del marco europeo de Enfermedades Raras.

TRANSFERENCIA E INNOVACIÓN:

- a) Modelo de utilidad (V. Vicens et al),
- b) Patente solicitada: PCT application number PCT/EP2015/050325. CIBERES-IDIBELL+CIBERBBN-UAB.
- c) Trabajo en colaboración con la empresa biotech Advanced Medical Project (AMP, Antonio Molina) para transferencia, a través de la cual se ha conseguido financiación externa para llevar a cabo parte de los estudios incluidos en el proyecto corporativo y en las propuestas futuras (2016-2018).

POTENCIACIÓN DE LAS RELACIONES INTERCIBER: CIBERES-CIBERER-CIBERBBN. Fruto de ello se ha realizado el 2º Workshop CIBERES-CIBERER: Regulación telomérica en FPI. Hospitalet de Llobregat (Barcelona), 4 diciembre 2015.

INTERNACIONALIZACIÓN: solicitud Starting Grant desde CIBERES, ERC 2015-2016, participación en el foro internacional estratégico de raras para FPI (Bonella F, et al), junto con la Asociación de familiares y pacientes FPI (AFEFPPI).

COHORTE FPI: acortamiento telomérico y su regulación. En diciembre 2015 se ha obtenido financiación para el desarrollo de la cohorte FPI, con recogida de muestras a biobancar en la Plataforma Biobanco CIBERES. Se tratará de la primera cohorte de estas características para esta enfermedad rara respiratoria a nivel nacional y una de las pocas internacionalmente.

Hipertensión Pulmonar

COORDINADOR: DR. ALBERT BARBERÀ

Se han desarrollado modelos experimentales in vitro e in vivo de la enfermedad. Como modelos in vitro se emplean cultivos de células endoteliales de pacientes con hipertensión pulmonar, obtenidas tanto de arteria pulmonar como de sangre periférica. Asimismo, se han obtenido líneas de células endoteliales obtenidas del material extraído de las arterias pulmonares en la cirugía de endarterectomía pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). Estas líneas celulares están disponibles para estudios de respuesta a fármacos y se han empleado en estudios dirigidos a evaluar el potencial antiproliferativo de distintos fármacos.

Se han desarrollado modelos experimentales in vivo. Se dispone en la actualidad de modelos experimentales de hipertensión arterial pulmonar (HAP) (monocrotalina en rata, SU5416 e hipoxia en rata y en ratón), HPTEC (inyección de microesferas en lechones) y de hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias (exposición a tabaco e hipoxia en cobayas, bleomicina en rata). Estos modelos experimentales están siendo empleados en distintos estudios del Programa.

Se ha puesto en marcha el Biobanco Español de Hipertensión Pulmonar. Ya tiene almacenadas muestras de 250 pacientes con HAP o HPTEC. Este Biobanco ha establecido un acuerdo de colaboración con el Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP) para que que dichas muestras biológicas estén vinculadas con la información clínica disponible en dicho registro. Esta relación entre un repositorio biológico y un registro de ámbito nacional, única en el campo de la hipertensión pulmonar, confiere un gran valor a esta colección con vistas a su utilización en distintos proyectos.

También se ha establecido una colaboración con la Plataforma Biobanco Pulmonar del CIBERES para promover la recolección de explantes pulmonares de pacientes con hipertensión pulmonar a quienes se ha practicado un trasplante pulmonar. Ya se dispone de 20 casos recogidos. Esta colección también de gran valor, pone a disposición de los investigadores tejido pulmonar de pacientes con hipertensión pulmonar avanzada.

El Programa participa en el registro nacional REHAP y en el registro internacional de HPTEC, que en 2015 han dado a conocer la evolución a largo plazo de los pacientes con HPTEC y el impacto favorable en la supervivencia de la cirugía de endarterectomía pulmonar (Circulation 2016 pii:115.016522. Int J Cardiol 2016;203:938-44). Se ha participado en un estudio multicéntrico internacional dirigido a evaluar una nueva estrategia de tratamiento en la HAP, basada en el empleo de tratamiento combinado con dos fármacos desde el inicio (N Engl J Med 2015;373:834-844). La demostración de que dicha estrategia mejora los resultados clínicos a largo plazo está modificando la aproximación terapéutica en dichos pacientes.

Diversos estudios enmarcados en el Programa han recibido financiación por parte del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación; de la Acción Estratégica de Salud del ISCIII; del Programa Estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad; y de las acciones Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks, Programa H2020 de la UE.

CIBERES ha establecido un convenio de colaboración con la Fundación Contra la Hipertensión Pulmonar para el fomento de la investigación en esta enfermedad en nuestro país.



Lesión Pulmonar Aguda

COORDINADOR: DR. ANDRÉS ESTEBAN

Entre los grandes hitos este año del Programa Corporativo de Investigación (PCI) de Lesión Pulmonar Aguda (LPA), cabe destacar que:

Hemos mejorado notablemente el conocimiento de la epidemiología tanto de la ventilación mecánica en general, como de los pacientes con ARDS. Para esto dos de los Grupos del PCI continúan explotando las dos bases de datos recogidas prospectivamente, existentes actualmente al respecto en el mundo.

Desde el punto de progresión en el diagnóstico del ARDS, por una parte se ha descrito por primera vez un fenotipo asociado a la presencia de ARDS con Daño Alveolar Difuso frente a los que tienen otra alteración como la neumonía. Debido a que disponemos de una enorme base de tejidos procedentes de 700 autopsias clínicas, hemos podido contar con el gold standard de los hallazgos histológicos, y por tanto poder establecer los diferentes grupos de ARDS.

En otro sentido hemos realizado estudios funcionales utilizando luciferasa in vitro y EMSA en la caracterización de polimorfismos y su asociación con la susceptibilidad a desarrollar ARDS en tres genes candidatos: el PI3 (peptidase inhibitor 3), el S1PR3 (sphingosine 1-phosphate receptor 3) y el GADD45a (growth arrest DNA damage inducible alpha). Al mismo tiempo, hemos encontrado la presencia del microRNA 27a asociado a la presencia de ARDS con membranas hialinas. Por último, hemos estudiado la presencia de proteínas en la unión celular alveolar como marcador de aumento de la permeabilidad y por tanto de Lesión Pulmonar Aguda, así como la medición de Triptasa como marcador del desarrollo de fibrosis pulmonar inducida por la lesión pulmonar aguda inducida por la sepsis. Con este fin hemos incluido 500 pacientes con sepsis severa y ALI/ARDS admitidos en las UCIs de 20 hospitales españoles. Nos encontramos analizando esta valiosa base de datos.

Hemos desarrollado un importante modelo mediante imagen de microscopía intravital, para monitorizar la migración en los vasos y a través de ellos de monocitos previamente marcados, el modelo utilizado ha sido el de hemorragia y reperfusión en ratón para disponer de una situación de lesión pulmonar asociada a transfusión (TRALI). Al mismo tiempo, hemos trabajado en la adquisición de imágenes de pulmón utilizando el PET y TAC, particularmente para la evaluación del edema pulmonar.

Una vez desarrollado el programa de monitorización de asincronías entre el respirador y el paciente, hemos procedido a cuantificarlas y asociarlas con los desenlaces más importantes, como duración de la ventilación mecánica, fracaso de la desconexión y mortalidad.

En el área de señales celulares y dianas terapéuticas hemos analizado la activación celular de los DAMP y sus potenciales beneficios terapéuticos, así como posibilidad de esfingomielina ácida derivada de la ceramida para inducir la producción de mediadores inflamatorios y disfunción vascular pulmonar.

En el área de reparación tisular hemos podido desarrollar un modelo animal en ratón, en el cual hemos analizado la respuesta local tras la instilación intratraqueal de células madre dentro de un scaffold de pulmón descelularizado, y verificamos el efecto en condiciones de hipoxia y de hiperoxia del pulmón. De igual modo, se ha analizado la diferenciación resultante con diferentes estímulos mecánicos.

Neumonía

COORDINADOR: DR. ANTONI TORRES

PUBLICACIONES

- Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, Gabarrús A, Sellarés J, Restrepo MI, Anzueto A, Niederman MS, Agustí C. JAMA. 2015 Feb 17;313(7):677-86
- Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: an observational cohort study. Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, Hutton P, Steffens M, Nuamah R, Chiche JD, Parks T, Chapman SJ, Davenport EE, Elliott KS, Bion J, Lichtner P, Meitinger T, Wienker TF, Caulfield MJ, Mein C, Bloos F, Bobek I, Cotogni P, Sramek V, Sarapuu S, Kobilay M, Ranieri VM, Rello J, Sirgo G, Weiss YG, Russwurm S, Schneider EM, Reinhart K, Holloway PA, Knight JC, Garrard CS, Russell JA, Walley KR, Stüber F, Hill AV, Hinds CJ; ESICM/ECCRN GenOSept Investigators. Lancet Respir Med. 2015 Jan;3(1):53-60.
- Ercibengoa M, Bell M, Marimón JM, Humrighouse B, Klenk HP, Schumann P, Pérez-Trallero E. *Nocardia donostiensis* sp. nov., isolated from human respiratory specimens. Antonie Van Leeuwenhoek 2016 (aceptado para publicación).

ESTUDIOS

- Finalizado el estudio VAP Gravity-Trial con inclusión de 400 pacientes. Este estudio tiene como objetivo disminuir la incidencia de la neumonía adquirida durante la ventilación mecánica.
- Finalizado enrolamiento de pacientes en el estudio NEUMONAC con inclusión de 1900 pacientes procedentes de un estudio multicéntrico que pretende conocer la enfermedad neumocócica en España, factores de riesgo, serotipos y pronóstico.

PROYECTOS

- Co-leader de Combatting Bacterial Resistance in Europe - Molecules Against Gram Negative Infections. (COMBACTE-MAGNET). CE-IMI13_11th_2stg

- Proyecto europeo I-MOVE+, H2020. Estudio de casos y controles negativo para la evaluación de la efectividad de la vacuna antigripal frente a la hospitalización de casos de infección respiratoria aguda grave (IRAG) confirmada de gripe, en mayores de 64 años en España. Dr. Gustavo Cilla. Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Donostia, San Sebastián, Spain. CIBERES 26. Grant Agreement: 634446.

TESIS:

- Neumonía en la UCI asociada o no a la ventilación mecánica: características y factores de mortalidad hospitalaria. Doctorado: Carmen Alicia San José Arribas. Directores: Dr. Antoni Torres Martí, Dr. Miquel Ferrer, Universidad de Valladolid. Calificación: Sobresaliente, abril 2015.
- Evaluación de nuevas estrategias no farmacológicas para prevenir infecciones respiratorias nosocomiales en un modelo porcino de ventilación mecánica. Doctorado: Néstor Alejandro Luque Chipana. Directores: Dr. Antoni Torres Martí, Dr. Miquel Ferrer. Facultad de Medicina. U. Barcelona.
- Respuesta Inflamatoria sistémica en la neumonía adquirida en la comunidad. Relevancia clínica e impacto pronóstico. Doctorando: Raquel Martínez Tomás. Directores: Antoni Torres Martí y Rosario Menéndez. Facultad de Medicina de Barcelona.
- J. Riera, basada en diferentes artículos, particularmente. Ventilator-associated respiratory infection following lung transplantation. Riera J, Caralt B, López I, Augustin S, Roman A, Gavalda J, Rello J; Vall d'Hebron Lung Transplant Study Group. Eur Respir J. 2015 Mar;45(3):726-37.
- Carmen Puig (Junio, 2015; Mención internacional) "Non-typeable *Haemophilus influenzae*: colonization, infection and biofilm formation". Universitat de Barcelona. Programa de Doctorado en Biomedicina. Directoras: Carmen Ardanuy y Sara Martí.

Nuevas Dianas Terapéuticas

COORDINADORA: DRA. JUNKAL GARMENDIA

Durante 2015 hemos centrado la actividad en el análisis de los mecanismos moleculares empleados por un panel de patógenos respiratorios de gran relevancia sanitaria para manipular funciones del hospedador en beneficio propio y evadir el sistema inmune. Esta información ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas, así como diseñar y evaluar nuevos antimicrobianos. En resumen:

1. En la lucha contra bacterias multirresistentes, demostramos la eficacia bactericida, in vitro e in vivo, de la auranofina (un fármaco contra la artritis reumatoide), los dendrímeros de ésteres de aminas bicíclicas, y nuevas endolisinas quiméricas basadas en endolisinas de fagos de *Streptococcus pneumoniae* (G2 y 34).
2. Evaluamos un panel cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de pacientes sometidos a ventilación mecánica en un modelo de infección de macrófago alveolar, mostrando diferencias en la dinámica intracelular de la infección, y establecimos sistemas de detección de factores de virulencia de *S. aureus* en muestra clínica, y de evaluación de la actividad intracelular de fármacos encapsulados en nanopartículas (G17).
3. Determinamos la acción microbicida sinérgica de las proteínas SP-BN y SP-A, presentes en el fluido alveolar, frente a *Klebsiella pneumoniae* (Kpn), y demostramos que su administración terapéutica reduce la infección y potencia la respuesta inmune frente a Kpn. Determinamos el papel inmunomodulador de SP-A en la activación clásica y alternativa de macrófagos alveolares (G1).
4. Caracterizamos la red transcripcional PhoP-WhiB6 en el contexto de la expresión y secreción de ESAT-6 en *M. tuberculosis*, identificamos un nuevo RNA no codificante antisentido al gen *ideR*, y optimizamos un sistema de cuantificación de c-di-AMP en *M. tuberculosis*, que muestra una mayor producción de c-di-AMP asociada a la mutación *phoP* (G9).
5. Determinamos el efecto inmunomodulador de fosfolípidos aniónicos sobre macrófagos alveolares y neumocitos en presencia de lipopolisacárido bacteriano, virus respiratorio sincitial o *Haemophilus influenzae* (Hi) (G1, 19, 32).
6. Desarrollamos microarrays de diseño para el estudio de receptores en la superficie de bacterias vivas, empleados en la caracterización de los perfiles de glicosilación de Hi y su reconocimiento por lectinas del sistema inmune (G19 y 34).
7. Caracterizamos que una baja cantidad de grandes deleciones de los segmentos del genoma viral en los viriones del virus de la gripe, constituye un factor de patogenicidad para la población humana (G32).
8. Determinamos la estructura atómica de la proteína F del metapneumovirus humano en su conformación postfusión, mostrando un alto grado de homología con la proteína F del virus respiratorio sincitial humano. Dada la cross-reactividad entre ambas proteínas, obtuvimos proteínas quiméricas para inducir respuesta inmune frente a los dos virus (G32).
9. Aportamos la primera evidencia de adaptación de Hi in vivo, definimos para Hi un nicho intracelular en el epitelio respiratorio humano y un panel de estrategias de subversión celular utilizadas por la bacteria para acceder a este nicho; mostramos el potencial antimicrobiano de la interferencia farmacológica de dianas eucariotas, y participamos en el primer estudio que define el efecto de los glucocorticoides en el transcriptoma de Hi durante la infección pulmonar (G19).

Síndrome de Apneas del Sueño

COORDINADOR: DR. JOSEP M^a MONTSERRAT

Dos han sido los objetivos fundamentales del programa en 2015:

1. Estudio e impacto del síndrome de apneas durante el sueño (OSA) en poblaciones especiales y poco estudiadas (cardiopatía isquémica, sujetos de edad avanzada, obesidad hipoventilación y cáncer) para personalizar el manejo y tratamiento en estos grupos, los cuales representan un problema de salud pública, social e incluso económico. Todo ello se ha realizado de un modo traslacional.
2. Estudios tecnológicos con el objeto de optimizar el tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Los resultados más trascendentes y con mayor impacto son los siguientes.

1. OSA y patología cardiovascular. a) Desarrollo de una patente internacional para detectar de manera predictiva que pacientes con OSA y hipertensión resistente vana responder positivamente a la CPAP, disminuyendo su presión arterial. b) Estudio multicéntrico sobre OSA y patología coronaria aguda. Se trata de un estudio seminal con un largo recorrido en cuanto a número de pacientes y duración. c) Estudios básicos en modelos murinos que confirman el papel de la hipoxia en la lesión y remodelación vascular.
2. OSA y pacientes de edad avanzada. Se han realizado trabajos originales en modelos murinos y clínicos que demuestran que en sujetos de edad avanzada, la presencia de OSA con un índice de apneas alto, da lugar a la manifestación de síntomas y anomalías anatómo-patológicas cerebrales. Se trata de un estudio de gran relevancia debido al problema creciente de carácter demográfico en el que, en un futuro próximo, un porcentaje amplio de la población europea será senescente.

3. Cáncer y OSA. Se ha desarrollado un trabajo totalmente seminal que relaciona cáncer y OSA. Los resultados de estudios clínicos y con modelos animales confirman su interacción, generando un importante impacto en la comunidad científica internacional.
4. Obesidad, como problema trascendente en la actualidad y su relación con la OSA y la hipoventilación. Los datos clínicos y básicos permiten clarificar y personalizar la necesidad de tratamiento en esos grupos de pacientes.

Respecto a los aspectos tecnológicos las aportaciones más importantes tienen que ver con:

1. Nuevas metodologías de diagnóstico simplificado en el domicilio del paciente.
2. Creación de redes entre los diferentes niveles asistenciales para atender a los pacientes con el objetivo para abordar el tratamiento de una enfermedad compleja, crónica y frecuente, como es el OSA.
3. Desarrollo de plataformas TIC para el seguimiento de pacientes. Todas estas aportaciones se llevan a cabo con el objetivo principal de realizar acciones integrales coste-efectivas y de transferencia al sistema sanitario.

Finalmente, en el programa se han analizado mecanismos concretos para describir la relación entre la OSA y la patología asociada mediante: modelos parabióticos, análisis de gases exhalados, aspectos inmunológicos de la OSA, hiperoxia perinatal y daño postnatal, relación entre la OSA, ventilación, biomarcadores de hipoxia, y la relación en modelos animales de la hipoxia de la hipertensión pulmonar y su mejora con fármacos. Otras aportaciones han sido la creación de una spinoff, colaboraciones con empresas, y varios protocolos y guías clínicas nacionales.

Tuberculosis

COORDINADOR: DR. VICENÇ AUSINA

En el contexto del estudio de la inmunidad en tuberculosis (TB) y del desarrollo de nuevas vacunas antiTB nos hemos incorporado a 2 Consorcios financiados por la UE (H2020) en colaboración con 40 universidades y centros de investigación. Esta actividad supone la consolidación de una línea de investigación traslacional que permite demostrar en humanos los hallazgos obtenidos en ciencia básica y que cuenta con un gran componente de internacionalización (participación en el Consorcio Internacional Africa-Europe Host-Directed Therapies) y de innovación (Contrato con Manremyc SL; Archivel Technologies SL.; Fundació IrsiCaixa; Fundació Idibell-Bellvitge)

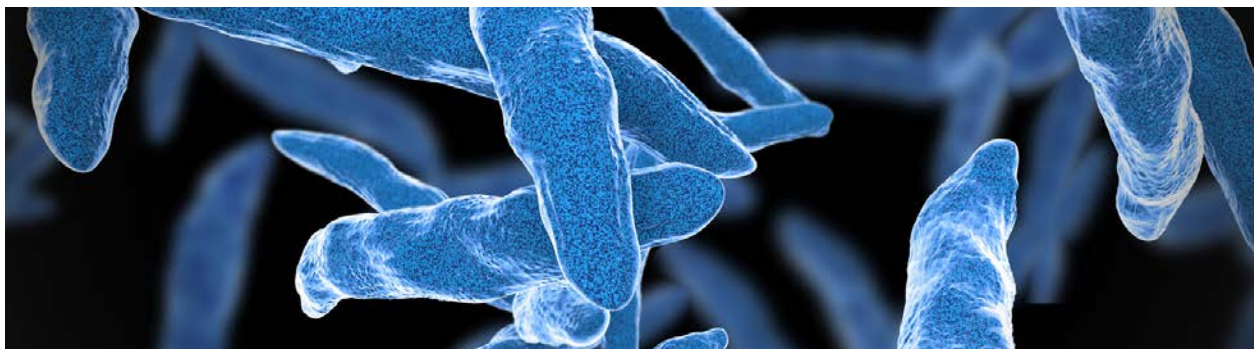
Se han publicado los resultados de seguridad e inmunogenicidad obtenidos en el primer ensayo clínico en adultos sanos en Lausana (Suiza). La solidez de estos datos apoyan avanzar en el desarrollo clínico de la aplicación de MTBVAC en países endémicos de tuberculosis con alta incidencia de la enfermedad. En este sentido, se ha aprobado la Fase 1b del ensayo de seguridad e inmunogenicidad de MTBVAC en recién nacidos en África del Sur.

Se ha avanzado en la caracterización del impacto de las bombas de eflujo en la resistencia intrínseca a nuevos candidatos a fármacos antiTB en desarrollo identificados por nuestros colaboradores europeos tras screenings fenotípicos. Se ha iniciado el estudio del metabolismo de ácidos nucleicos y del control del estrés oxidativo como nuevas dianas para agentes antituberculosos. Se han identificado algunas combinaciones de fármacos que mantienen su actividad frente a *M. tuberculosis* (MTB) al ser encapsuladas en nanopartículas de distinta naturaleza.

Se ha realizado el análisis de las cepas de MTB con mayor prevalencia y/o transmisión activa en Aragón, caracterizando la aparición de cambios genómicos debidos a procesos evolutivos. Se han desarrollado nuevas estrategias de vigilancia de la transmisión de cepas de riesgo de MTB basadas en PCRs alelo específicas dirigidas a SNPs específicos de cepa. Se han aplicado aproximaciones de secuenciación de genoma completo para analizar la complejidad clonal que puede adquirir la infección por MTB tanto intrapaciente como a lo largo de cadenas de transmisión.

Hemos iniciado el desarrollo de nuevos métodos basados en nanopartículas para la detección de MTB en muestras clínicas. Se ha identificado un patrón metabólico en orina que diferencia a pacientes con tuberculosis de los individuos sanos o con otras infecciones respiratorias. Se han estudiado las características de la tuberculosis en edad pediátrica ocasionada tanto por MTB como por otras micobacterias no tuberculosas, identificando glicopeptidolípidos que permiten diferenciar entre ambas. Finalmente, hemos identificado nuevos antígenos de latencia de MTB que permiten caracterizar la respuesta inmune específica de individuos infectados y enfermos.

Se han desarrollado, optimizado y evaluado nuevas plataformas moleculares para la detección de resistencias a fármacos anti-tuberculosos. Se ha puesto en marcha la detección de resistencias e identificación de linajes con fines filogenéticos, mediante las tecnologías de secuenciación masiva.



4

Programas Transversales



Programa de Formación

COORDINADORA: DRA. ANA OBESO

Los objetivos principales del programa de docencia continuaron siendo:

- Promover la adquisición de conocimiento integrado clínico-básico entre los investigadores del CIBERES, para de facilitar una aproximación traslacional a los objetivos científicos.
- Fomentar el interés por la investigación en enfermedades respiratorias entre los jóvenes en periodo de formación dentro del ámbito de la Biomedicina, para que puedan integrarse en los equipos de investigación CIBERES, atrayendo a aquellos con mayor talento.
- Facilitar la interacción y la movilidad de personal entre los grupos CIBERES con el fin de mejorar sus habilidades técnicas y capacidad científica.

Durante 2015 la actividad se centró en dos programas:

Programa de formación de personal investigador

BECAS DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN

Este programa ha tenido notable éxito en el CIBERES, tanto por el interés de la convocatoria como por los resultados obtenidos. Las becas pretenden servir de ayuda a investigadores jóvenes para que inicien su formación incorporándose durante 1 año a un proyecto de investigación financiado por organismos oficiales, dentro de uno de los grupos de investigación que forman parte del CIBERES.

Se pretende que durante este año los beneficiarios puedan acceder a un programa oficial de formación de personal investigador (FPI), quedando vinculados al grupo del CIBERES. Las becas están cofinanciadas en un 66% por el programa de formación y docencia del CIBERES y en un 33% por el propio grupo receptor.

Como en años anteriores, de acuerdo con las disponibilidades presupuestarias, en el 2015 se desarrollaron 5 contratos de becas adjudicados a finales del 2014.

Programa de perfeccionamiento y movilidad

En 2015 se mantuvieron 3 líneas de actuación:

- Co-financiación de tasas de matrícula (en general, cursos de 3er ciclo universitario). Módulos de hasta 500 euros/módulo.
- Bolsas de viaje para la asistencia a cursos o actividades formativas fuera del lugar de residencia. Módulos de hasta 500 euros/módulo.
- Co-financiación de estancias en otra ciudad para el aprendizaje de técnicas. Módulos de hasta 1200 euros.

En 2015 se financiaron 10 solicitudes en esta línea de actuación.

Programa de fomento del interés en la investigación respiratoria

JORNADAS DE FORMACIÓN DE PERSONAL INVESTIGADOR

En 2015 las 8ª Jornadas de Formación se llevaron a cabo en Valladolid, los días 15 y 16 de octubre en el Palacio de Congresos Conde Ansúrez.

Las Jornadas de Formación del CIBERES tuvieron como objetivo dar a conocer las líneas de investigación, la actividad investigadora y los recursos disponibles de los distintos grupos del CIBERES, así como fomentar la interrelación entre sus investigadores más jóvenes, tratando de establecer vínculos e interacciones entre investigadores clínicos y básicos. Como novedad en esta edición de 2015 se introdujeron nuevas ideas acerca de la preparación de propuestas para proyectos europeos desde un punto de vista interdisciplinar y colaborativo con CIBERBBN y CIBERER.

Participaron 42 investigadores junior CIBERES y además se contó con una importante presencia de investigadores seniors.

Se concedieron 3 premios a las mejores comunicaciones orales y un premio especial "Dr. Constanancio González" a la comunicación oral más votada.

Programa de Internacionalización

COORDINADORA: DRA. CRISTINA RODRÍGUEZ

El pasado 11 de mayo de 2015 nace el programa de apoyo a la internacionalización de CIBER. Este surge como una iniciativa conjunta de las áreas de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Enfermedades Raras (CIBERER) y Enfermedades Respiratorias (CIBERES), del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), con el fin de reforzar y coordinar los esfuerzos destinados a promover la participación de sus investigadores en los programas europeos y de crear una estructura común para impulsar la internacionalización y liderazgo de la investigación y la innovación en estas tres áreas temáticas.

Durante estos 6 primeros meses de andadura la plataforma ha centrado sus actividades en establecer una relación de confianza con los grupos de investigación empezando por la realización de entrevistas bilaterales con los grupos y los responsables de área para conocer de primera mano la investigación realizada y el potencial para la internacionalización de los grupos CIBER. La plataforma también ha realizado perfiles de capacidades específicas de área para disponer de un documento sencillo y completo que sirva como carta de presentación actividades de investigación realizadas en CIBER con el fin de utilizarlo en los distintos eventos de búsqueda de socios. En esta misma línea se ha completado el registro de CIBER en las distintas herramientas para la búsqueda de socios que existen (Cordis, IMI...).

En el campo de mejora de la visibilidad de CIBER a nivel internacional, CIBER ha realizado una intensa labor mediante la asistencia a más de 16 eventos (incluyendo jornadas, infodays y eventos de búsqueda de socios). Uno de los mayores logros dentro de este campo lo constituye la invitación a CIBER por parte del CDTI a formar parte de Curso de especialización de gestores CDTI-SOST (CDTI, Bruselas, BE), un curso destinado a reforzar la presencia internacional de las entidades invitadas mejorando sustancialmente su red de contactos a nivel internacional y el conocimiento sobre los programas H2020. La plataforma, también ha puesto un especial énfasis en el establecimiento de una relación fluida con los distintos representantes nacionales, puntos nacionales de contacto mediante

reuniones específicas, sirviendo como punto de contacto a nivel institucional.

Adicionalmente la plataforma ha realizado charlas de concienciación de la relevancia de la internacionalización con motivo de las jornadas de área. El éxito de estas jornadas se ve reflejado en un aumento considerable del número de consultas de los investigadores (20 consultas específicas, 6 peticiones de soporte a la presentación y, 6 peticiones para la búsqueda de socios, y 6 peticiones de valoración de propuestas de investigación) que ya ven a la plataforma como una herramienta eficaz de ayuda y un lugar de referencia para la resolución de dudas relacionadas con programas internacionales.

En el campo de soporte a la presentación de propuestas, la plataforma ha elaborado material específico de soporte a la escritura y gestión de propuestas. Así durante este año se ha elaborado una guía práctica de escritura "Cómo Escribir una Propuesta Europea" y una guía práctica de gestión "y la "Guía rápida de terceras partes" con el fin de poner a disposición de los investigadores de material de consulta comprensible y fiable. Adicionalmente, y dentro del material de soporte la plataforma ha elaborado modelos y plantillas específicas para la gestión y solitud de propuestas H2020, como la calculadora de presupuestos, los modelos de hojas de horas, cartas modelo de aceptación de participación en propuestas, cartas de apoyo, perfil CIBER para propuestas Europeas como socio y como tercera parte y diversos formularios para la recolección de todos los datos necesarios para la presentación de una propuesta. Este material pretende facilitar a todos nuestros investigadores el proceso de presentación de las propuestas. Gracias a ello, durante estos 6 meses del año 2015 CIBER ha presentado 4 nuevas propuestas (3 de ellas coordinadas) mientras que se han recibido expresiones de interés para la presentación de 10 nuevas propuestas. Dentro de este campo también cabe destacar que CIBER ha recibido 5 nuevos contactos por parte de grupos de investigación o empresas con el fin de establecer acuerdos para la presentación conjunta de propuestas en el entorno H2020, en la actualidad 2 de esos contactos se han materializado en la presentación real de 2 propuestas H2020.

5

Plataformas



Plataforma Biobanco pulmonar

COORDINADOR: DR. GERMÁN PECES-BARBA · RESPONSABLE: DRA. CRISTINA VILLENA

Hitos más relevantes durante 2015

Renovada la certificación del Sistema de Gestión de Calidad de la PBP bajo norma ISO 9001:2008 por el período 2015-2018. Incorporación del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HVH), habiendo superado la primera auditoría interna.

Inicio de la recogida de muestras de explantes pulmonares en el HVH. Durante 2015 se han recogido 27 nuevos explantes (19 en Hospital Universitario Doce de Octubre y 8 en HVH).

Además, recogidas muestras procedentes de 126 nuevos casos de cirugía convencional y 9 nuevos pulmones sanos procedentes de donaciones de órganos.

Suministradas muestras procedentes de 621 pacientes a proyectos de investigación internos CIBER y externos (incluida una empresa Biotech en colaboración con el PCI de Fibrosis Pulmonar).

Colaboración con el PCI de Cáncer de Pulmón para la ejecución del proyecto estratégico sobre una cohorte retrospectiva de pacientes, y la puesta en marcha de la recogida prospectiva. Resultado del trabajo se ha publicado:

- Monsó E, Montuenga LM, Sánchez de Cos J, Villena C; por el Grupo Colaborativo en Cáncer de Pulmón CIBERES-RTICC-SEPAR-Plataforma Biobanco Pulmonar. *Biological Marker Analysis as Part of the CIBERES-RTIC Cancer-SEPAR Strategic Project on Lung Cancer*. Arch Bronconeumol. 2015 Sep;51(9):462-467.

Colaboración en los objetivos comprometidos con Plataforma Red Nacional de Biobancos de la AES 2013 (PRNB), participando en sus 5 programas de trabajo.

- Miembro del Comité de Dirección PRNB
- Co-coordinación Línea I+D+i en Tejidos Humanos (Programa 3: Investigación, Desarrollo e innovación). Este grupo ya ha presentado los siguientes trabajos:

- Villena C, Artiga MJ, Bermudo R, Buesa A, Caballero R, Del Agua C, Escámez T, Fraga M, Gelpí E, Marquina I, Novoa I, Piñero E, Pérez L, Rejón JD, Ruiz M, Segura A, Ventura C, Vieiro P, Zazo S, Peiró-Chova L y Rábano A. Últimos avances en la evaluación de la calidad de los tejidos archivados en los biobancos. Congreso Nacional de Biobancos, 2015, Lleida. Comunicación. Premio a la mejor comunicación en "I+D+i en biobancos".
- Rábano A, Artiga MJ, Bermudo R, Buesa A, Caballero R, Del Agua C, Escámez T, Fraga M, Gelpí E, Marquina I, Novoa I, Piñero E, Pérez L, Rejón JD, Ruiz M, Segura A, Ventura C, Vieiro P, Zazo S, Peiró-Chova L y Villena C. Aplicación del estado del arte en calidad de muestras de tejido a la actividad de los biobancos. Congreso Nacional de Biobancos, 2015, Lleida. Comunicación.

- Coordinación grupo de trabajo Enfermedades Respiratorias (Programa 1: Colecciones Estratégicas).
- Co-Coordinación línea LEGAL y participación en la línea ETICA (Programa 4: ELSI).
- Participación en otras líneas:
 - Sistema de Gestión de Calidad (Programa 2: Gestión servicios).
 - Armonización de Base de Datos (Programa 3).
- Miembro del Comité organizador y Comité Científico del Congreso Nacional Biobancos 2015, Lérida (programa 5).

La PBP ha obtenido una calificación destacada por su contribución al desarrollo de objetivos de los programas 1, 3, 4 y 5, y óptima en el programa 2.

Puesta en marcha del Proyecto Investigación Integrada en Tromboembolismo Pulmonar SEPAR (OSIRIS).

Participación en:

Participación en consorcios internacionales

International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER)

European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation & Biobanking (ESBB)

Global Biobank Directory (Specimen Central)

Incluidos en el catálogo Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure

Cooperantes con Trans-Hit Biomarkers

Participación en actividades formativas

Nombre de la actividad	Entidad organizadora
Master de Derecho Sanitario (60 CE)	UNIVERSIDAD DE LAS ISLAS BALEARES (UIB)
Master Universitario en Biobancos y Uso de Muestras Biológicas Humanas en Investigación (60 CE)	UNIVERSITAT CATÒLICA DE VALÈNCIA
Master Medicina Traslacional (60 CE)	UNIVERSITAT DE BARCELONA Y HOSPITAL CLÍNIC (IDIBAPS)
Curso de "Buenas Prácticas Clínicas"	ESCUELA BALEAR DE ADMINISTRACIÓN PÚBLICA (EBAP) - HOSPITAL SON LLÀTZER
Jornadas de Formación CIBERES	CIBERES
Congreso Nacional de Biobancos	IRB-LLEIDA Y PLATAFORMA RED NACIONAL DE BIOBANCOS (CNIO)

Plataforma de Desarrollo y Transferencia Tecnológica (PDTT)

COORDINADOR: DR. LLUIS BLANCH · RESPONSABLE: DRA. CRISTINA BROCEÑO

La PDTT trabaja para el fomento de la innovación en el entorno CIBERES facilitando la operatividad, rapidez y eficacia de proyectos innovadores.

Coordinamos a todos los agentes necesarios en los proyectos de innovación biomédica. La PDTT constituye una ventanilla única entre éstos y los investigadores CIBERES.

Principales hitos conseguidos en 2015

PROMOCIÓN INNOVACIÓN DENTRO DE CIBERES

- Consultoría para más de 70 casos de proyectos de transferencia para investigadores CIBERES. Protección de inventos, acuerdos, colaboraciones ...

- Coordinación en la gestión de proyectos de innovación CIBERES con oficina central CIBER (departamentos de transferencia, legal, proyectos, personal...).
- Formación y promoción de la innovación en CIBERES. Reuniones individuales con investigadores y mesa redonda "Presente y futuro de la innovación y transferencia en CIBER(ES)" en Jornadas Científicas CIBERES.
- Redacción y gestión de firmas. Más de 26 documentos relacionados con transferencia (colaboración, MTA, confidencialidad, inventores, cesión, cotitularidad...)
- Evaluación de ideas CIBERES, gestión de 11 patentes activas, 1 nueva solicitud prioritaria, 5 extensiones PCT y abandono de 3 patentes.

- Participación activa en la constitución y gestión de la Plataforma de ayuda a la internacionalización (PAI) CIBER(ER-BBN-ES) para la promoción de internacionalización de proyectos innovadores CIBERES.

PROMOCIÓN INNOVACIÓN CIBERES FUERA DE CIBERES

- Elaboración de lista de “capacidades y servicios CIBERES”. A partir de reuniones con la mayoría de los grupos.
- Canalización de intereses de empresas, centros de investigación o de otras áreas CIBER a los investigadores CIBERES y viceversa.
- Redacción y difusión de oferta tecnológica CIBERES en web CIBER/ES, Europe Enterprise Network (EEN), eventos (II Foro de emprendedores en diagnóstico in vitro (PEITS-FENIN), MEDICA2016...), envío directo a empresas (más de 10 por proyecto) y colaboradores (CEDARS-SINAI, FENIN, ITEMAS...).
- Mejora de la red de innovación CIBER/ES. Presentación de CIBER/ES a redes implicadas en la innovación sanitaria. Plataformas Tecnológicas de Investigación Biomédica, ITEMAS, IMI2, CDTI...
- Contribución a la correcta comunicación externa e interna de proyectos de Innovación CIBERES. Contacto CIBERES para el Departamento de comunicación CIBER, gestión de textos web CIBER/ES, e intranet CIBER/ES.

ESTABLECIMIENTO DE SISTEMÁTICA DE PROCEDIMIENTOS EN INNOVACIÓN Y TRANSFERENCIA EN CIBER/ES.

- Redacción de acuerdos modelo para CIBER en coordinación con los Departamentos de transferencia y legal de CIBER (MTAs, confidencialidad, licencia, cotitularidad, colaboración...).
- Junto a uno de los grupos de trabajo de ITEMAS, elaboración del apartado de “Valorización de la tecnología” en las Buenas Prácticas en Innovación ITEMAS.
- Mejora de la transparencia y acceso a documentación necesaria para procesos de innovación. Creación y actualización constante de la carpeta de transferencia tecnológica en intranet CIBER/ES (actas comité de innovación CIBERES, procedimientos, documentos modelo...).
- Facilitar coordinación en la estrategia de innovación para todas las áreas CIBER. Reunión del comité de innovación CIBERES con coordinadora transferencia CIBER para armonizar diferentes aspectos en la estrategia de promoción y gestión de la innovación. Cesión de todo el material generado hasta el momento desde la PDTT.

6

Grupos Científicos



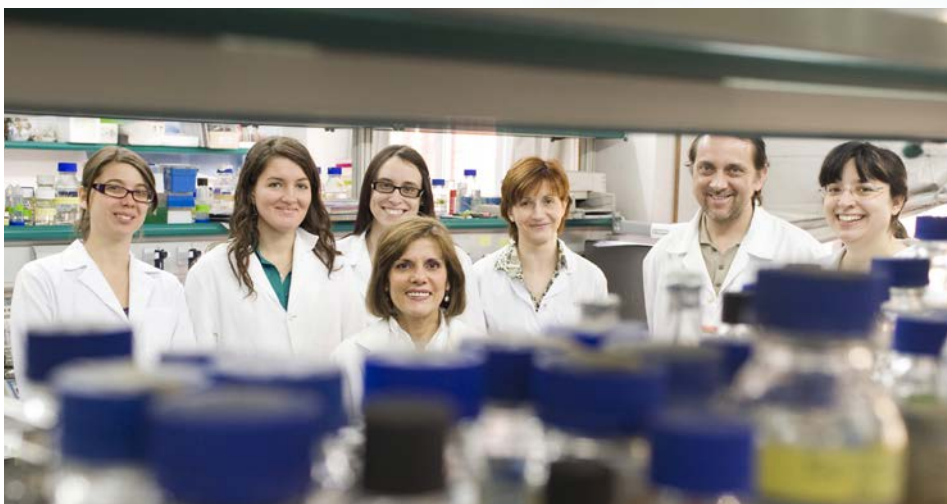
Grupo 1

Programa: Nuevas Dianas Terapéuticas / Lesión Pulmonar Aguda

Investigadora Principal: Casals Carro, Cristina



Integrantes



CONTRATADOS: Cañadas Benito, Olga | García-Fojeda García-Valdecasas, María Belén.

ADSCRITOS: Coya Raboso, Juan Manuel | Egido Martín, Virginia | Monsalve Hernando, Carmen | Muñoz Minutti, Carlos Arturo | Sáenz Martínez, Alejandra.

Principales líneas de investigación

El epitelio respiratorio ha evolucionado hacia la producción de una complicada red de membranas extracelulares, llamadas surfactante pulmonar, que son esenciales para la respiración y por tanto para la supervivencia. El objetivo del grupo de investigación es entender cómo los componentes lipídico y proteico del surfactante pulmonar ejercen su acción en la respuesta inmune innata en el alveolo, así como en proteger al pulmón del colapso alveolar durante los sucesivos ciclos de inspiración-espирación.

Las líneas de investigación establecidas son las siguientes:

1. Estudiar los mecanismos moleculares por los cuales los componentes del surfactante limitan una respuesta inflamatoria excesiva, utilizando modelos de cultivo celular de inflamación e infección (PCI Nuevas Dianas Terapéuticas -Interacción Huesped Patógeno).
2. Determinar las potenciales interacciones moleculares entre la proteína del surfactante A (SP-A) y péptidos antimicrobianos presentes en el fluido alveolar (SP-BN, LL-37 y beta-defensinas) que pueden facilitar (o bloquear) actividades antimicrobianas (PCI Nuevas Dianas Terapéuticas -Interacción Huesped Patógeno).
3. Evaluar los mecanismos de resistencia de las membranas del surfactante frente a inactivación por factores que incrementan en el fluido alveolar durante la infección o inflamación (PCI- Nuevas Dianas Terapéuticas).
4. Estudiar las interacciones moleculares entre la proteína alveolar SP-A y nanopartículas vehiculadoras de fármacos (PCI- Nuevas Dianas Terapéuticas).
5. Estudiar los mecanismos de respuesta del pulmón frente al daño y el papel del surfactante pulmonar

en la lesión pulmonar aguda inducida por ventilación mecánica (PCI- Daño Pulmonar Agudo).

6. Evaluar del potencial terapéutico de surfactantes naturales o sintéticos y fármacos antiinflamatorios vehiculizados por el surfactante pulmonar en

en la lesión pulmonar aguda inducida por ventilación mecánica (PCI- Daño Pulmonar Agudo).

Estos estudios tienen relevancia directa en el desarrollo de nuevas terapias para enfermedades inflamatorias e infecciosas del pulmón.

Publicaciones científicas más relevantes

COYA J.M., AKINBI H.T., SAENZ A., YANG L., WEAVER T.E., CASALS C. Natural anti-infective pulmonary proteins: In vivo cooperative action of surfactant protein SP-A and the lung antimicrobial peptide SP-BN. *Journal of Immunology*. 2015;195(4):1628-1636.

SAENZ A., PRESTO J., LARA P., AKINYI-OLOO L., GARCÍA-FOJEDA B., NILSSON I. ET AL. Folding and intramembraneous BRICHOS binding of the prosurfactant protein C transmembrane segment. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(28):17628-17641.

A destacar

PROYECTO DEL PLAN NACIONAL CONCEDIDO: Ministerio de Economía y Competitividad (Área Biomedicina: SAF2012-32728). Título: El surfactante pulmonar como agente protector y modulador de la inflamación e infección en el pulmón. IP: C. Casals

RESULTADOS RELEVANTES:

Línea 1: (i) el efecto inmunomodulador de fosfolípidos aniónicos sobre macrófagos alveolares y neumocitos en presencia de: LPS, virus respiratorio sincitial o H. influenzae; y (ii) SP-A potencia la proliferación y activación alternativa de macrófagos inducida por IL-4, resaltando la importancia de SP-A en enfermedades que cursan con elevados niveles de IL-4 como asma o fibrosis pulmonar.

Línea 2: (i) una acción microbicida sinérgica de las proteínas SP-BN y SP-A, presentes en el fluido alveolar, frente a *K. pneumoniae*; y (ii) que la administración terapéutica de ambas proteínas reduce la infección y potencia la respuesta inmune en un modelo murino de infección por *K. pneumoniae*.

Línea 3: el beta-glucano presente en la pared de los hongos inhibe la actividad biofísica del surfactante pulmonar. SP-A previene dicha inactivación al unirse al beta-glucano.

Línea 4: la interacción de SP-A con distintas nanopartículas, que pueden ser utilizadas para diagnóstico por imagen o vehiculización de fármacos, altera su biodistribución, favoreciendo en algunos casos su retención en el pulmón.

TESIS DEFENDIDAS: 25/02/2015. Juan Manuel Coya Raboso. Actividad sinérgica entre la proteína A del surfactante pulmonar (SP-A) y péptidos antimicrobianos en la defensa del pulmón frente a infecciones. Universidad Complutense de Madrid: Programa de Doctorado en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina (Mención hacia la excelencia). Calificación: Sobresaliente "cum laude". Directores: Cristina Casals y Alejandra Sáenz.

COLABORACIONES INTERNACIONALES RELEVANTES: 1) Prof. Dr. Timothy Weaver, Cincinnati's Children Hospital (Ohio, E.E.U.U.); 2) Prof. Dr. Jan Johansson, Karolinska Institute, Stockholm Sweden; 3) Prof. Dr. Claus-Michael Lehr, Saarland University (Saarbrücken, Germany); 4) Prof. Dr. Judith E. Allen, University of Edinburgh (U.K.).

Grupo 2

Programa: Neumonía / Nuevas Dianas Terapéuticas

Investigador Principal: García López, Ernesto



Integrantes



CONTRATADOS: Ruiz García, Susana.

ADSCRITOS: Díez Martínez, Roberto | Doménech Lucas, Mirian | García González, Pedro | Moscoso Naya, Miriam | Ramos Sevillano, Elisa | Yuste Lobo, José Enrique

Principales líneas de investigación

La enfermedad neumocócica invasiva viene precedida por el establecimiento del llamado “estado de portador”, esto es, la colonización de la nasofaringe por el microorganismo *Streptococcus pneumoniae*. La colonización neumocócica tiene lugar a través de una relación huésped-parásito cuyos detalles son, en su mayoría, desconocidos, así como mediante interacciones con otros microorganismos que ocupan el mismo hábitat tales como neumococos no tipificables, otros estreptococos del grupo mitis y patógenos como *Haemophilus influenzae*. La mayoría de las interacciones implican, por un lado, a los receptores celulares y proteínas de la superficie bacteriana y, por otro, a los mecanismos de defensa del huésped. Las hidrolasas de la pared celular (cell wall hydrolases o CWHs) son proteínas de la superficie de neumococo que están directamente implicadas en virulencia. Como ejemplos, LytB y LytC son esenciales para la colonización nasofaríngea y cooperan en la evasión del sistema inmunitario del huésped

mientras que LytA participa en la liberación de otros factores de virulencia (como la neumolisina o la neuraminidasa) y de fragmentos del peptidoglicano que poseen un marcado poder pro-inflamatorio. Además, todas estas CWHs están implicadas en la formación de biofilmes de *S. pneumoniae*. Por otra parte, es sabido que el impacto del hábito de fumar facilita la colonización bacteriana de los pulmones y contribuye notablemente a las exacerbaciones agudas que tienen lugar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Finalmente, uno de los principales objetivos de nuestro grupo de investigación consiste en el desarrollo de medidas tanto profilácticas como terapéuticas para luchar contra el proceso de colonización. Este objetivo se desarrollará utilizando CWHs (enzibióticos) como Cpl-7 (una enzima fágica de potencial interés) así como nuevas moléculas, como las cerageninas y análogos de colina, que serán ensayadas in vitro (utilizando cultivos planctónicos y biofilmes) y en modelos animales.

Publicaciones científicas más relevantes

DOMENECH M., RUIZ S., MOSCOSO M., GARCÍA E.. In vitro biofilm development of *Streptococcus pneumoniae* and formation of choline-binding protein-DNA complexes. *Environmental Microbiology Reports*. 2015;7(5):715-727.

DE GRACIA RETAMOSA M., DIEZ-MARTÍNEZ R., MAESTRO B., GARCÍA-FERNÁNDEZ E., DE WAAL B., MEIJER E.W. ET AL. Aromatic Esters of Bicyclic Amines as Antimicrobials against *Streptococcus pneumoniae*. *Angewandte Chemie - International Edition*. 2015;54(46):13673-13677.

RICO-LASTRES P., DIEZ-MARTÍNEZ R., IGLESIAS-BEXIGA M., BUSTAMANTE N., ALDRIDGE C., HESEK D. ET AL. Substrate recognition and catalysis by LytB, a pneumococcal peptido-

glycan hydrolase involved in virulence. *Scientific Reports*. 2015;5:-.

RAMOS-SEVILLANO E., URZAINQUI A., CAMPUZANO S., MOSCOSO M., GONZÁLEZ-CAMACHO F., DOMENECH M. ET AL. Pleiotropic effects of cell wall amidase LytA on *Streptococcus pneumoniae* sensitivity to the host immune response. *Infection and Immunity*. 2015;83(2):591-603.

AGUINAGALDE L, DÍEZ-MARTÍNEZ R, YUSTE J, ROYO I, GIL C, LASA Í ET AL. Auranofin efficacy against MDR *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(9):2608-17.

A destacar

1) A finales de 2015, la patente con número de solicitud 13/516,617 titulada "Detection of streptococcus pneumoniae through magneto-amperometric biosensors employing specific primers and probes for the lytA gene" ha sido aprobada por la Oficina de Patentes y Marcas de EE. UU.

2) *Streptococcus pneumoniae* se encuentra generalmente como colonizador asintomático del tracto respiratorio superior humano. Además, esta bacteria posee un alto potencial de virulencia y es uno de los

agentes etiológicos más comunes de la neumonía adquirida en la comunidad y ciertas enfermedades invasoras como la meningitis. El Dr. Pedro García es uno de los especialistas invitados a colaborar en el libro "Streptococcus pneumoniae: Mecanismos moleculares de las interacciones huésped-patógeno" (2015; Academic Press, ISBN: 978-0-12-410530-0) que proporciona una visión general de nuestros conocimientos actuales sobre la patogénesis de la enfermedad neumocócica.

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Centro de Investigaciones Biológicas · Ramiro de Maeztu, 9. 28040 Madrid · Teléfono: 91 837 31 12
E.mail: e.garcia@cib.csic.es · Website: <http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=7>

Grupo 4

Programa: Apneas del Sueño / Cáncer de Pulmón / EPOC

Investigador Principal: González Mangado, Nicolás



Integrantes



CONTRATADOS: Fernández Arias, José | Pérez Rial, Sandra.

ADSCRITOS: Fernández Ormaechea, Itziar | Peces Barba Romero, Germán | Rodríguez Nieto, María Jesús | Seijo Maceiras, Luis Miguel | Suárez Sipmann, Fernando | Villar Álvarez, Felipe.

Principales líneas de investigación

- PCI DE APNEA DEL SUEÑO: SAHS como factor de riesgo para morbilidad cardiovascular, SAHS como factor de riesgo de cáncer y SAHS en la mujer.
- PCI DE CÁNCER: Programa de detección precoz en sujetos de alto riesgo por enfisema o alteración de la función pulmonar. Riesgo de cada individuo según su exposición tabáquica, antecedentes personales y familiares. Influencia de enfermedades asociadas, y en especial la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y el enfisema pulmonar, en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y su pronóstico y Factores genéticos y biomoleculares que determinan el perfil de riesgo de cada individuo.
- PCI DE EPOC: Susceptibilidad al desarrollo del daño pulmonar y la evolución del mismo hasta llegar a presentar la enfermedad bien establecida en modelos animales. Identificación de los biomarcadores claves en el desarrollo y la progresión de la enfermedad y su traslación a la clínica, Cohortes de pacientes de EPOC de reciente comienzo y de EPOC grave en fase avanzada y nuevas dianas terapéuticas basadas en la utilización de factores de crecimiento en los modelos experimentales de la enfermedad y en la implantación endoscópica de espirales y válvulas para el tratamiento del enfisema.

Publicaciones científicas más relevantes

Masa J.F., Corral J., Alonso M.L., Ordax E., Troncoso M.F., González M. et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome: Pickwick study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(1):86-95.

MASA J.F., DURAN-CANTOLLA J., CAPOTE F., CABELLO M., ABAD J., GARCÍA-RIO F. ET AL. Efficacy of home single-channel nasal pressure for recommending continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea. *Sleep*. 2015;38(1):13-21.

SÁNCHEZ-SALCEDO P., WILSON D.O., DE-TORRES J.P., WEISSFELD J.L., BERTO J., CAMPO A. ET AL. Improving selection criteria for lung cancer screening: The potential role of

emphysema. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(8):924-931.

CASANOVA C, MARIN JM, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ C, DE LUCAS-RAMOS P, MIR-VILADRICH I, COSIO B ET AL. Differential effect of mMRC dyspnea, CAT and CCQ for symptom evaluation within the new GOLD staging and mortality in COPD. *Chest*. 2015.

FERRANDO C., SUAREZ-SIPMANN F., GUTIERREZ A., TUSMAN G., CARBONELL J., GARCÍA M. ET AL. Adjusting tidal volume to stress index in an open lung condition optimizes ventilation and prevents overdistension in an experimental model of lung injury and reduced chest wall compliance. *Critical Care*. 2015;19(1).

A destacar

El área de Sueño, ha estado trabajando en proyectos multicéntricos en líneas de gran interés, dentro del programa del CIBERES (ADVENT-HF Trial, Asociación entre los trastornos respiratorios del sueño y tasa de crecimiento del melanoma cutáneo, Efecto del tratamiento con CPAP en mujeres con Apnea Obstructiva del sueño, et.). Ha participado en actividades docentes, dirigiendo y organizando el Proyecto Morfeo de SEPAR. Así mismo ha colaborado en la guía de terapias respiratorias en el protocolo SEPAR de control y seguimiento de las terapias respiratorias domiciliarias (en el Síndrome de apnea-hipopnea del sueño y en el de Ventilación mecánica a domicilio).

El área de EPOC del grupo participa en el reclutamiento de casos (46-BIOMEPOC, 90-DELICATO, 31-EarlyEPOC). En el Laboratorio experimental, hemos concluido los resultados de la respuesta terapéutica a la administración de LGF en el enfisema experimental inducido y completado los grupos de exposición animal contemplados en el proyecto PI13/01909. Estamos en la fase de análisis de los

datos de PET-TAC, ecocardiografía, función pulmonar y muestras de sangre y tejido. La transcriptómica está concluida y ahora se encuentra en fase de análisis proteómico dirigido, pendiente de validar en muestras de biobanco pulmonar y de la cohorte BIOMEPOC.

El área de cáncer continúa con su participación en las cohortes retrospectiva y prospectiva de cáncer de pulmón vinculadas a la IASLC, y mantiene una progresión ascendente en el reclutamiento de la cohorte de cribado de cáncer de pulmón con 300 pacientes reclutados y 3 cánceres diagnosticados. Además se ha ampliado nuestra participación en colaboración con el área de sueño al incluir el estudio de los trastornos respiratorios del sueño tanto en nuestra cohorte de cribado como en pacientes con cáncer de pulmón con resultados prometedores. También hemos participado en la nueva guía SEPAR como autores del apartado dedicado al cribado de cáncer.

Institución: Fundación Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jiménez Díaz

Contacto: Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid · Teléfono: 91 550 49 12 · E.mail: ngonzalez@fjd.es

Website: <http://www.fjd.es/es/carera-servicios/especialidades-medicas/neumologia>

Grupo 5

Programa: Asma / Fibrosis

Investigador Principal: Picado Vallés, César



Integrantes



CONTRATADOS: Planas Cerezales, Lourdes | Vennera Trunzo, María del Carmen.

ADSCRITOS: Alobid, Isam | Fernández Bertolin, Laura | Fuentes Prado, Mireya | Guilemany Toste, José M^a | Martínez Antón, Asunción | Molina Molina, María | Mullol Miret, Joaquim | Muñoz Cano, Rosa | Pérez González, María | Pujols Tarres, Laura | Roca Ferrer, Jordi | Serrano Mollar, Ana M^a | Valero Santiago, Antonio | Xaubet Mir, Antonio.

Principales líneas de investigación

- Estudio de la relación entre las enfermedades de las vías aéreas superiores (rinitis, rinosinusitis, pólipos nasales) y las vías aéreas inferiores (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias). Relación entre la rinosinusitis crónica y la gravedad del asma.
- Estudio de las alteraciones en la regulación del receptor de glucocorticoides en la respuesta reducida a estos fármacos (resistencia a los glucocorticoides) en las enfermedades inflamatorias de las vías aéreas (rinosinusitis crónica, poliposis nasal y asma).
- Estudio del papel de la vía de la ciclooxigenasa de la vía metabólica del ácido araquidónico en la fisiología de la inflamación (rinosinusitis crónica, poliposis nasal, asma) y del remodelado de las vías aéreas y la fibrosis pulmonar.
- Estudio de los mecanismos responsables de la intolerancia a los antiinflamatorios no esteroides en el asma.
- Asma grave: estudio de la eficacia de los nuevos tratamientos biológicos (omalizumab).
- Nuevos tratamientos: 6.1 En el asma (agonistas del receptor de la prostaglandina E2). 6.2 Transplante de células alveolares tipo II en la fibrosis pulmonar.

Publicaciones científicas más relevantes

FERNÁNDEZ-BERTOLIN L., MULLOL J., FUENTES-PRADO M., ROCA-FERRER J., ALOBID I., PICADO C. ET AL. Effect of lipopolysaccharide on glucocorticoid receptor function in control nasal mucosa fibroblasts and in fibroblasts from patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. PLoS ONE. 2015;10(5).

SERRA-PAGES M., TORRES R., PLAZA J., HERRERIAS A., COSTA-FARRE C., MARCO A. ET AL. Activation of the Prostaglandin E2 receptor EP2 prevents house dust mite-induced airway hyperresponsiveness and inflammation by restraining mast cells' activity. Clinical and Experimental Allergy. 2015;45(10):1590-1600.

DE BORJA CALLEJAS F., MARTÍNEZ-ANTON A., PICADO C., ALOBID I., PUJOLS L., VALERO A. ET AL. Corticosteroid treatment regulates mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Laryngoscope. 2015;125(5):E158-E167.

DE GARIBAY G.R., HERRANZ C., LLORENTE A., BONI J., SERRA-MUSACH J., MATEO F. ET AL. Lymphangioliomyomatosis biomarkers linked to lung metastatic potential and cell stemness. PLoS ONE. 2015;10(7).

AINSUA-ENRICH E., SERRANO-CANDELAS E., ALVAREZ-ERRICO D., PICADO C., SAYOS J., RIVERA J. ET AL. The adaptor 3BP2 is required for KIT receptor expression and human mast cell survival. Journal of Immunology. 2015;194(9):4309-4318.

A destacar

RESULTADOS INVESTIGACIÓN PRINCIPALES:

1. Hemos demostrado que las infecciones bacterianas pueden reducir la capacidad de los corticoides para regular los genes con acciones antiinflamatorias (MKP-1, GILTZ) en las vías aéreas . 2. Hemos demostrado que los agonistas del receptor EP2 de la prostaglandina E2 tiene efectos antiinflamatorios en el asma y que estos efectos los ejercen estabilizando los mastocitos impidiendo su degranulación y la liberación de productos proinflamatorios, un hallazgo que sugiere que estos agonistas pueden tener un papel en el tratamiento del asma . 3. Hemos demostrado que los corticoides modifican el remodelado en las vías aéreas de enfermedades inflamatorias (rinosinusitis) reparando el epitelio lesionado y modificando la expresión de las metaloproteinasas MMP-1, MMP-2 y MMP-9 y del inhibidor tisular de la metaloproteinasas TIMP-1(3).4. Hemos demostrado que algunos marcadores presentes en la linfangioleiomiomatosis (LAM) son similares a los

que están involucrados en la predisposición de los cánceres de mama a metastatizar en el pulmón, lo cual puede guiar en la búsqueda de nuevas terapias para la LAM. 5. Hemos reportado que la proteína 3BP2 regula la sobrevivencia de los mastocitos humanos y controla la expresión del receptor KIT, lo que sugiere su uso potencial como agente terapéutico en las enfermedades inflamatorias asociadas a la activación mastocitaria.

GUÍAS CLÍNICAS: Miembros del grupo han participado en la elaboración de una Guía Clínica Internacional: MACVIA-Aria sentinel Network for allergic rhinitis, MASK-Rhinitis. The new generation guideline implementation. Allergy 2015;70:1372-92).

PROYECTOS INVESTIGACIÓN: 5 proyectos activos financiados por agencias oficiales con IPs que son miembros del grupo investigador. Un proyecto en colaboración con el CIBERBBN.

Grupo 6

Programa: Hipertensión Pulmonar / EPOC / Cáncer de Pulmón

Investigador Principal: Barberá Mir, Joan Albert



Integrantes



CONTRATADOS: Peinado Cabre, Víctor Ivo | Torralba García, Yolanda.

ADSCRITOS: Bastos Simmersbach, Ricardo | Blanco Vich, Isabel | Burgos Rincón, Felipe | Gómez Yeron, Federico Pablo | Hernández Carcereny, Carmen | Ramírez Ruz, Josep | Ribas Solá, Jesús | Roca Torrent, Josep | Rodríguez Roisin, Roberto | Tura Ceide, Olga | Zavala Zegarra, Elizabeth.

Principales líneas de investigación

HIPERTENSIÓN PULMONAR

- Biopatología, papel de las células progenitoras en la lesión y reparación
- Identificación de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas. Modelos experimentales

EPOC

- Actividad física, biogenética celular y efectos sistémicos.
- Alteraciones intercambio gaseoso
- Biopatología de las alteraciones vasculares pulmonares.

CONTINUIDAD ASISTENCIAL Y TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN EN LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS:

- Modelo de control de calidad de la espirometría forzada con soporte de tecnologías de la información y comunicación (TIC)
- Detección precoz de los trastornos respiratorios del sueño con soporte de TICs.

Publicaciones científicas más relevantes

GALIE N., BARBERA J.A., FROST A.E., GHOFrani H.-A., HOEPER M.M., MCLAUGHLIN V.V. ET AL. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):834-844.

GALIÈ N, HUMBERT M, VACHIER Y JL, GIBBS S, LANG I, TORBICKI A ET AL. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The European respiratory journal*. 2015;46(4):903-75.

DOMINGUEZ-FANDOS D., VALDES C., FERRER E., PUIG-PEY R., BLANCO I., TURA-CEIDE O. ET AL. Sildenafil in a cigarette smoke-induced model of COPD in the Guinea-pig. *European Respiratory Journal*. 2015;46(2):346-354.

AGUSTI A., ANTO J.M., AUFRAY C., BARBE F., BARREIRO E., DORCA J. ET AL. Personalized respiratory medicine: Exploring the horizon, addressing the issues: Summary of a BRN-AJRCCM workshop held in Barcelona on June 12, 2014. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(4):391-401.

MOLINA R, MARRADES RM, AUGÉ JM, ESCUDERO JM, VIÑOLAS N, REGUART N ET AL. Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;

A destacar

El grupo ha liderado la puesta en marcha de la Línea de Investigación en Hipertensión Pulmonar del CIBERES. Dentro de esta línea merece destacarse la participación en un ensayo clínico multicéntrico internacional dirigido a evaluar una nueva estrategia de tratamiento de la hipertensión pulmonar con doble terapia de inicio (*New Engl J Med*. 2015. 373: 834-844). Asimismo, el grupo ha contribuido a la preparación de la nueva guía clínica europea de tratamiento de la hipertensión pulmonar y de una guía sobre hipertensión pulmonar tromboembólica cró-

nica, dentro del programa de Pautas de Actuación y Seguimiento promovido conjuntamente por la Organización Médica Colegial y el Ministerio de Sanidad. El grupo también participa en un proyecto de colaboración con la industria sobre gestión en red de pacientes con enfermedades raras, utilizando la hipertensión pulmonar como caso de uso, financiado por el Programa Estatal de Investigación, Desarrollo e Innovación Orientada a los Retos de la Sociedad.

Institución: Hospital Clínic de Barcelona

Contacto: Villarroel, 170. 08036 Barcelona · Teléfono: 93 227 57 47 · E.mail: jbarbera@clinic.ub.es

Web: <http://www.idibaps.org/research/604/physiopathological-mechanisms-of-respiratory-illnesses>

Grupo 7

Programa: Asma

Investigadora Principal: Del Pozo Abejón, María Victoria



Integrantes



CONTRATADOS: Romero García, Álvaro | Sastre Turrión, Beatriz Sara.

ADSCRITOS: Cardaba Olombrada, Blanca | Fernández Nieto, María del Mar | Lahoz Navarro, Carlos | Sastre Domínguez, Joaquín.

Principales líneas de investigación

- Estudio de los mecanismos que subyacen en la generación y evolución del asma.
- Caracterización de los fenotipos asmáticos.
- Caracterizar la severidad en el asma e identificar los factores que están implicados en dicha severidad.
- Nuevas terapias para el asma.
- Eosinófilos.
- Exosomas y asma.

Publicaciones científicas más relevantes

MAZZEO C., CANAS J.A., ZAFRA M.P., ROJAS MARCO A., FERNÁNDEZ-NIETO M., SANZ V. ET AL. Exosome secretion by eosinophils: A possible role in asthma pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(6):1603-1613.

YUCESOY B., KAUFMAN K.M., LUMMUS Z.L., WEIRAUCH M.T., ZHANG G., CARTIER A. ET AL. Genome-wide association study identifies novel loci associated with diisocyanate-induced occupational asthma. *Toxicological Sciences*. 2015;146(1):192-201.

BOBOLEA I., BARRANCO P., DEL POZO V., ROMERO D., SANZ V.L., OPEZ-CARRASCO V. ET AL. Erratum: Sputum perios-

tin in patients with different severe asthma phenotypes. (*Allergy* 2015; 70: (540-546)). *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;70(7):886.

GAMEZ C., ZAFRA M.P., SANZ V., MAZZEO C., IBANEZ M.D., SASTRE J. ET AL. Simulated gastrointestinal digestion reduces the allergic reactivity of shrimp extract proteins and tropomyosin. *Food Chemistry*. 2015;173:475-481.

ZAFRA M.P., CANAS J.A., MAZZEO C., GAMEZ C., SANZ V., FERNÁNDEZ-NIETO M. ET AL. SOCS3 silencing attenuates eosinophil functions in asthma patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(3):5434-5451.

A destacar

Durante el año 2015, el grupo ha conseguido financiación a través de varios proyectos competitivos; uno liderado por la Dra. Victoria del Pozo, titulado *Exosomas y miRNAs en asma: biomarcadores de fenotipos y/o endotipos y posibles herramientas terapéuticas* y otro en el que participa como investigadora colaboradora en un Proyecto integrado basado en la utilización de células mesenquimales en el tratamiento de diversas patologías inflamatorias.

Actualmente el Dr. Joaquín Sastre, miembro del grupo ostenta la presidencia de la SEAIC (Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica).

Dos trabajos del Grupo liderados por la Dra. Blanca Cárdena y la Dra. Victoria del Pozo han sido premiados en la pasada edición del Congreso EAACI como mejor Poster en la Junior Member and Affiliates (JMA) Poster Session y mejor Póster en las sesiones generales.

Grupo 8

Programa: Nuevas Dianas Terapéuticas

Investigadora Principal: Regueiro Comesaña, Verónica



Integrantes



ADSCRITOS: González Nicolau, Maria del Mar | Llobet Brossa, Enrique | Martí Lliteras, Juan Pablo | Moranta Mesquida, David.

Principales líneas de investigación

Nuestro grupo tiene como objetivo general el estudio de la respuesta inmune frente a microorganismos patógenos. El objetivo central de nuestra investigación es determinar los mecanismos moleculares que regulan la interacción entre el microorganismo y el sistema inmunológico pulmonar, estudiando tanto los mecanismos de respuesta del huésped como los sistemas de resistencia y evasión que desarrolla el patógeno.

- Estudio molecular de los sistemas celulares implicados en la respuesta inmune para hacer frente a agentes patógenos.
- Análisis de las adaptaciones de *Klebsiella pneumoniae* para sobrevivir en el pulmón.
- Análisis de los mecanismos de defensa de bacterias patógenas frente a péptidos antimicrobianos.
- Mecanismos moleculares de la infección bacteriana asociada a la exacerbación de la EPOC.
- Identificación y evaluación preclínica de nuevas aproximaciones terapéuticas frente a la infección por el patógeno bacteriano *Haemophilus influenzae* no tipable.
- Evolución molecular y adaptación al hospedador humano del patógeno bacteriano *Haemophilus influenzae* no tipable

Publicaciones científicas más relevantes

CAMPANERO-RHODES M.A., LLOBET E., BENGOCHEA J.A., SOLIS D.. Bacteria microarrays as sensitive tools for exploring pathogen surface epitopes and recognition by host receptors. *RSC Advances*. 2015;5(10):7173-7181.

TOMAS A., LERY L., REGUEIRO V., PÉREZ-GUTIERREZ C., MARTÍNEZ V., MORANTA D. ET AL. Functional genomic screen identifies klebsiella pneumoniae factors implicated in blocking nuclear factor κ B (NF- κ B) signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(27):16678-16697.

CANO V., MARCH C., INSUA J.L., AGUILO N., LLOBET E., MORANTA D. ET AL. Klebsiella pneumoniae survives within macrophages by avoiding delivery to lysosomes. *Cellular Microbiology*. 2015;17(11):1537-1560.

LLOBET E., MARTÍNEZ-MOLINER V., MORANTA D., DAHLSTROM K.M., REGUEIRO V., TOMASA A. ET AL. Deciphering tissue-induced Klebsiella pneumoniae lipid A structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(46):E6369-E6378.

EUBA B., MOLERES J., SEGURA V., VIADAS C., MOREY P., MORANTA D. ET AL. Genome expression profiling-based identification and administration efficacy of host-directed antimicrobial drugs against respiratory infection by non-typeable Haemophilus influenzae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(12):7581-7592.

A destacar

Comprobamos que cuando *K. pneumoniae* (KP) está infectando el pulmón expresa un lípido A modificado por una 2-hidroxilación en uno de sus ácidos grasos. Hemos sido capaces de identificar el lípido A que presenta un organismo patógeno in vivo durante una infección directamente del órgano que está infectando, sin necesidad de subcultivo y/o enriquecimiento. Esta modificación depende de la activación del sistema de dos componentes PhoPQ que induce la activación de la enzima oxigenasa LpxO, que es la responsable última de la 2-hidroxilación del lípido A. Sabemos que esta estructura tiene una menor capacidad inmunogénica que el lípido A no hidroxilado (presente en KP en condiciones normales de cultivo de laboratorio) y que la 2-hidroxilación del lípido A de KP le confiere a esta bacteria una mayor resistencia frente a péptidos antimicrobianos como HNP-1 y β -defensinas.

Al profundizar en las resistencias a péptidos, vimos que la 2-hidroxilación del lípido A de KP también media resistencia frente a colistina. De tal modo que, tanto si delecionamos el gen *lpxO* como si inhibimos su expresión mutando alguno de los genes que regulan su actividad, conseguimos reducir o eliminar por completo la 2-hidroxilación del lípido A y aumentamos la sensibilidad de KP a colistina. Analizar una colección de aislados clínicos de cepas de KP multiresistentes a antibióticos, de las cuales algunas eran sensibles y otras resistentes a colistina, nos ha permitido identificar la enzima LpxO como una nueva diana terapéutica. KP modula además la estructura de este lípido A de forma específica respecto al órgano que esté infectando. Esto nos da la posibilidad de explorar nuevas terapias antimicrobianas más específicas dependientes tanto de la cepa bacteriana que esté provocando la infección, como del órgano específico que esté infectando.

Institución: Fundación de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares Ramon Llull (FISIB)

Contacto: Hospital Universitario Son Espases · Ctra. Valldemossa, 79. 07010 Palma de Mallorca

Tel.: 871 205 234 · E.mail: veronica.regueiro@ssib.es · Website: <http://www.idispa.es>

Grupo 9

Programa: Tuberculosis / Nuevas Dianas Terapéuticas

Investigador Principal: Martín Montañés, Carlos



Integrantes



CONTRATADOS: Cebollada Solanas, Alberto | Lampreave Carrillo, Carlos.

ADSCRITOS: Aguiló Anento, Ignacio | Ainsa Claver, José Antonio | Días Rodrigues, Liliana Isabel | Gavín Benavent, Patricia | Gómez Aguirre, Ana Belén | Gómez Lus, Rafael | Gonzalo Asensio, Jesús | Gracia Díaz, Begoña | Ibarz Bosqued, Daniel | Iglesias Gozalo, M^a José | Lafoz Pueyo, Carmen | Lezcano Carrera, M^a Antonia | Lucía Quintana, Ainhoa | Otal Gil, Isabel | Picó Marco, Ana | Revillo Pinilla, M^a José | Rubio Calvo, M^a Carmen | Samper Blasco, Sofía Luisa | Vitoria Agreda, M^a Asunción.

Principales líneas de investigación

LÍNEA 1: CONSTRUCCIÓN NUEVAS VACUNAS CONTRA LA TUBERCULOSIS. - Investigador Responsable: Carlos Martín. Trabajamos desde hace más de 15 años en el desarrollo de la vacuna MTBVAC, una bacteria viva basada en la atenuación de *M. tuberculosis* mediante la eliminación de los genes *phoP* y *fadD26* (Arbués et al, 2013). Actualmente la Universidad de Zaragoza junto con la empresa biotecnológica española BIOFABRI desarrolla el candidato a vacuna MTBVAC que inicio su primer ensayo en humanos a finales de Enero de 2013 en Lausanne, Suiza (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02013245). Objetivo: Desarrollo de la vacuna MTBVAC y caracterización molecular del mutante *phoP* de *M. tuberculosis*; profundizar en los mecanismos de patogenicidad de *M. tuberculosis*; estudiar la interacción del

bacilo con la célula huésped y el tráfico intracelular enfocado al diseño de nuevas vacunas vivas contra la tuberculosis.

LÍNEA 2: TRANSPOSICIÓN y EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE LA TUBERCULOSIS. Investigador Responsable: Sofía Samper. La tuberculosis y principalmente las formas multirresistentes (MR-TB) y la extremadamente resistente (XDR-TB) representan un problema grave de Salud Pública. Objetivo: Apoyar a la vigilancia la difusión de la tuberculosis en la población de Aragón, y a MR-TB en España mediante tipificación genómica en colaboración con el ECDC, en el Proyecto de Vigilancia Molecular de la Tuberculosis MDR en Europa (Molecular Surveillance of MDR-TB in Europe, ECDC). Analizar los fenómenos de transposición en los diferentes lina-

jes del complejo *M. tuberculosis* y detectar posibles polimorfismos que puedan su vincularse a su mecanismo de patogenicidad.

LÍNEA 3: BASES MOLECULARES DE LA RESISTENCIA EN MICOBACTERIAS. - Investigador Responsable: José Antonio Ainsa. Objetivos: 1) Caracterizar a nivel molecular nuevos mecanismos de resistencia

a antibióticos de las cepas de *M. tuberculosis* y en otras micobacterias, y su implicación en los niveles de resistencia observados en cepas clínicas; 2) Identificar nuevos compuestos con actividad antimicrobiana contra *M. tuberculosis* y desarrollar nuevos fármacos antimicrobianos, incluyendo nuevas formulaciones basadas en nanotecnología.

Publicaciones científicas más relevantes

SPERTINI F., AUDRAN R., CHAKOUR R., KAROUI O., STEINER-MONARD V., THIERRY A.-C. ET AL. Safety of human immunisation with a live-attenuated Mycobacterium tuberculosis vaccine: A randomised, double-blind, controlled phase I trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;-.

IGLESIAS M.-J., MARTÍN C.. Editorial commentary: Nonspecific beneficial effects of BCG vaccination in high-income countries, should we extend recommendation of BCG vaccination?. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(11):1620-1621.

BROSET E., MARTÍN C., GONZALO-ASENSIO J.. Evolutionary landscape of the mycobacterium tuberculosis complex

from the viewpoint of phoPR: Implications for virulence regulation and application to vaccine development. *mBio*. 2015;6(5):-.

BAILO R., BHATT A., AINSA J.A.. Lipid transport in Mycobacterium tuberculosis and its implications in virulence and drug development. *Biochemical Pharmacology*. 2015;96(3):159-167.

MILLAN-LOU M.I., OTAL I., MONFORTE M.L., VITORIA M.A., REVILLO M.J., MARTÍN C. ET AL. In Vivo IS6110 profile changes in a Mycobacterium tuberculosis strain as determined by tracking over 14 years. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(7):2359-2361.

A destacar

En 2015 iniciamos el proyecto europeo TBVAC2020 "Advancing novel and promising TB vaccine candidates from discovery to preclinical and early Clinical development", en colaboración con 40 universidades y centros de investigación. La seguridad y la inmunogenicidad del primer ensayo clínico en humanos con MTBVAC en adultos sanos en Lausana Suiza, ha sido publicado en diciembre de 2015 (Spertini et al *Lancet Respir Med* 2015 Dec; 3 (12):. 953-62). Los sólidos datos de inmunogenicidad y la excelente seguridad d conferidos por MTBVAC , apoyan avanzar en su desarrollo clínico en países endémicos de tuberculosis con alta incidencia de la enfermedad. En septiembre de 2015, las autoridades sudafricanas han aprobado Fase 1b de seguridad e inmunogenicidad en recién nacidos en África del Sur.

En la línea 2, se ha realizado el análisis de las cepas con mayor transmisión o detección en nuestra población, se ha realizado el seguimiento de las cepas a lo largo del tiempo, con análisis de la evolución

mediante los cambios genómicos, utilizando diferentes técnicas. Se han estudiado las características de la tuberculosis y otras micobacterias en la edad pediátrica. Se ha puesto en marcha de detección de resistencias, linajes y filogenia mediante las tecnologías de secuenciación masiva y se ha colaborado en la puesta en marcha de otras técnicas rápidas de detección de resistencias, a fármacos de primera y segunda línea.

En la línea 3, se ha avanzado en la caracterización del impacto de las bombas de eflujo en la resistencia intrínseca a nuevos candidatos a fármacos en desarrollo obtenidos por nuestros colaboradores europeos mediante screenings fenotípicos. Se ha iniciado el estudio de nuevas dianas (metabolismo de ácidos nucleicos y control del estrés oxidativo) para antimicrobianos en *M. tuberculosis*. Se han identificado algunas combinaciones de fármacos que mantienen su actividad frente a *M. tuberculosis* al ser encapsuladas en nanopartículas de distinta naturaleza.

Grupo 10

Programa: EPOC / Fibrosis

Investigador Principal: Agustí García-Navarro, Àlvar



Integrantes



CONTRATADOS: Faner Canet, Maria Rosa | Iglesias Coma, Amanda | Sunyer Dequigiovanni, Gemma.

ADSCRITOS: Barceló Martín, Bernardino | Cruz Santacruz, Tamara | Ferrer Balaguer, Joana Maria | García-Cosío Piqueras, Francisco de Borja | López Giraldo, Alejandra | López Zamora, Meritxell | Molins López Rodó, Laureano | Noguera Bennaser, Francisca Ana | Pons de Ves, Jaime | Ríos Olivencia, Ángel | Sala Llinas, Ernest | Sauleda Roig, Jaume | Sibila Vidal, Oriol | Soler Cataluña, Juan José | Valera Felices, José Luis.

Principales líneas de investigación

- La denominada línea de “Historia natural”, que busca profundizar en los diferentes aspectos clínicos, fisiopatológicos y estructurales de la EPOC, con especial énfasis en la obtención de variables predictoras de su evolución.
- La línea de “Patobiología” se centra en los aspectos más relacionados con el origen o causa de la enfermedad y sus alteraciones a nivel molecular y celular, incluyendo desde los efectos iniciales del tabaco hasta los subsiguientes mecanismos inflamatorios, inmunitarios y de remodelación.
- En tercer lugar, con el estudio de los “Efectos sistémicos y polimorbilidad” de la EPOC se quieren identificar los mecanismos de afectación extrapulmonar de la entidad, así como sus consecuencias clínicas. Fundamentalmente, esta línea se dirige a los efectos cardiovasculares y en el músculo esquelético.
- La línea de “Exacerbaciones” se refiere al fenómeno de agudización de la EPOC, desde sus causas a las consecuencias que comporta en la evolución de la propia enfermedad.

Publicaciones científicas más relevantes

MOLINA R, MARRADES RM, AUGÉ JM, ESCUDERO JM, VIÑOLAS N, REGUART N ET AL. Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;

FANER R., GUTIERREZ-SACRISTAN A., CASTRO-ACOSTA A., GROSDIDIER S., GAN W., SÁNCHEZ-MAYOR M. ET AL. Molecular and clinical disease of comorbidities in exacerbated COPD patients. *European Respiratory Journal*. 2015;46(4):1001-1010.

LANGE P., CELLI B., AGUSTI A., JENSEN G.B., DIVO M., FANER R. ET AL. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):111-122.

HOLGATE S., AGUSTI A., STRIETER R.M., ANDERSON G.P., FOGEL R., BEL E. ET AL. Drug development for airway diseases: Looking forward. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015;14(6):367-368.

WOODRUFF P.G., AGUSTI A., ROCHE N., SINGH D., MARTÍNEZ F.J.. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: Making progress towards personalised management. *The Lancet*. 2015;385(9979):1789-1798.

A destacar

Durante el año 2015, el grupo 10 ha obtenido los siguientes resultados principales:

1. La línea de la historia natural de la EPOC ha demostrado que la EPOC se puede desarrollar no solo como resultado del deterioro de la función pulmonar asociada al uso tabáquico, sino también como consecuencia de un mal desarrollo pulmonar. Este estudio se ha publicado en NEJM.
2. En el campo de medicina de redes aplicada a la EPOC, se han descrito las redes moleculares que son comunes entre las diferentes comorbilidades observadas en pacientes con exacerbaciones de la EPOC y los resultados han sido publicados en ERJ.
3. Se ha trabajado en la identificación de biomarcadores clínicos asociados al cáncer de pulmón, siendo este trabajo publicado en AJRCCM.

A nivel de proyectos se ha iniciado un nuevo trabajo financiado por el ISCiii (PI15/00799) en el que son co-IPs los Drs. Alvar Agusti y Rosa Faner. El grupo ha seguido participando en los proyectos del PCI de EPOC y desarrollando los proyectos activos y financiados en convocatorias de años anteriores de SEPAR y FUCAP.

En cuanto a guías clínicas, el jefe de grupo Dr. Alvar Agustí es miembro del comité científico de GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease).

Institución: Fundación de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares Ramon Llull (FISIB)

Contacto: Ctra. Sóller Km. 12. Recinto Hospital Joan March. 07110 Bunyola · Teléfono: 93 227 17 01

E.mail: alvar.agusti@clinic.ub.es · Website: <http://www.isciii.es>

Grupo 11

Programa: Apneas del Sueño

Investigador Principal: Montserrat Canal, Josep Maria



Integrantes



CONTRATADOS: Isseta, Valentina | Torres López, Marta.

ADSCRITOS: Arboix Damunt, Adrià | Ballester Rodes, Eugenio | Dalmases Cleries, Mireia | De Pablo Rabasso, Juan | Embid López, Cristina | Hernández Plaza, Lourdes | Martínez García, Miguel Ángel | Mayos Pérez, Mercedes | Monasterio Ponsa, Carmen | Morello Castro, Antonio | Parra Ordaz, Olga | Salamero Baró, Manuel | Salord Oleo, Neus | Uriarte Díaz, Juan José | Vilaseca González, Isabel

Principales líneas de investigación

- Patologías respiratorias del sueño (Apneas) y cáncer. Desde el 2011 el grupo de trabajo en esta área en la que ha sido seminal. Se siguen como siempre dos líneas la clínica y la básica. Hay una serie de trabajos clínicos y básicos ya publicados. En la actualidad se están realizando más multicéntricos sobre este tema, como el liderado por un miembro del grupo, el Dr MA Martínez del H. de La Fé de Valencia sobre la relación de las apneas y los melanomas cutáneos.
- Patología del sueño y edad avanzada. Para el grupo este aspecto se considera esencial dado que en un próximo futuro los pacientes de edad avanzada serán un 20% de la población y en ellos el número de apneas es habitualmente mucho más elevado. Sentar las bases y procedimientos diagnósticos y terapéuticos que permitan o no cambiar los actuales, es el objetivo final. También se desarrolla de un modo traslacional en murinos.
- El grupo tiene otro objetivo importante. Concretamente y dado que las apneas se consideran una enfermedad sistémica se intenta valorar el efecto de las apnea en otros órganos. Un primer estudio ya publicado en JAMA valora la relación entre las apneas y la hipertensión arterial. Actualmente otra línea que ya se han finalizado parcialmente es en el efecto de las apneas en la fertilidad. Finalizado el trabajo básico ahora se inicia el clínico. En un futuro se valorarán otros órganos como el hígado, aspectos de flora intestinal, etc.
- Telemedicina y muy concretamente en el desarrollo de un laboratorio del sueño virtual en donde todas las fases del procedimiento de atención al paciente se realizarán sin que éste acuda al hospital.

Además se desarrollan programas para optimizar el tratamiento estrechando el ligando de enfermería y la adherencia del paciente al tratamiento.

- Finalmente la ventilación mecánica en el sentido de la adecuada titulación, seguimiento y eficacia

del tratamiento son objetivos prioritarios. Además en este contexto el grupo trabaja conjuntamente con empresas para valorar diversos ventiladores.

Publicaciones científicas más relevantes

ISETTA V., NEGRIN M.A., MONASTERIO C., MASA J.F., FEU N., ALVAREZ A. ET AL. A Bayesian cost-effectiveness analysis of a telemedicine-based strategy for the management of sleep apnoea: A multicentre randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(11):1054-1061.

CARRERA H.L., MARCUS C.L., MCDONOUGH J.M., MORERA J.C.O., HUANG J., FARRE R. ET AL. Negative expiratory pressure technique: An Awake test to measure upper airway collapsibility in adolescents. *Sleep*. 2015;38(11):1783-1791.

DALMASES M., SOLE-PADULLES C., TORRES M., EMBID C., NUNEZ M.D., MARTÍNEZ-GARCÍA M.A. ET AL. Effect of CPAP

on cognition, brain function, and structure among elderly patients with OSA a randomized pilot study. *Chest*. 2015;148(5):1214-1223.

MASA J.F., DURAN-CANTOLLA J., CAPOTE F., CABELLO M., ABAD J., GARCÍA-RIO F. ET AL. Efficacy of home single-channel nasal pressure for recommending continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea. *Sleep*. 2015;38(1):13-21.

FARRE R, MARTÍNEZ-GARCÍA MA, CAMPOS-RODRÍGUEZ F, MONTERRAT JM. A Step Forward for Better Interpreting the Apnea-Hypopnea Index. *Sleep*. 2015;38(12):1839-40.

A destacar

Se trabaja en 3 ámbitos:

- Estudios básicos, en colaboración con el grupo del Dr Navajas. Se analizan mecanismos de las apneas. En este caso estudiando aspectos totalmente novedosos: la colapsabilidad de la vía aérea superior (VAS) en el síndrome de Marfan, aspectos del microbioma y apneas durante el sueño (OSA) así como modelos parabióticos en modelos de hipoxia/normoxia. Del grupo, Marta Torres doctora en biología colabora muy directamente. Los hallazgos son seminales y abren perspectivas muy notables en la patogenia de la OSA.
- Multicéntricos con el grupo español de sueño. Concretamente OSA y edad avanzada (15-20% de la población) así como tecnologías para el diagnóstico. En base a estos trabajos puede decirse que en sujetos de edad avanzada la presencia de OSA con un índice de apneas durante el sueño (IAH) alto dan lugar a síntomas y anomalías anatómo-patológicas cerebrales. Ambas mejoran con CPAP. Estos estudios son de los primeros randomizados en la literatura. Por último se ha visto que en pacientes con un pre-test elevado de padecer OSA los sistemas simplificados son coste efectivos.

- Uno de los aspectos en que se ha trabajado más durante el 2015 es sobre las tecnologías de la información. Concretamente en el desarrollo de una unidad virtual de sueño en donde la mayoría de pacientes son diagnosticados con equipos simples domiciliarios con transmisión telemática de datos, entrevistas por video conferencias y seguimiento del tratamiento con CPAP mediante transmisión telemática además de poder modificar los settings de los equipos a distancia. Todo ello ha sido posible gracias a ayudas del FIS, SEPAR, SOCAP y de la industria especializada. El objetivo final es cambiar el modelo de atención a estos pacientes que sea más coste efectivo trabajando en red y con tecnología TIC. Diversas publicaciones confirman la viabilidad del proyecto.

Institución: Hospital Clínic de Barcelona

Contacto: Villarroel, 170. 08036 Barcelona · Teléfono: 93 227 92 14 · E.mail: jmmontserrat@ub.edu

Grupo 12

Programa: Apneas del Sueño / Lesión Pulmonar Aguda

Investigador Principal: Navajas Navarro, Daniel



Integrantes



CONTRATADOS: Polo Tórtola, Maeba.

ADSCRITOS: Alcaraz Casademunt, Jordi | Almendros López, Isaac | Campillo Agullo, Noelia | Carreras Palau, Alba | Farré Ventura, Ramon | Luque González, Tomás Alberto | Melo Herraiz, Esther | Rodríguez Lazaro, Miguel Ángel | Rotger Estapé, M^a del Mar.

Principales líneas de investigación

- Fisiopatología de la apnea del sueño y de la lesión pulmonar aguda en pacientes y en modelos animales.
- Mecanobiología celular y tisular en las enfermedades respiratorias.
- Instrumentación y metodologías diagnósticas, terapéuticas y de monitorización en apnea del sueño y lesión pulmonar aguda.
- Nanotecnologías y sistemas lab-on-a-chip para el estudio y caracterización del comportamiento mecánico de células y tejidos.

Publicaciones científicas más relevantes

MORENO-INDIAS I, TORRES M, MONTSERRAT JM, SÁNCHEZ-ALCOHOLADO L, CARDONA F, TINAHONES FJ ET AL. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *The European respiratory journal*. 2015;

TORRES M., ROJAS M., CAMPILLO N., CARDENES N., MONTSERRAT J.M., NAVAJAS D. ET AL. Parabiotic model for differentiating local and systemic effects of continuous and intermittent hypoxia. *Journal of Applied Physiology*. 2015;118(1):42-47.

VIZOSO M., PUIG M., CARMONA F.J., MAQUEDA M., VELASQUEZ A., GÓMEZ A. ET AL. Aberrant DNA methylation in non-small

cell lung cancer-associated fibroblasts. *Carcinogenesis*. 2015;36(12):1453-1463.

CASARES L, VINCENT R, ZALVIDEA D, CAMPILLO N, NAVAJAS D, ARROYO M ET AL. Hydraulic fracture during epithelial stretching. *Nature materials*. 2015;14(3):343-51.

KOSMALSKA A.J., CASARES L., ELOSEGUI-ARTOLA A., THOTTACHERRY J.J., MORENO-VICENTE R., GONZÁLEZ-TARRAGO V. ET AL. Physical principles of membrane remodelling during cell mechanoadaptation. *Nature Communications*. 2015;6:-.

A destacar

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad muy prevalente en la que los pacientes están expuestos a hipoxia intermitente. Para investigar los mecanismos básicos implicados en las consecuencias de esta enfermedad hemos establecido y validado un modelo de ratón parabiótico, en el que dos animales comparten la circulación sistémica mientras uno de los parabiontes respira aire ambiente a hipoxia intermitente. Este nuevo modelo es útil para investigar los efectos de la hipoxia intermitente local y sistémica. En otro estudio básico en ratones hemos demostrado por primera vez que la hipoxia intermitente modifica la oxigenación del microambiente y altera la composición de la microbiota fecal, sugiriendo que la interacción entre el huésped y su microbiota intestinal podría estar desregulada en OSA.

La lesión pulmonar aguda es una enfermedad grave asociada a la ruptura de la monocapa celular epitelial alveolar. Los mecanismos subyacentes del daño en la barrera alveolar y su reparación siguen siendo poco conocidos. El origen de la fractura de la monocapa de células epiteliales sometidas a estiramiento se atribuye comúnmente a un exceso de tensión

en el citoesqueleto de las células, en la membrana plasmática, o en los contactos célula-célula. Hemos mostrado un nuevo mecanismo poroelástico implicado en la interrupción de la monocapa de células epiteliales sometidas a estiramiento. También hemos demostrado que la remodelación 3D de la membrana celular durante la mecanoadaptation puede ser explicada por un proceso puramente mecánico que genera diferentes tipos de invaginaciones de membrana que pueden almacenar y liberar repetidamente grandes fracciones de membrana celular. Una vez formadas, las células reabsorben las invaginaciones a través de un proceso activo, con una duración del orden de minutos.

El cáncer de pulmón es la principal causa mundial de muerte por cáncer. Hemos investigado la metilación del ADN genómico aberrante en fibroblastos asociados al tumor (FAT), en comparación con fibroblastos control. Nuestros hallazgos arrojan luz sobre el origen único y las alteraciones moleculares que subyacen al fenotipo aberrante de los FAT pulmonares, y hemos identificado un biomarcador del estroma con potencial relevancia clínica.

Grupo 13

Programa: Nuevas Dianas Terapéuticas / Fibrosis / Hipertensión Pulmonar
Investigador Principal: Morcillo Sánchez, Esteban Jesús



Integrantes



ADSCRITOS: Armengot Carceller, Miguel | Cerdá Nicolás, Miguel | Cortijo Gimeno, Julio | Juan Samper, Gustavo | Mata Roig, Manuel | Milara Paya, Javier | Serrano Gimeno, Adela.

Principales líneas de investigación

- Modelos animales y humanos de EPOC: modulación farmacológica.
- Modelos humanos y animales de fibrosis pulmonar: modulación farmacológica.
- Hipertensión pulmonar asociada a la Fibrosis pulmonar idiopática.
- Modelos in vitro de cortico-resistencia relevantes para la EPOC.

Publicaciones científicas más relevantes

MILARA J., PEIRO T., ARMENGOT M., FRIAS S., MORELL A., SERRANO A. ET AL. Mucin 1 downregulation associates with corticosteroid resistance in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):470-476.

SARRION I., MILIAN L., JUAN G., RAMON M., FUREST I., CARDA C. ET AL. Role of circulating miRNAs as biomarkers in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Possible relevance of miR-23a. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:-.

LORENZO M.-J., MORET I., SARRIA B., CASES E., CORTIJO J., MENDEZ R. ET AL. Lung inflammatory pattern and anti-

biotic treatment in pneumonia. *Respiratory Research*. 2015;16(1):-.

MILARA J., MORELL A., BALLESTER B., SANZ C., FREIRE J., QIAN X. ET AL. Roflumilast improves corticosteroid resistance COPD bronchial epithelial cells stimulated with toll like receptor 3 agonist. *Respiratory Research*. 2015;16(1):-.

MILARA J., MORCILLO E., MONLEON D., TENOR H., CORTIJO J.. Roflumilast prevents the metabolic Effects of bleomycin-induced fibrosis in a murine model. *PLoS ONE*. 2015;10(7)

A destacar

Equipo multidisciplinar especializado en la farmacología básica y traslacional aplicada al sistema respiratorio; con multitud de proyectos de investigación de convocatorias públicas y más de 10 proyectos privados con la industria farmacéutica desarrollados durante 2015.

Además del buen ratio anual de publicaciones científicas contribuciones en congresos de índole nacional e internacional, y actividad docente por los integrantes del grupo.

Grupo 14

Programa: Neumonía

Investigador Principal: Torres Martí, Antoni



Integrantes



CONTRATADOS: Cilloniz Campos, Catia | Fernández Barat, Laia | Polverino, Eva | Sancho Roset, Elisabeth.

ADSCRITOS: Agustí García Navarro, Carlos | Almirall Pujol, Jorge | Badía Jobal, Juan Ramón | Bello Drona, Salvador | Bodi Saera, María Amparo | Falguera Sacrest, Miquel | Ferrer Monreal, Miguel | Guerrero Molina, Laura | Martínez Olondris, Pilar | Menéndez Villanueva, Rosario | Ramírez Galleymore, Paula | Rodríguez Oviedo, Alejandro | Sellares Torres, Jacobo | Sirvent Calvera, José María | Soler Porcar, Nestor | Soy Muner, Dolores.

Principales líneas de investigación

- Modelo Animal
- Neumonía adquirida en la Comunidad (NAC)
- Bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística (BQ-noFQ), la fibrosis quística (FQ) y las deficiencias inmunológicas
- Agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Neumonía asociada al ventilador

Publicaciones científicas más relevantes

TORRES A., SIBILA O., FERRER M., POLVERINO E., MENENDEZ R., MENSA J. ET AL. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: A randomized clinical trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2015;313(7):677-686.

PRINA E., RANZANI O.T., TORRES A.. Community-acquired pneumonia. The Lancet. 2015;386(9998):1097-1108.

RINAUDO M., FERRER M., TERRANEO S., DE ROSA F., PERALTA R., FERNÁNDEZ-BARAT L. ET AL. Impact of COPD in the outcome of ICU - Acquired pneumonia with and without previous intubation. Chest. 2015;147(6):1530-1538.

BASSI G.L., LUQUE N., MARTI J.D., XIOL E.A., PASQUALE M.D., GIUNTA V. ET AL. Endotracheal tubes for critically ill patients: An in vivo analysis of associated tracheal injury, mucociliary clearance, and sealing efficiency. Chest. 2015;147(5):1327-1335.

CILLONIZ C., ALBERT R.K., LIAPIKOU A., GABARRUS A., RANGEL E., BELLO S. ET AL. The effect of macrolide resistance on the presentation and outcome of patients hospitalized for streptococcus pneumoniae pneumonia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015;191(11):1265-1272.

A destacar

Se ha finalizado y publicado el Ensayo clínico aleatorizado a doble ciego sobre administración de corticoides en la neumonía comunitaria grave. Los resultados demuestran el efecto beneficioso de los corticoides en la disminución de fallo de tratamiento. Estos resultados se pueden revisar más detalladamente en la publicación JAMA - Journal of the American Medical Association. 2015;313(7):677-686.

Se ha publicado en la revista Lancet una revisión por encargo sobre la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Lancet. 2015;386(9998):1097-1108)

Se ha finalizado el estudio Gravity-VAP Trial que compara la posición semi-recumbente versus la posición en decúbito lateral trendelenburg para la prevención de la neumonía asociada a la ventilación artificial. Se pretende publicar los resultados durante el año 2016.

Se ha desarrollado un Modelo Animal de streptococcus pneumoniae en cerdos ventilados mecánicamente durante más de 72 horas. En concreto se ha utilizado el serotipo 19A. Estos resultados se han presentado en forma de Abstract en el pasado Congreso de la Sociedad Europea de Respiratorio y también en la SEPAR.

Se han firmado contratos con las siguientes industrias para la realización de estudios en el Modelo Animal: Mediimmune, Cardeas, Arsanis y Theravance.

Se han presentado durante el año 2015 3 tesis doctorales de miembros del grupo o investigadores asociados al mismo.

El IP del grupo es coleader del WP4A del Proyecto Europeo COMBACTE MAGNET.

Grupo 15

Programa: Apneas del Sueño

Investigador Principal: Masa Jiménez, Juan Fernando



Integrantes



CONTRATADOS: Iglesias Román, María Vanessa | Pereira Solís, Ricardo.

ADSCRITOS: Alonso Alvarez, María Luz | Corral Peñafiel, Jaime | Disdier de Vicente, Carlos | Gallego Domínguez, Rocío | Gómez de Terreros Caro, Francisco Javier | Riesco Miranda, Juan Antonio | Rubio González, Manuela | Sánchez Escuin, Julio | Terán Santos, Joaquín.

Principales líneas de investigación

- Trastornos respiratorios y apneas durante el sueño.
- Tratamiento con ventilación no invasiva en agudos y crónicos.
- Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón.
- Diagnóstico telemático en patología respiratoria.
- Abandono del tabaco y tratamiento.

Publicaciones científicas más relevantes

MASA J.F., CORRAL J., ALONSO M.L., ORDAX E., TRONCOSO M.F., GONZÁLEZ M. ET AL. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome: Pickwick study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(1):86-95.

SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M., KHALYFA A., SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE A., MARTÍNEZ-ALONSO M., MARTÍNEZ-GARCÍA M.A., BARCELO A. ET AL. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(9):1023-1032.

ISSETTA V., NEGRIN M.A., MONASTERIO C., MASA J.F., FEU N., ALVAREZ A. ET AL. A Bayesian cost-effectiveness analysis

of a telemedicine-based strategy for the management of sleep apnoea: A multicentre randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(11):1054-1061.

SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M., NADAL N., CORTIJO A., MASA J.F., DURAN-CANTOLLA J., VALLS J. ET AL. Role of primary care in the follow-up of patients with obstructive sleep apnoea undergoing CPAP treatment: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(4):346-352.

MASA J.F., DURAN-CANTOLLA J., CAPOTE F., CABELLO M., ABAD J., GARCÍA-RIO F. ET AL. Efficacy of home single-channel nasal pressure for recommending continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea. *Sleep*. 2015;38(1):13-21.

A destacar

PROYECTOS DIRIGIDOS POR NUESTRO GRUPO (proyectos en colaboración excluidos) (1000000€)

1. Efficiency at medium /long-term niv in OHS. (Pickwicks) FIS, VITALAIR. • 2. Cost-effectiveness of Home Respiratory Polygraphy management (HRP) SEPAR, NEUMOSUR, VITALAIR and FUNDESALUD. • 3. Effectiveness and cost-effectiveness of an oversimplified system for the management of patients with high osa probability in primary care. FIS, PRI, SEPAR, SEAR, NEUMOSUR • 4. Plataforma de telemedicina en la EPOC (E-NEUMO). CRONEX3.0. NEUMOSUR. SEPAR. SEAR. TELEFÓNICA EHEALTH. • 5. Efecto de la CPAP en el deterioro de la función renal en estadios tempranos de enfermedad renal crónica (RENAS). FIS, SEAR, NEUMOSUR. • 6. Evolución del SAHS infantil en una cohorte clínica de niños estudiados en la unidad de sueño. Aproximación a la historia natural de la enfermedad. (Atlantis). FIS. • 7. SAHS en población infantil obesa y no obesa, implicaciones. Junta Castilla y León.

TRANSFERENCIA

Convenio VitalAire (proyectos PICKWICKS y HRP) de 280000€

INTERNALIZACIÓN

• "OHS: definition, diagnosis, pathophysiology and management" coordinator. ERS Monograph. • Respiratory Intensive Care Assembly membership in the ERS. • Task Force ERS member: Technical Standards for the Scoring of Respiratory Events using Type III Devices for the Diagnosis of Sleep Disordered Breathing. • ADVENT-HF TRIAL. (Canadian institute of health research & Philips-Respironics). • THE EUROPEAN SLEEP APNEA DATABASE (ESADA). (EU Cost action).

INNOVACIÓN

1) Implantación de la espirometría telemática en Extremadura. • 2) Desarrollo y validación de una plataforma telemática para pacientes con EPOC. • 3) Desarrollo y validación de un sistema de la teleestoscopía. • 4) Análisis espectral e inteligencia artificial en estudios de sueño en niños.

FORMACIÓN

1. TESIS: Papel de HIF-2a en la respuesta celular a hipoxia. Isabel Escauriaza • 2. CURSOS: Organización del VIII International Symposium on Non Invasive Ventilation. November 12-15. Cáceres. • Organización del Curso de Sueño Hospital Universitario de Burgos. 4-7 mayo.

Institución: Fundación para la Formación y la Investigación de los Profesionales de la Salud (FUNDESALUD)

Contacto: Hospital San Pedro de Alcántara · Avda. Pablo Naranjo, s/n. 10003 Cáceres · Tel.: 927 256 204

E.mail: fmasa@separ.es

Grupo 16

Programa: Asma

Investigador Principal: Muñoz Gall, Xavier

Integrantes

CONTRATADOS: Ojanguren Arranz, Íñigo.

ADSCRITOS: Álvarez Fernández, Antonio | Bravo Masgoret, Carlos | Cruz Carmona, María Jesús | De Gracia Roldán, Javier | Ferrer Sancho, Jaime | Genover Llimona, Maria Teresa | Gómez Olles, Susana | Lloberes Canadell, Patricia | Martí Beltrán, Sergi | Miravittles Fernández, Marc | Monforte Torres, Víctor | Orriols Martínez, Ramon | Roca Gas, Oriol | Rodríguez González, Esther | Román Broto, Antonio | Romero Santo Tomas, Odile | Ruano Burgos, Laura | Sampol Rubio, Gabriel | Untoria Corral, María Dolores | Vendrell Relat, Montserrat

Principales líneas de investigación

La actividad de investigación básica y clínica del grupo se centra sobre todo en áreas de inflamación y reparación, insuficiencia respiratoria e hipoxia tisular, y hay complementariedad e interrelación de estas áreas para el estudio de enfermedades como el asma, EPOC, fibrosis pulmonar, infecciones, trasplantes, hipertensión pulmonar y trastornos respiratorios del sueño (TRS).

Concretamente, dentro de la línea de investigación en asma del CIBERES el grupo esta colaborando en el proyecto MEGA enfocado a aumentar el conocimiento sobre los mecanismos moleculares del asma, así como a estudiar los parámetros a largo plazo que pueden determinar cambios en las condiciones del paciente y los tratamientos que pueden influir en la progresión de la enfermedad. En resumen, el grupo tiene como objetivo de comprender mejor la historia natural de la enfermedad con el objetivo de reducir su incidencia. Creemos que la clave para una mejor comprensión del asma es llevar a cabo un enfoque integrado, en el que se analicen factores inmunológicos, genéticos y ambientales que definan las características relevantes de la enfermedad.

El la línea de fibrosis pulmonar nuestros estudios han demostrado que se pueden determinar las causas de esta patología en la mitad de los casos tras la realización de un estudio clínico en profundidad. El grupo ha demostrado que una de las principales causas de la fibrosis pulmonar idiopática es la exposición a antígenos en cantidades mínimas pero persistentes. En definitiva, se trata de la enfermedad llamada Neumonitis por Hipersensibilidad crónica. En esta línea de investigación el grupo dispone de un modelo murino de neumonitis por hipersensibilidad que será de utilidad en un futuro próximo para ver el efecto de diferentes tratamientos, así como para estudiar las vías fisiopatológicas de esta enfermedad. Nuestro centro actualmente, es uno de los 7 hospitales del país donde se realizan trasplantes pulmonares y uno de los más activos en este campo, lo que lo sitúa en uno de los primeros puestos a nivel europeo y mundial. Con la oportunidad única que genera el programa de trasplante pulmonar en nuestro hospital, el grupo esta colaborando activamente en la inclusión de muestras en el biobanco CIBERES.

Publicaciones científicas más relevantes

ROCA O., MASCLANS J.R.. High-flow nasal cannula oxygen therapy: Innovative strategies for traditional procedures. *Critical Care Medicine*. 2015;43(3):707-708.

MIRAVITLLES M., LLOR C.. Are C-reactive protein levels associated with bacteria in COPD exacerbations?. *European Respiratory Journal*. 2015;45(5):1514-1515.

DONAIRE-GONZÁLEZ D, GIMENO-SANTOS E, BALCELLS E, DE BATLLE J, RAMON MA, RODRÍGUEZ E ET AL. Benefits of physical activity on COPD hospitalisation depend on intensity. *The European respiratory journal*. 2015;46(5):1281-9.

PÉREZ-TERAN P., ROCA O., RODRÍGUEZ-PALOMARES J., SACANELL J., LEAL S., SOLE J. ET AL. Influence of right ventricular function on the development of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(11):1423-1429.

ISETTA V., NEGRIN M.A., MONASTERIO C., MASA J.F., FEU N., ALVAREZ A. ET AL. A Bayesian cost-effectiveness analysis of a telemedicine-based strategy for the management of sleep apnoea: A multicentre randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(11):1054-1061.

A destacar

El grupo ha obtenido financiación del Instituto de Salud Carlos III (PI15/01900) para la realización del proyecto MEGA, proyecto colaborativo de la línea de asma de CibeRes que tiene como objetivo la generación de una cohorte de pacientes con asma que englobe la posibilidad de acceder a datos clínicos, fisiológicos, moleculares y genéticos en pacientes con distintos grados de gravedad, y que puede ayudar a establecer las distintas vías fisiopatológicas que originan o condicionan la variada expresión de esta enfermedad así como conocer que porcentaje de pacientes pueden evolucionar hacia la aparición de bronquiectasias y/o obstrucción bronquial fija, y que factores predisponen o condicionan esta evolución.

Se ha puesto en marcha también un proyecto en colaboración con el Servicio de Salud Pública de Bar-

celona encaminado a determinar la prevalencia de sensibilización a proteínas aviares o fúngicas en diferentes ámbitos laborales: trabajadores de empresas de control de aves, y trabajadores de parques y jardines. Para el desarrollo de este proyecto el grupo cuenta también con financiación del Instituto de Salud Carlos III (PI15/01954).

Se ha publicado una Guía Clínica que establece un consenso a nivel nacional para la prevención y tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (Nº PubMed 25614377). Así mismo el grupo ha participado en la elaboración de un documento de posicionamiento internacional acerca de la investigación en EPOC (*Am J Respir Crit Care Med* Vol 191, Iss 7, pp e4–e27).

Grupo 17

Programa: Tuberculosis / Nuevas Dianas Terapéuticas

Investigador Principal: Ausina Ruiz, Vicente



Integrantes



CONTRATADOS: Lacoma de la Torre, Alicia | Latorre Rueda, Irene.

ADSCRITOS: Cardona Iglesias, Pere Joan | Domínguez Benítez, José Antonio | Giménez Pérez, Montserrat | Jordana Lluch, Elena | Molina Moya, Bárbara | Prat Aymerich, Cristina | Ruiz Manzano, Juan | Vilaplana Massaguer, Cristina

Principales líneas de investigación

- Desarrollo y evaluación de nuevos modelos experimentales animales en tuberculosis.- Estudios sobre la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis latente.
- Nuevas vacunas contra la tuberculosis.
- Fármacos antituberculosos: resistencia, acción y evaluación de nuevos fármacos.
- Nuevos métodos diagnósticos y de epidemiología molecular de la tuberculosis.
- Nuevas aproximaciones moleculares al estudio epidemiológico, patogénico y diagnóstico de la infecciones respiratorias causadas por virus respiratorios, Haemophylus influenzae y Mycoplasma pneumoniae.
- Caracterización del ciclo de vida intracelular de Stapylococcus aureus. Implicaciones en la evolución y tratamiento de las infecciones estafilocócicas.
- Diseño y evaluación de un nuevo inmunosensor impedimétrico para el diagnóstico de la sepsis de origen respiratorio.
- Nuevos métodos moleculares de diagnóstico de la sepsis de origen respiratorio: PCR y espectrometría de masas.
- Detección de bacterias causantes de sepsis mediante un nuevo inmunoensayo de base nanotecnológica.

Publicaciones científicas más relevantes

GÓMEZ-PASTRANA D., DOMINGUEZ J.. Diagnosis of tuberculosis in children using mycobacteria-specific cytokine responses: Are there reasons for hope?. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(4):409-410.

LATORRE I., LEIDINGER P., BACKES C., DOMINGUEZ J., DE SOUZA-GALVAO M.L., MALDONADO J. ET AL. A novel whole-blood miRNA signature for a rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2015;45(4):1173-1176.

MOLINA-MOYA B., LACOMA A., PRAT C., PIMKINA E., DIAZ J., GARCÍA-SIERRA N. ET AL. Diagnostic accuracy study of multiplex PCR for detecting tuberculosis drug resistance. *Journal of Infection*. 2015;71(2):220-230.

CARDONA P.-J.. The key role of exudative lesions and their encapsulation: Lessons learned from the pathology of human pulmonary tuberculosis. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6(JUN)

JORDANA-LLUCH E., GIMENEZ M., DOLORES QUESADA M., RIVAYA B., MARCO C., JESÚS DOMINGUEZ M. ET AL. Evaluation of the broad-range PCR/ESI-MS technology in blood specimens for the molecular diagnosis of bloodstream infections. *PLoS ONE*. 2015;10(10)

A destacar

Siguiendo las directrices marcadas por el "Plan Global para frenar la tuberculosis post 2015" auspiciado por la OMS, los investigadores pertenecientes al grupo 17 de CIBERES han generado considerable conocimiento científico en colaboración con otros grupos del CIBERES y grupos nacionales e internacionales en el ámbito de la patogenia, prevención, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Los investigadores del grupo han trabajado en el desarrollo de nuevas vacunas profilácticas y terapéuticas contra la tuberculosis, han desarrollado nuevos modelos experimentales animales para el estudio de la tuberculosis, también han aportado conocimientos en el ámbito de las resistencias de *M. tuberculosis*. Han realizado estudios para evaluar nuevas técnicas inmunológicas para diagnosticar la tuberculosis. Estos estudios han generado publicaciones en revistas internacionales de prestigio realizados en colaboración con grupos del CIBERES e internacionales. Investigadores del grupo han participado en el desarrollo de guías clínicas para el uso de nuevos tests diagnósticos (IGRAs) de la infección tuberculosa latente. Los miembros del grupo también desarrollan diferentes proyectos de investigación relacio-

nados con otros patógenos respiratorios: *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y virus respiratorios. Una de las líneas de investigación en las que ha participado activamente el grupo en los últimos años ha sido en el estudio de la importancia de la respuesta inflamatoria en las infecciones respiratorias.

El objetivo principal es describir e identificar los factores propio del huésped, del patógeno que juegan un papel determinante en la evolución clínica.

Los investigadores del grupo están implicados en proyectos financiados por la UE en el contexto de 7º PM y en diferentes proyectos financiados por agencias nacionales (FIS, MINECO y otras), la industria, las Administraciones. También participan en diferentes proyectos de investigación en colaboración con otros CIBER.

Las actividades de investigación han generado en los últimos años nuevas patentes y se ha creado una spin-off con vistas a la comercialización de un nuevo probiótico que puede permitir acortar el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

Institución: Hospital Germans Trias i Pujol · **Contacto:** Ctra. de Can Ruti. Camí de les escoles s/n. 08916 Badalona · Teléfono: 93 497 88 94 · E.mail: vausina.germanstrias@gencat.cat · **Websites:** http://www.gencat.cat/ics/germanstrias/web_micro/ y <http://unitatdetuberculosisexperimental.wordpress.com>

Grupo 18

Programa: EPOC / Neumonía

Investigador Principal: Rello Condomines, Jordi



Integrantes



CONTRATADOS: Pérez Is, Laura.

ADSCRITOS: Boque Oliva, María del Carmen | Canalis Arrayas, Emilio | Gallego Díaz, Miguel | Luján Torne, Manel | Mendoza Asensi, Diego | Palomar Martínez, Mercedes | Riera del Brío, Jordi | Sandiumenge Camps, Alberto | Solé Violan, Jordi | Vidaur Tello, Loreto.

COLABORADORES: Mazo Torre, Cristopher.

Principales líneas de investigación

- Etiología, patogenia y tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Etiología, patogenia y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Uso de antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos.
- Neumonía grave adquirida en la comunidad: diagnóstico, tratamiento y prevención.
- Sepsis en el paciente crítico.
- Trasplante pulmonar.

Publicaciones científicas más relevantes

RELO J., RIERA J., SERRANO R.. What's new in ventilator-associated pneumonia?. Intensive Care Medicine. 2015;41(11):1954-1956.

MARTÍN-LOECHES I., POVOA P., RODRÍGUEZ A., CURCIO D., SUAREZ D., MIRA J.-P. ET AL. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): A multi-centre, prospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine. 2015.

DEMOULE A., RELLO J.. High flow oxygen cannula: the other side of the moon. Intensive Care Medicine. 2015;41(9):1673-1675.

BURGOS J., LUJAN M., LARROSA M.N., PEDRO-BOTET M.L., FONTANALS D., QUESADA M.D. ET AL. The problem of early mortality in pneumococcal pneumonia: A study of risk factors. European Respiratory Journal. 2015;46(2):561-564.

RAUTANEN A., MILLS T.C., GORDON A.C., HUTTON P., STEFFENS M., NUAMAH R. ET AL. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: An observational cohort study. The Lancet Respiratory Medicine. 2015;3(1):53-60.

A destacar

EL IP ha sido reconocido como investigador número 1 en Critical Care (España) y número 3 en todas las disciplinas (Barcelona), por índice H.

Se ha publicado una tesis doctoral sobre trasplante de pulmón (J Riera) y otra tesis doctoral, con un grupo de colaboración de 30 hospitales, durante un seguimiento de 10 años, mostrando una mejora de prácticas clínicas y una mejora de supervivencia en neumonía comunitaria grave (CAPUCI2 network).

Se ha liderado una red de investigación multidisciplinaria en Tx pulmón, realizando una reunión de los 7 hospitales españoles en Tx pulmón (Foro PLUTO) y se ha concluido el análisis de riesgo de mortalidad de todos los pacientes trasplantados de pulmón en España en 2013 (proyecto EMPRET).

Se ha realizado un curso para mejora de comunicación científica en RTVE, con el CSIC.

Se ha organizado dos cursos internacionales: ICA-SIS (Sitges) y otro en Grado (Italia), con reconoci-

miento ESCMID. sobre infecciones respiratorias en pacientes críticos.

Se ha establecido una colaboración metodológica con el CIBER de Epidemiología (Grupo Dr. Bonfill).

Concedido un Proyecto FISS sobre estudio epidemiológico y de biomarcadores de reingresos en UCI de pacientes con Tx pulmón.

Se ha participado en diversas actividades de divulgación científica como retorno a la Sociedad del Concilio generado, en colaboración con el VHIR, en el cual se participó en el comité científico interno.

Se ha participado en el comité científico del congreso SEMICYUC y asesorado biotech.

Se han consolidado resultados del proyecto multicéntrico NAC, vinculado al PII Neumonía, bajo la coordinación de la Dra. Menéndez (Valencia).

Grupo 19

Programa: Neumonía / EPOC / Nuevas Dianas Terapéuticas

Investigadora Principal: Liñares Louzao, Josefina



Integrantes



CONTRATADOS: Cubero González, Meritxell | Euba Rementería, Begoña | Martí Martí, Sara | Moreno Cano, Francisco Javier.

ADSCRITOS: Ardanuy Tisairé, María Carmen | Ayats Ardite, Josefina | Calatayud Samper, Laura | García Somoza, María Dolores | Garmendia García, Juncal | Grau Garriga, Inmaculada | Niubo Bosch, Jordi | Pallarés Giner, Román | Puig Pitarch, Carmen | Santos Pérez, Salud | Tubau Quintana, María Fe.

Principales líneas de investigación

- Epidemiología clínica y molecular de la enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva.
- Estudio de los mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos y de los elementos genéticos móviles que albergan determinantes de resistencia.
- Tipificación molecular y dinámica poblacional de los microorganismos que causan infección respiratoria (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*).
- Estudio de la diversidad microbiana en muestras respiratorias de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Comparación de las técnicas tradicionales cultivo-dependientes con las cultivo-independientes (microbioma).
- Estudio de la formación de biofilm por bacterias que causan infección del tracto respiratorio. Estudio de la persistencia de distintos genotipos bacterianos.

Publicaciones científicas más relevantes

PUIG C., TIRADO-VELEZ J.M., CALATAYUD L., TUBAU F., GARMENDIA J., ARDANUY C. ET AL. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in nontypeable haemophilus influenzae clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(1):461-466.

EARL C.S., KEONG T.W., AN S.-Q., MURDOCH S., MCCARTHY Y., GARMENDIA J. ET AL. Haemophilus influenzae responds to glucocorticoids used in asthma therapy by modulation of biofilm formation and antibiotic resistance. *EMBO Molecular Medicine*. 2015;7(8):1018-1033.

CUBERO M., GRAU I., TUBAU F., PALLARES R., DOMINGUEZ M.A., LINARES J. ET AL. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clones causing bacteraemia in adults in a teaching

hospital in Barcelona, Spain (2007-2013). *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;-.

AGUINAGALDE L, DíEZ-MARTÍNEZ R, YUSTE J, ROYO I, GIL C, LASA Í ET AL. Auranofin efficacy against MDR *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(9):2608-17.

LLOBET E., MARTÍNEZ-MOLINER V., MORANTA D., DAHLSTROM K.M., REGUEIRO V., TOMASA A. ET AL. Deciphering tissue-induced *Klebsiella pneumoniae* lipid a structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(46):E6369-E6378.

A destacar

1. El complejo clonal 156 es una causa importante de enfermedad neumocócica invasiva. Hemos analizado la evolución del CC156 a lo largo de 25 años mediante la secuenciación completa del genoma, lo que nos ha permitido detectar subclones que presentan cambios en su *locus capsular* y resistencia elevada a múltiples antibióticos.

2. Se describe un nuevo método de tipificación de *S. pneumoniae* usando una selección de proteínas de superficie (Colaboración con Grupo-3-CIBERes). Tras un cribaje de la dispersión alélica de 97 familias proteínas externas en 19 genomas neumocócicos completos, se identificaron 116 surfotipos. Se analizaron los surfotipos de 95 cepas clínicas con diferentes serotipos estableciéndose una correlación significativa entre surfotipo y capacidad patógena (invasivos primarios, invasivos oportunistas y no-invasivos).

3. Se analizó la frecuencia y la epidemiología clínica y molecular de los episodios de bacteriemia causados por *Klebsiella pneumoniae* durante un periodo de 7 años (2007–2013) en HUB. Cincuenta y tres de los

878 *K.pneumoniae* aislamientos (5.4%) presentaron un fenotipo hipermucoviscoso. Los pacientes con bacteriemia por *K.pneumoniae* magA+ y/o rmpA+ tuvieron con mayor frecuencia absceso hepático y neumonía que los pacientes infectados por *K.pneumoniae* sin estos genes.

4. El uso de modelos *in vitro* e *in vivo* nos ha permitido comparar los efectos de la azitromicina en la infección por cepas de *NT-H.influenzae* sensible y resistente a azitromicina y establecer las asociaciones entre la eficacia de dicho antibiótico y sus propiedades bactericida/inmunomoduladora con la dosis y la CMI de la bacteria.

5. Se demostró que el tratamiento con corticoides favorece la persistencia de *H. influenzae* en modelo murino de infección. Se observó una elevada expresión de los genes asociados con corticoides en *H. influenzae* aislados en esputos de pacientes con tratamiento esteroideo. Los corticoides alteran la formación de biofilm y aumentan la resistencia a azitromicina de *H. influenzae*.

Grupo 21

Programa: EPOC / Cáncer de Pulmón / Fibrosis / Hipertensión Pulmonar

Investigador Principal: Álvarez Martínez, Carlos José



Integrantes



CONTRATADOS: Castro Acosta, Ady Angelica | Fernández González, Saúl.

ADSCRITOS: Díaz de Auri Rodríguez de los Ríos, M^a Josefa | Enguita Valls, Ana Belén | Gámez García, Antonio Pablo | García Luján, Ricardo | Gómez Sánchez, Miguel Ángel | Rami Porta, Ramón | Villena Garrido, M^a Victoria.

Principales líneas de investigación

- Línea NEOPLASIAS TORÁCICAS CÁNCER DE PULMÓN Y PLEURA: Identificar un conjunto de variables clínicas-moleculares que mejoren la capacidad pronóstica y predictiva del TNM y la traslación clínica de estos resultados.
- Línea ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA: Estudiar los determinantes clínicos, biológicos, microbiológicos, radiológicos, funcionales, de progresión y gravedad. Evaluar nuevos tratamientos endoscópicos en la patología obstructiva de vía aérea y el impacto de los diferentes enfoques de la atención sanitaria en la gestión de la actividad de la enfermedad.
- Línea HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP): Establecer una red de grupos, con capacidades complementarias de investigación dirigidas a identificar nuevos marcadores para evaluar la actividad de la enfermedad y nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la HP siguiendo una estrategia de investigación traslacional, con el fin último de contribuir a aliviar y curar la enfermedad.
- Línea ENFERMEDADES INTERSTICIALES Y FIBROSIS: Crear un registro de pacientes bien caracterizados, e incorporar nuevos tratamientos en su cuidado, midiendo el impacto en calidad de vida, progresión y en la prevención de exacerbaciones.
- Línea SAHS & VENTILACION NO INVASORA (VNI): Desarrollar nuevas formas de diagnóstico simplificado, profundizar en las indicaciones del tratamiento y establecer nuevas indicaciones de la VNI fuera de las unidades de críticos. Investigar las causas del fracaso de la VNI y de las asincronías.
- Línea INVESTIGACION EN TRASPLANTE PULMONAR: Avanzar en el conocimiento de las causas de rechazo e infección y en su diagnóstico, y expandir los criterios de selección de donante de órganos y de receptor.

Publicaciones científicas más relevantes

POZO-RODRÍGUEZ F, CASTRO-ACOSTA A, ALVAREZ CJ, LÓPEZ-CAMPOS JL, FORTE A, LÓPEZ-QUÍLEZ A ET AL. Determinants of between-hospital variations in outcomes for patients admitted with COPD exacerbations: findings from a nationwide clinical audit (AUDIPOC) in Spain. *International journal of clinical practice*. 2015;.

FANER R., GUTIERREZ-SACRISTAN A., CASTRO-ACOSTA A., GROSDIDIER S., GAN W., SÁNCHEZ-MAYOR M. ET AL. Molecular and clinical disease of comorbidities in exacerbated COPD patients. *European Respiratory Journal*. 2015;46(4):1001-1010.

PAESMANS M., GARCÍA C., WONG C.-Y.O., PATZ E.F., KOMAKI R., ESCHMANN S. ET AL. Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: A multivariate pooled analysis of individual data. *European Respiratory Journal*. 2015;46(6):1751-1761.

GALIÈ N, HUMBERT M, VACHIER Y, GIBBS S, LANG I, TORBICKI A ET AL. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The European respiratory journal*. 2015;46(4):903-75.

SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M., KHALYFA A., SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE A., MARTÍNEZ-ALONSO M., MARTÍNEZ-GARCÍA M.A., BARCELO A. ET AL. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(9):1023-1032.

A destacar

El Grupo 21 CIBERES-imas12 Enf. Respiratorias, ha actualizado su hipótesis de trabajo, e incorporado nuevas líneas de investigación y proyectos a las tradicionales de Cáncer broncogénico y EPOC:

Foco científico: Estudio de determinantes de condiciones sanitarias en pacientes con enfermedades respiratorias e implicaciones clínicas para la evaluación y actualización de protocolos actuación, identificación de biomarcadores (diagnósticos, pronósticos y terapéuticos), nuevas opciones terapéuticas, mejora de la calidad y optimización en la asistencia.

Líneas y actuaciones destacadas en 2015:

LÍNEA CÁNCER DE PULMÓN Y PLEURA: Identificar un conjunto de variables clínicas-moleculares que mejoren la capacidad pronóstica y predictiva TNM y la traslación clínica de resultados.

-Colaboración en generación y análisis inicial de base de datos de conocimiento clínico-molecular del cáncer pulmonar estadios I y IIP

-Generación y mantenimiento Cohorte de cáncer temprano reseca

LÍNEA EPOC: Estudiar determinantes clínicos, biológicos, microbiológicos, radiológicos, funcionales, de progresión y gravedad. Evaluar el impacto de diferentes

enfoques asistenciales en la gestión de la actividad de enfermedad.

-Participación estudio EARLY EPOC (Determinantes de la aparición y progresión de la EPOC en adultos jóvenes) y BIOMEPOC (Biomarcadores y perfiles clínicos personalizados en la Enfermedad Pulmonar Obstruciva Crónica)

-Coordinación estudio DELICATO (Design and local implementation of clinical audits in different types of OLD)

-Actualización y publicación nuevos resultados CEPA (Cohorte española de EPOC avanzada)

-Nuevos análisis y publicación AUDIPOC España 2008 y AUDIPOC Europa 2011.

-Participación planeación de siguiente Audit. Europea.

LÍNEA HIPERTENSIÓN PULMONAR: Establecer red de grupos, complementarias de investigación para identificar nuevos marcadores de actividad y nuevas dianas terapéuticas en HP, con vocación traslacional.

-Participación proyecto EMPATHY (New Markers and Therapeutic Targets for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension)

TRASPLANTE PULMONAR. Colaboración con BIOBANCO CIBERES

Institución: Hospital Universitario 12 de Octubre · **Contacto:** Av de Córdoba S/N 28041

Centro de Actividades Ambulatorias I+12 6ª Planta Bloque D Pasillo 1. 28041 Madrid · Tel.: 91 779 28 68

E.mail: carlosjose.alvarez@salud.madrid.org · Web: <http://imas12.h12o.es/index.php/areas-de-investigacion>

Grupo 22

Programa: EPOC / Cáncer de Pulmón / Hipertensión Pulmonar

Investigador Principal: Gea Guiral, Joaquim



Integrantes



CONTRATADOS: Casadevall Fusté, Carme.

ADSCRITOS: Admetllo Papiol, Mireia | Balcells Vilarnau, Eva | Barreiro Portela, Esther | Curull Serrano, Víctor | Domínguez Álvarez, Marisol | Ferrer Monreal, Antonio | Galdiz Iturri, Juan Bautista | Horcajada Gallego, Juan Pablo | Martínez Llorens, Juana María | Orozco Levi, Mauricio | Puig Vilanova, Ester | Rodríguez, Diego Agustín.

Principales líneas de investigación

- Alteraciones músculos respiratorios y periféricos en las enfermedades pulmonares.
- Fenotipación de la EPOC.
- Alteraciones pulmonares en la EPOC y en el cáncer de pulmón.
- Hipertensión Pulmonar.

Publicaciones científicas más relevantes

MASA J.F., DURAN-CANTOLLA J., CAPOTE F., CABELLO M., ABAD J., GARCÍA-RIO F. ET AL. Efficacy of home single-channel nasal pressure for recommending continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea. *Sleep*. 2015;38(1):13-21.

AGUSTI A., ANTO J.M., AUFRAY C., BARBE F., BARREIRO E., DORCA J. ET AL. Personalized respiratory medicine: Exploring the horizon, addressing the issues: Summary of a BRN-AJRCCM workshop held in Barcelona on June 12, 2014. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(4):391-401.

BARREIRO E., SZNAJDER J.I., NADER G.A., BUDINGER G.R.S.. Muscle dysfunction in patients with lung diseases a

growing epidemic. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(6):616-619.

GUERRA S., HALONEN M., VASQUEZ M.M., SPANGENBERG A., STERN D.A., MORGAN W.J. ET AL. Relation between circulating CC16 concentrations, lung function, and development of chronic obstructive pulmonary disease across the lifespan: A prospective study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(8):613-620.

MESSAGGI-SARTOR M., GUILLEN-SOLA A., DEPOLO M., DUARTE E., RODRÍGUEZ D.A., BARRERA M.-C. ET AL. Inspiratory and expiratory muscle training in subacute stroke. *Neurology*. 2015;85(7):564-572.

A destacar

Nuestro grupo ha proseguido su maduración, con incorporación de nuevos investigadores predoctorales, un postdoctoral y un sénior. Se han mantenido colaboraciones con grupos del CIBERBBN, constituyendo una unidad mixta. El grupo ha mantenido sus colaboraciones nacionales e internacionales, y está preparando un proyecto para la iniciativa 2020. Por lo que respecta a la producción, se ha mantenido elevada y estable [32 originales, diversas revisiones y capítulos de una normativa clínica de SEPAR, y 2 tesis doctorales]. Además, se han presentado numerosas comunicaciones a congresos internacionales, e impartido 8 conferencias invitadas (6 internacionales). Diferentes miembros del grupo continúan integrados en el consejo editorial de revistas como *Am J Respir Crit Care Med* (la de más elevado IF de su campo), *J Appl Physiol* y *Arch Bronconeumol* (el Editor en Jefe es miembro del grupo), siendo además revisores en 12 revistas indexadas y 5

agencias/programas, entre los que cabe destacar la Comisión Europea, agencias del Reino Unido, Países Bajos y Francia, así como el FIS y Plan Nacional. En cuanto a recursos, se han obtenido diferentes ayudas competitivas (6 proyectos activos, incluyendo un Plan Nacional y un FIS) y 17 ensayos clínicos en curso (10 iniciados en 2015). En docencia relacionada con la investigación, el jefe del grupo es miembro del programa de doctorado UPF y otro miembro ha dirigido un máster interuniversitario en investigación respiratoria. También se prosigue la actividad en redes nacionales e internacionales de excelencia en investigación, como el Barcelona Respiratory Network (BRN). Como resultado de todo ello, el grupo ha sido clasificado en el tercil superior de CIBERES (6ª posición de un total de 34 grupos), corroborando la calificación de "excelente" dada por el comité científico externo. Institucionalmente, el jefe de grupo ha sido subdirector científico de CIBERES.

Grupo 23

Programa: Lesión Pulmonar Aguda

Investigador Principal: Esteban de la Torre, Andrés



Integrantes



CONTRATADOS: Ferruelo Alonso, Antonio José | Herrero Hernández, Raquel.

ADSCRITOS: Arias Rivera, Susana | De la Cal López, Miguel Ángel | De Paula Ruiz, Marta | Frutos Vívar, Fernando | Lorente Balanza, José Angel | Martínez Caro, Leticia | Peñuelas Rodríguez, Óscar | Rojas Vega, Yeny | Tejerina Álvarez, Eva Esther

Principales líneas de investigación

- Síndrome de distrés respiratoria agudo.
Estudio clínico y estudio experimental.
- Ventilación mecánica.
Epidemiología. Desconexión de la ventilación mecánica.
- Prevención de infecciones respiratorias.
Descontaminación digestiva selectiva.

Publicaciones científicas más relevantes

LORENTE J.A., BALLEEN-BARRAGAN A., HERRERO R., ESTEBAN A.. Acute respiratory distress syndrome: Does histology matter?. *Critical Care*. 2015;19(1):-.

MARTÍNEZ-CARO L., NIN N., SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ C., FERRUELO A., EL ASSAR M., DE PAULA M. ET AL. Inhibition of nitro-oxidative stress attenuates pulmonary and systemic injury induced by high-tidal volume mechanical ventilation. *Shock*. 2015;44(1):36-43.

COUDROY R., JAMET A., PENUELAS O., THILLE A.W.. Use of Type III procollagen measurement as predictor of lung fibroproliferation in ARDS: early measurement for earlier antifibroproliferative therapy?. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(6):1159-1160.

SUTHERASAN Y., PENUELAS O., MURIEL A., VARGAS M., FRUTOS-VIVAR F., BRUNETTI I. ET AL. Management and outcome of mechanically ventilated patients after cardiac arrest. *Critical Care*. 2015;19(1):-.

MURIEL A., PENUELAS O., FRUTOS-VIVAR F., ARROLIGA A.C., ABRAIRA V., THILLE A.W. ET AL. Impact of sedation and analgesia during noninvasive positive pressure ventilation on outcome: a marginal structural model causal analysis. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(9):1586-1600.

A destacar

En la línea de ARDS hemos trabajado a cuatro niveles. A nivel celular con el modelo de estiramiento de células alveolares, analizando la respuesta de mediadores inflamatorios, microRNA y proteínas de unión celular. A nivel de nuestro modelo ex-vivo de rata, hemos analizado asociación del VILI con el microRNA A 27, así como tras su inhibición. A nivel in-vivo, con el modelo de VILI, hemos analizado la inhibición del stress nitro-oxidativo sobre la injuria pulmonar y vascular. A nivel humano, hemos analizado, junto con el grupo de la Universidad de Poitiers el Type III procolagen como predictor de fibroproliferación en el pulmón en el ARDS.

Uno de los hallazgos más relevantes de nuestro grupo, ha sido la descripción de un fenotipo característico de los pacientes con criterios clínicos de ARDS y patrón histológico de Daño Alveolar Agudo.

La línea de Ventilación Mecánica ha dado como resultados mas relevantes el análisis del efecto de la

sedación en la evolución de la ventilación no invasiva, la evolución de los pacientes con ventilación mecánica tras una parada cardiaca, y la incidencia y desenlace de la Debilidad Muscular Adquirida en la UCI, en los pacientes con ventilación mecánica. Esta línea, en una amplísima colaboración internacional, permanece muy activa. En este momento tenemos dos manuscritos bajo revisión (Capacidad para predecir la ventilación mecánica prolongada, y el efecto de la hipercapnia sobre el desenlace de los pacientes con VM).

En la línea de prevención de las infecciones respiratorias, hemos estudiado en un modelo de rata in vivo con descontaminación digestiva selectiva, el efecto de esta en los animales con y sin ventilación mecánica lesiva. Este estudio ha sido la Tesis doctoral de un miembro del Grupo (Yeny Rojas) que ha sido leída en Enero del 2016.

Institución: Servicio Madrileño de Salud

Contacto: Hospital Universitario de Getafe · Ctra. Toledo km. 12,5. 28905 Madrid

Teléfono: 916834982 · E.mail: aesteban@ucigetafe.com · Website: <http://www.ciberes.org>

Grupo 24

Programa: Apneas del Sueño / Hipertensión Pulmonar

Investigadora Principal: Obeso Cáceres, Ana



Integrantes



CONTRATADOS: Gordillo Cano, Ana | Olea Fraile, Elena.

ADSCRITOS: Agapito Serrano, María Teresa | Gallego Martín, Teresa | Gómez Niño, Ángela | Rigual Bonastre, Ricardo Jaime | Rocher Martín, Asunción | Yubero Benito, Sara

Principales líneas de investigación

- Mecanismos de detección de la hipoxia en los quimiorreceptores arteriales del cuerpo carotídeo
- Mecanismos del daño hipóxico: especies reactivas de oxígeno
- Modelos animales de hipoxia crónica intermitente, de hipoxia crónica sostenida y de obesidad
- Biomarcadores del daño hipóxico
- Hipoxia crónica intermitente y tumorigenesis espontánea
- Hipertensión pulmonar

Publicaciones científicas más relevantes

PRIETO-LLORET J., RAMÍREZ M., OLEA E., MORAL-SANZ J., COGOLLUDO A., CASTANEDA J. ET AL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction, carotid body function and erythropoietin production in adult rats perinatally exposed to hyperoxia. *Journal of Physiology*. 2015;593(11):2459-2477.

OLEA E., RIBEIRO M.J., GALLEGU-MARTÍN T., YUBERO S., RIGUAL R., MASA J.F. ET AL. The carotid body does not mediate the acute ventilatory effects of leptin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;860:379-385.

SACRAMENTO J.F., GONZÁLEZ C., GONZÁLEZ-MARTÍN M.C., CONDE S.V.. Adenosine Receptor Blockade by Caffeine Inhibits Carotid Sinus Nerve Chemosensory Activity in Chronic Intermittent Hypoxic Animals. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;860:133-137.

SACRAMENTO J.F., RIBEIRO M.J., YUBERO S., MELO B.F., OBEISO A., GUARINO M.P. ET AL. Disclosing caffeine action on insulin sensitivity: Effects on rat skeletal muscle. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;70:107-116.

A destacar

SUBVENCIONES

BFU2012-37459. Ministerio de Economía y Competitividad. DGICYT (2013-2015). Título del proyecto: Bases fisiopatológicas y fundamentos terapéuticos de las alteraciones cardiovasculares en la apnea obstructiva del sueño. Presupuesto: 222.300€. IP. Constancio González / Asunción Rocher desde julio de 2015.

Asociación Española Contra el Cáncer (Ayuda Predoctoral en Oncología) (2013-2015). Título del proyecto: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño y Cáncer. Cuantía: 56.000€. IP del Proyecto. Constancio González / Ana Obeso desde julio de 2015. Beneficiaria: Teresa Gallego Martín.

HALLAZGOS

1. Animales expuestos a hiperoxia perinatal, muestran pérdida de vasoconstricción pulmonar hipóxica, asociada con daño oxidativo posnatal, que se corrige con dieta antioxidante. La hiperoxia perinatal daña la función de los quimiorreceptores del CC y no es prevenida por dieta antioxidante. El aumento de eritropoyetina plasmática inducido por hipoxia no es afectado. Ello puede tener relevancia en situaciones como enfermedades obstructivas crónicas y en anestias generales.

2. La leptina, hormona producida por el tejido adiposo, que juega un papel importante en el control de la ingesta y gasto de energía, se la involucra en obesidad y en trastornos respiratorios como el SAHOS., recientemente la involucrada en control de la ventilación. Hemos confirmado que la leptina produce estimulación de la ventilación, esta respuesta no está mediada por los quimiorreceptores del CC, a pesar de que poseen receptores para Leptina.
3. Hemos demostrado que adenosina contribuye en fijar la actividad basal del NSC en HCI, y está involucrada en la quimiotransducción a la hipoxia por el CB. La adenosina participa en la sensibilización del CB en la HCI.
4. La cafeína es antagonista no selectivo de receptores de adenosina implicados en la regulación del metabolismo de glucosa en musculo esquelético y tejido adiposo, inhiben la lipólisis (obesidad). Demostramos que: la cafeína de forma aguda disminuye la sensibilidad a la insulina de manera dosis dependiente, efecto mediado por receptores de adenosina A1 y A2b; disminuye de forma significativa la expresión de Glut4, pero no la de AMPkinasa, en musculo esquelético.

Grupo 26

Programa: Neumonía

Investigador Principal: Pérez Trallero, Emilio



Integrantes



CONTRATADOS: Esnal Lasarte, Olatz | Tamayo Oya, Esther.

ADSCRITOS: Alonso Asencor, Marta | Cilla Eguiluz, Carlos Gustavo | Ercibengoa Arana, María | González Pérez Yarza, Eduardo | Marimón Ortiz de Zarate, José María | Montes Ros, Milagrosa | Vicente Anza, Diego.

Principales líneas de investigación

INFECCIÓN RESPIRATORIA:

Objetivo principal: Estudio de la epidemiología de la infección respiratoria.

Infección por *Streptococcus pneumoniae*.

- Infección neumocócica invasiva pediátrica y en adultos: incidencia, serotipos y genotipos.
- Infección neumocócica no invasiva: otitis y conjuntivitis. Serotipos y genotipos. Resistencia antibiótica.
- Estudios vacunales. Impacto de la vacuna conjugada 13-valente. Comparación con la vacuna 7-valente. Influencia de la vacunación infantil con la vacuna 13-valente en la infección invasora y en la portación nasofaríngea en los primeros años de vida.
- Diseño de nuevas técnicas de tipificación de neumococo.
- Determinar la evolución de la resistencia antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* en el tiempo: nuevos serotipos causantes de infección y sus determinantes genéticos de resistencia; influencia del consumo antibiótico en la población general en la resistencia;

diseminación de clones multiresistentes tras la incorporación de las vacunas conjugadas.

- Constatar el reemplazamiento de los "serotipos resistentes" como consecuencia de la comercialización de la vacuna conjugada 13-valente en 2010.
- Influencia de la vacunación infantil en la resistencia antibiótica.

Infección por *Streptococcus pyogenes*.

- Incidencia y caracterización de cepas causantes de enfermedad invasora
- Incidencia y caracterización de cepas causantes de enfermedad no invasora: otitis, faringitis y otras infecciones de piel y partes blandas por *S. pyogenes*.
- Neumonía por *S. pyogenes*. Aspectos clínico-epidemiológicos.
- Caract. fenotípica y genotípica de los aislados.
- Estudio de la susceptibilidad antibiótica. Establecer los mecanismos de resistencia de *Streptococcus pyogenes* a los antibióticos macrólidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas

Infección respiratoria causada por virus.

- Infecciones por influenza-virus. Caracterización genética de las cepas estacionales.
- Epidemiología de los virus causantes de síndrome gripal diferentes del virus de la gripe. Estacionalidad, hospitalización y edades de máxima incidencia de cada uno de ellos.
- Valor de las infecciones virales en la reagudización de la EPOC.

- Características microbiológicas de virus respiratorios emergentes: influenza virus pandémico H1N1 y porcino H3N2, metapneumovirus humano, bocavirus. Diagnóstico y epidemiología de sus infecciones.
- Características de las infecciones mixtas por dos o más virus respiratorios o entre virus y bacterias en casos de neumonía.

Publicaciones científicas más relevantes

COSME A., LIZASOAN J., MONTES M., TAMAYO E., ALONSO H., MENDARTE U. ET AL. Antimicrobial Susceptibility-Guided Therapy Versus Empirical Concomitant Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori* in a Region with High Rate of Clarithromycin Resistance. *Helicobacter*. 2015;:-.

MARIMON J.M., MORALES M., CILLA G., VICENTE D., PÉREZ-TRALLERO E. Detection of bacteria and viruses in the pleural effusion of children and adults with community-acquired pneumonia. *Future Microbiology*. 2015;10(6):909-915.

PÉREZ-YARZA E.G., MORENO-GALDO A., RAMILO O., RUBI T., ESCRIBANO A., TORRES A. ET AL. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing, and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(8):797-804.

CARBONELL-ESTRANY X, PÉREZ-YARZA EG, GARCÍA LS, GUZMÁN CABAÑAS JM, BÒRIA EV, ATIENZA BB ET AL. Long-Term Burden and Respiratory Effects of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Preterm Infants-The SPRING Study. *PloS one*. 2015;10(5):e0125422.

A destacar

PROYECTOS DESTACADOS

Durante 2015 se inició la colaboración con el Proyecto europeo I-MOVE+, Horizon 2020. Estudio de casos y controles para la evaluación de la efectividad de la vacuna antigripal frente a la hospitalización en mayores de 64 años en España (Grant Agreement: 634446, IP:GCE).

Como consecuencia del Proyecto FIS PI13/01708 ("Serotipificado de *Streptococcus pneumoniae* mediante múltiplex-PCR e hibridación reversa en tira"), se han validado dos prototipos y el último ya está listo para la comercialización.

FORMACIÓN

El grupo cuenta con un Catedrático de Universidad (EPT) y un Profesor Titular que durante 2015 fue acreditado por Aneca como Catedrático de Universidad (EGPY).

MFR desarrolló un programa de investigación durante 6 meses en el centro Max von Pettenkofer-Institute, University Research Institute.

PROGRAMAS DE DOCTORADO Y MASTER

Durante 2015 se ha impartido el VI Master de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) con el curso de 40 horas: Intervenciones Preventivas de Enfermedades Transmisibles. organizado por EPT y donde impartieron clases 5 miembros del grupo de intervención (EPT, JMM, MMR, GCE, DVA).

Los miembros del grupo han participado en tres Programas de Doctorado de la Universidad del País Vasco. Programas: Medicina y Cirugía (EPT y EGPZ); Investigación en Biomedicina (EGPY); Medicina Preventiva y Salud Pública (EPT, JMM, MMR, GCE, DVA).

RESULTADOS SOBRESALIENTES

Como resultado de nuestra investigación en el Proyecto Corporativo MARTIN, dentro del PCI de Neumonía, nuestro grupo ha descubierto y descrito en 2015 una especie nueva de *Nocardia* (*Ercibengoa* M, Bell M, Marimón JM, Humrighouse B, Klenk HP, Schumann P, Pérez -Trallero E. *Nocardia donostiensis* sp. nov. , isolated from human respiratory specimens. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2016 [aceptado para publicación]).

Grupo 27

Programa: Neumonía / Tuberculosis

Investigador Principal: Bouza Santiago, Emilio



Integrantes



CONTRATADOS: Herranz Martín, Marta | Iglesias Arribas, Cristina.

ADSCRITOS: Alcalá Hernández, Luis | Barrio Gutiérrez, José María | Cercenado Mansilla, Emilia | Fernández del Rey, Rocío | García de Viedma Del Alamo, Dario | Guinea Ortega, Jesús Vicente | Hortal Iglesias, Francisco Javier | Marín Arriaza, María de las Mercedes | Martín Rabadán Caballero, Pablo | Muñoz García, Patricia | Peláez Rasilla, Teresa | Pérez Granda, María Jesús | Rodríguez Creixems, Marta | Ruiz Serrano, María Jesús.

Principales líneas de investigación

- Infección grave del tracto respiratorio inferior.
- Infección bacteriémica e infección relacionada con el catéter.
- Infección en pacientes inmunocomprometidos y trasplantados.
- Micosis sistémicas hospitalarias.
- *C. difficile*.
- Tuberculosis y enfermedades producidas por micobacterias.

Publicaciones científicas más relevantes

DE EGEA V., MUNOZ P., VALERIO M., DE ALARCON A., LEPE J.A., MIRO J.M. ET AL. Characteristics and outcome of Streptococcus pneumoniae endocarditis in the XXI century: A systematic review of 111 cases (2000-2013). *Medicine (United States)*. 2015;94(39):e1562-.

GONZÁLEZ-DEL VECCHIO M., CATALAN P., DE EGEA V., RODRÍGUEZ-BORLADO A., MARTOS C., PADILLA B. ET AL. An algorithm to diagnose influenza infection: evaluating the clinical importance and impact on hospital costs of screening with rapid antigen detection tests. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;34(6):1081-1085.

BUNSOW E., GONZÁLEZ-DEL VECCHIO M., SÁNCHEZ C., MUNOZ P., BURILLO A., BOUZA E.. Improved sepsis alert with a

telephone call from the clinical microbiology laboratory a clinical trial. *Medicine (United States)*. 2015;94(39):e1454

MARCOS-ZAMBRANO L.J., ESCRIBANO P., SANGUINETTI M., GÓMEZ G. DE LA PEDROSA E., DE CAROLIS E., VELLA A. ET AL. Clusters of patients with candidaemia due to genotypes of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*: Differences in frequency between hospitals. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(7):677-683.

MARTÍNEZ-JIMENEZ M.C., MUNOZ P., VALERIO M., ALONSO R., MARTOS C., GUINEA J. ET AL. *Candida* biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(8):2354-2361.

A destacar

Durante el año 2015, nuestro grupo ha estado trabajando en diferentes aspectos de las infecciones respiratorias. Voy a resumir algunos de los logros, con exclusión de los que se producen en el campo de la tuberculosis que se declararán en otros lugares.

Neumococo y las otras infecciones bacterianas respiratorias.

Hemos descrito la situación actual de la endocarditis causada por *Streptococcus pneumoniae*, una complicación poco frecuente pero devastadora de la neumonía neumocócica. Hemos representado criterios de sospecha y de gestión. Characteristics and Outcome of Streptococcus pneumoniae Endocarditis. *Medicine*. 2015 Sep;94(39):e1562.

Hemos participado en diferentes Guías clínicas

- Executive summary of the diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline From the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2015 Nov;33(9):626-32.
- Managing skin and soft-tissue infection and nosocomial pneumonia caused by MRSA: a 2014 follow-up survey. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Apr 24;45 Suppl 1:S1-14.
- We participated in assessing the value of scores to screen patients with pneumonia caused by

MDR microorganisms Individualizing risk of multidrug-resistant pathogens in community-onset pneumonia. *PLoSOne*. 2015 Apr 10;10

En el campo de las infecciones respiratorias virales.

Seguimos siendo activos en el campo de la Gripe para mejorar el valor de los algoritmos actuales de diagnóstico. An algorithm to diagnose influenza infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Jun;34(6):1081-5. PMID: 25620782.

En el campo de la sepsis en general, y particularmente las contribuciones a la alerta de sepsis en los hospitales.

Se demuestra la situación de alerta y el conocimiento en los hospitales generales y el valor de los hemocultivos para prevenir la Sepsis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(39):e1454.

En el campo de infecciones fúngicas.

Nos hemos mantenido muy activos en la implementación y evaluación de los programas de Antifungal stewardship, siendo en este campo uno de los principales grupos de estudio.

Hemos incorporado una nueva especie de *Aspergillus* al conocimiento científico y también hemos mejorado la interpretación diagnóstica de aislamiento de *Aspergillus* en muestras respiratorias.

Grupo 28

Programa: Lesión Pulmonar Aguda / Hipertensión Pulmonar

Investigador Principal: Pérez Vizcaíno, Francisco



Integrantes



CONTRATADOS: Barreira Barba, Bianca | Martínez Ramas, Andrea | Moreno Gutiérrez, Laura.

ADSCRITOS: Cogolludo Torralba, Ángel Luis | Morales Cano, Daniel.

Principales líneas de investigación

La hipertensión pulmonar es una condición caracterizada por un aumento de la resistencia vascular pulmonar cuya fisiopatología es compleja y aún no está bien caracterizada. Nuestro interés se centra fundamentalmente en los mecanismos implicados en la vasodilatación pulmonar y en la inhibición de proliferación celular con el fin de identificar y diseñar nuevos fármacos que pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

El daño pulmonar agudo (ALI) o su forma más grave, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), se caracteriza por edema pulmonar y colapso alveolar que conduce a hipoxemia arterial grave. Aunque las estrategias protectoras de soporte ventilatorio han permitido mejorar el pronóstico de los pacientes, la mortalidad asociada se mantiene intolerablemente

elevada. Nuestro interés se centra en caracterizar la respuesta inflamatoria vascular pulmonar asociada al daño pulmonar agudo y en la identificación de dianas terapéuticas para mejorar el pronóstico en estos pacientes.

Nuestro trabajo se centra en analizar el papel fisiopatológico de diferentes vías de señalización en estas patologías: 1) Esfingolípidos. Son componentes de la membrana plasmática de todas las células eucariotas cuyos productos de hidrólisis (ceramidas y esfingosinas) desempeñan un papel clave en diversas vías de transducción de señales. 2) Receptores de inmunidad innata y patrones moleculares asociados a peligro. 3) microRNAs.

Publicaciones científicas más relevantes

PRIETO-LLORET J., RAMÍREZ M., OLEA E., MORAL-SANZ J., COGOLLUDO A., CASTANEDA J. ET AL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction, carotid body function and erythropoietin production in adult rats perinatally exposed to hyperoxia. *Journal of Physiology*. 2015;593(11):2459-2477.

MORALES-CANO D., MORENO L., BARREIRA B., PANDOLFI R., CHAMORRO V., JIMENEZ R. ET AL. Kv7 channels critically determine coronary artery reactivity: Left-right differences and down-regulation by hyperglycaemia. *Cardiovascular Research*. 2015;106(1):98-108.

TORAL M., ROMERO M., JIMENEZ R., MAHMOUD A.M., BARROSO E., GÓMEZ-GUZMAN M. ET AL. Carnitine palmitoyltransferase-1 up-regulation by PPAR- β/δ prevents lipid-induced endothelial dysfunction. *Clinical Science*. 2015;129(9):823-837.

JIMENEZ R., LÓPEZ-SEPULVEDA R., ROMERO M., TORAL M., COGOLLUDO A., PÉREZ-VIZCAINO F. ET AL. Quercetin and its metabolites inhibit the membrane NADPH oxidase activity in vascular smooth muscle cells from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Food and Function*. 2015;6(2):409-414.

TORAL M., GÓMEZ-GUZMAN M., JIMENEZ R., ROMERO M., ZARZUELO M.J., UTRILLA M.P. ET AL. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor β/δ agonist GW0742 prevents hypertension, vascular inflammatory and oxidative status, and endothelial dysfunction in diet-induced obesity. *Journal of Hypertension*. 2015;33(9):1831-1844.

A destacar

PROYECTO FINANCIADO: Micrnas en disfuncion vascular pulmonar: implicaciones fisiopatologicas y terapeuticas. SAF2014- 55399R (01/01/2015-31/12/2016) 110.000 €

PROYECTO FINANCIADO: Potencial terapéutico de los exosomas derivados de las células mesenquimales y las células endoteliales progenitoras tardías en displasia broncopulmonar e hipertensión pulmonar.

Grupo 29

Programa: Lesión Pulmonar Aguda

Investigador Principal: Villar Hernández, Jesús



Integrantes



CONTRATADOS: Ramos Nuez, Angela María.

ADSCRITOS: Acosta Herrera, Marialbert | Blanco Varela, Jesús | Corrales Moreno, Almudena | Del Pino Yanes, María del Mar | Flores Infante, Carlos Alberto | Pérez Mendez, Lina Inmaculada | Valladares Parrilla, Francisco.

Principales líneas de investigación

- Epidemiología y Estratificación del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA.).
- Susceptibilidad Genética del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.
- Lesión Pulmonar Inducida por la Ventilación Mecánica.
- Mecanismos Celulares y Moleculares de Reparación Pulmonar.
- Investigando Vías Genéticas de Activación y de Señalización entre el ARDS, el Asma y la Fibrosis Pulmonar.

Publicaciones científicas más relevantes

VILLAR J., FERNÁNDEZ R.L., AMBROS A., PARRA L., BLANCO J., DOMINGUEZ-BERROT A.M. ET AL. A clinical classification of the acute respiratory distress syndrome for predicting outcome and guiding medical therapy. *Critical Care Medicine*. 2015;43(2):346-353.

CABRERA-BENITEZ N.E., VALLADARES F., GARCÍA-HERNANDEZ S., RAMOS-NUEZ A., MARTÍN-BARRASA J.L., MARTÍNEZ-SAAVEDRA M.-T. ET AL. Altered profile of circulating endothelial-derived microparticles in ventilator-induced lung injury. *Critical Care Medicine*. 2015;43(12):e551-e559.

ACOSTA-HERRERA M., PINO-YANES M., BLANCO J., BALLESTEROS J.C., AMBROS A., CORRALES A. ET AL. Common va-

riants of NFE2L2 gene predisposes to acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. *Critical Care*. 2015.

ACOSTA-HERRERA M., LORENZO-DIAZ F., PINO-YANES M., CORRALES A., VALLADARES F., KLASSERT T.E. ET AL. Lung transcriptomics during protective ventilatory support in sepsis-induced acute lung injury. *PLoS ONE*. 2015;10(7).

VILLAR J., CABRERA-BENITEZ N.E., VALLADARES F., GARCÍA-HERNANDEZ S., RAMOS-NUEZ, MARTÍN-BARRASA J.L. ET AL. Tryptase is involved in the development of early ventilator-induced pulmonary fibrosis in sepsis-induced lung injury. *Critical Care*. 2015;19(1).

A destacar

PROYECTOS

PI13/0119: Efectividad del NAVA en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. ISCIII. IP: Jesús Villar. • PI2012-FMM: Estudio para evaluar la eficacia de dexametasona en pacientes con ARDS. Fundación Mutua Madrileña. IP: Jesús Villar • REB11-024: Practice Pattern Variation in Discontinuing Mechanical Ventilation in Critically Ill. Ministry of Research, Canada. IP: Karen Burns & Jesús Villar • PI11/0623: Susceptibilidad genética al asma. ISCIII. IP: Carlos Flores. • FP7-REGPOT-2012-2013-1: IMBRAIN: Improvement of Biomedical Research and Innovation in the Canary Islands. CORDIS. • NAVA en pacientes con Insuficiencia Respiratoria. MAQUET. IP: Jesús Villar • PI-0279-2012: Identificación de mecanismos genéticos en reacciones de hipersensibilidad y caracterización de redes funcionales con Biología de Sistemas. Junta de Andalucía. Co-IP: Carlos Flores. • PI14-00844: Implicaciones de la susceptibilidad genética y alteraciones del microbioma en la patogénesis del ARDS. ISCIII. IP: Carlos Flores.

CONTRATOS PERSONAL INVESTIGADOR

CD11/00104: Contrato Post-Doctoral Sara Borrel. • FI11/00074: Contrato Predoctoral Formación Investigación Salud. • FI12/00493: Contrato predoctoral Formación Investigación Salud. • CD13/00304: Contrato Post-Doctoral Sara Borrel.

PATENTES

Certificado-Título Patente de Invención ES2385443 07/11/2013, P201031978, • Certificado-Título Patente de Invención ES2408281 24/04/2014 P201131785 • Certificado-Título Patente de Invención ES2481990 29/09/2015 P201232075 • Solicitud Patente: P201531475 "Método para determinar ascendencia geográfica de un sujeto"

COLABORACIONES GRUPOS EXTRANJEROS

Arthur Slutsky: Keenan Research Center for Biomedical Science, Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital, Toronto. • Robert Kacmarek: Department Respiratory Care, Massachusetts General Hospital, Boston. • Joe García: Arizona Health Sciences Center, University of Arizona, Tucson. • Shwu-Fan Ma: Section Pulmonary and Critical Care Medicine, University Chicago, Illinois.

OTRAS CONSIDERACIONES

Jesús Villar: evaluador para *New England Journal Medicine*, *AJRCCM*, *Intensive Care Medicine*, *Critical Care*, *Minerva Anestesiológica* *Respiratory Care*. • Jesús Villar: Comité Editorial *Intensive Care Monitor* y *Faculty 1000* • Carlos Flores: Comité Editorial *ISRN Pulmonology*, *Clinical Antiinflammatory & Antiallergy Drugs*.

Institución: Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS)

Contacto: Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín · Barranco de la Ballena, S/N. Planta 4ª, Ala Sur. 35019 Las Palmas de Gran Canaria · Teléfono: 928 449 413 · E.mail: jesus.villar54@gmail.com

Website: <http://www.ciberes.org/>

Grupo 30

Programa: Cáncer de Pulmón / EPOC / Neumonía

Investigador Principal: Monsó Molas, Eduard



Integrantes



CONTRATADOS: García Núñez, M^a Ángeles | Millares Costas, Laura | Parraga Niño, Noemí | Setó Gort, Laia.

ADSCRITOS: Andreo García, Felipe Cristobal | Castellà Fernández, Eva | Cubero de Frutos, Noelia | García Olive, Ignasi | Llatjos Sanuy, Maria | López Alujes, Pedro Enrique | Marín Tapia, Alicia | Martínez Rivera, Carlos | Mateu Pruñonosa, Lourdes | Modol Deltell, Josep M^a | Morera Prat, José | Pedro Botet Montoya, M^a Luisa | Pomares Amigo, Xavier | Rosell Gratacos, Antoni | Sabria Leal, Miguel | Sopena Galindo, Nieves | Vigil Giménez, Laura.

Principales líneas de investigación

En Cáncer de Pulmón, el grupo ha coordinado el Proyecto Estratégico del PCI de Cáncer de Pulmón durante el periodo 2013-2015, cuyo objetivo ha sido la caracterización clínica y molecular del cáncer de pulmón en estadios iniciales. En este Proyecto se han creado tres cohortes de cáncer de pulmón estadio inicial (I/IIp), con obtención de información clínica y de seguimiento, de muestras de tejido pulmonar tumoral y no tumoral, y de sangre periférica, registradas en la Plataforma Biobanco Pulmonar de CibeRes.

En EPOC, el Grupo ha participado en el PCI incluyendo pacientes en una cohorte de EPOC de diagnóstico inicial (Early-COPD Cohort) y en una cohorte de pacientes EPOC severa y características de fragilidad por exacerbación frecuente. De las muestras obtenidas de estas cohortes, el grupo efectúa el análisis de respuesta inflamatoria bronquial y el estudio de la microbiología bronquial.

En Neumonía, el Grupo actúa como colaborador del PCI, participando en el registro de enfermedad neumocócica invasiva y el análisis de determinantes de mortalidad precoz de la neumonía neumocócica bacteriémica. El Grupo lidera la investigación del Programa en neumonía nosocomial fuera de la UCI (NNPNV), dónde coordina un estudio multicéntrico prospectivo, con intervención terapéutica, sobre la incidencia de esta complicación en hospitales de nuestro entorno (NEUNOS14).

El Grupo mantiene una línea de estudio sobre los aspectos clínicos y moleculares de la legionelosis, que incluye el registro prospectivo de casos nuevos. En salud ambiental se estudian los efectos y consecuencias de diferentes medidas de desinfección sobre la presencia de Legionella, aplicadas en agua sanitaria, y evalúa técnicas de tipado molecular para Legionella.

El Grupo participa en el PCI de hipertensión pulmonar, a ejecutar a partir de 2016.

Publicaciones científicas más relevantes

SANZ-SANTOS J., SERRA M., GALLEGO M., MONTON C., COSIO B., SAULEDA J. ET AL. Determinants of false-negative results in non-small-cell lung cancer staging by endobronchial ultrasound-guided needle aspiration. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2015;47(4):642-647.

BURGOS J., LUJAN M., LARROSA M.N., PEDRO-BOTET M.L., FONTANALS D., QUESADA M.D. ET AL. The problem of early mortality in pneumococcal pneumonia: A study of risk factors. *European Respiratory Journal*. 2015;46(2):561-564.

MILLARES L., PÉREZ-BROCAL V., FERRARI R., GALLEGO M., POMARES X., GARCÍA-NÚÑEZ M. ET AL. Functional metagenomics of the bronchial microbiome in COPD. *PLoS ONE*. 2015;10(12).

MILLARES L., SERRA M., ANDREO F., SANZ-SANTOS J., MONTON C., GRIMAU C. ET AL. Assessment of methylation status of locoregional lymph nodes in lung cancer using EBUS-NA. *Clinical and Experimental Metastasis*. 2015;32(7):637-646.

POMARES X., MONTON C., BARE M., PONT M., ESTIRADO C., GEA J. ET AL. Emergency Hospital Care for Exacerbation of COPD: Is Inhaled Maintenance Therapy Modified?. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015.

A destacar

Coordinación del PCI de Cáncer_CIBERES 2013-15.

La Jefatura de Grupo es IP de proyectos Integrados de Investigación en Cáncer y Broncología Intervencionista de SEPAR, coordinando la gestión de la información clínica de las cohortes participantes y la obtención y procesado del material biológico.

Convenios de colaboración con RETIC_Cáncer del ISCIII y la empresa AMADIX, para la innovación en herramientas diagnósticas en oncología.

Demostración de la utilidad pronóstica de la identificación de metilación de los genes APC y p16 en cáncer de pulmón en muestras ganglionares mediastínicas por técnicas no invasivas, con continuidad de dicho proyecto en el PCI Cáncer de pulmón de Ciberes 2016-18.

EPOC: mantenimiento de línea de investigación sobre microbiología respiratoria y su impacto sobre la enfermedad. Se han descrito por primera vez los cambios funcionales durante la exacerbación mediante secuenciación shotgun, asociados al "metabolismo de carbohidratos", y en las vías de "Cáncer" y "Crecimiento y Muerte Celular", con trascendencia potencial en la historia natural de los pacientes con

EPOC que sufren exacerbaciones frecuentes, al ser la EPOC factor de riesgo de cáncer de pulmón.

La Jefatura de Grupo es IP del proyecto coordinado PI15/00167: "Microbioma Respiratorio en la EPOC", a iniciar en 2016, y workpackage de la línea de investigación en EPOC de Ciberes.

IP en el proyecto NEUNOS14, del que se ha completado la 1ª fase, que ha permitido conocer la incidencia de neumonía nosocomial y caracterizar los pacientes afectados, antes de la implementación de una acción preventiva, a la que se sucederá una segunda fase del proyecto.

Convenio con la Agencia de Salud Pública de Cataluña que acredita al grupo como centro de Referencia para el tipado de Legionella en Cataluña.

Patente P201531409 y convenio con GAS Natural Fenosa para extensión de la misma.

Participación en el desarrollo del PCI de hipertensión pulmonar, a ejecutar a partir de 2016, como línea de investigación, asumiendo responsabilidades en los workpackages a desarrollar.

Grupo 31

Programa: EPOC

Investigador Principal: Ruiz Cabello Osuna, Jesús



Integrantes



CONTRATADOS: Santos Oviedo, Arnoldo de Jesús.

ADSCRITOS: Benito Vicente, Marina | Bilbao Luri, Izaskun | Herranz Rabanal, Fernando | Izquierdo García, José Luís | Lechuga Vieco, Ana Victoria | Pellico Sáez, Juan | Rodríguez Ramírez de Arellano, Ignacio | Villa Valverde, Palmira.

Principales líneas de investigación

El grupo está integrado en la Unidad de Imagen Avanzada (UIA), que fue establecida en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares a principios de 2012. Somos un grupo multidisciplinar centrado en el desarrollo de nuevas aplicaciones de imagen y desarrollos de imagen molecular que ampliarán el conocimiento a nivel molecular y celular de las diferentes enfermedades cardiovasculares y pulmonares. Con este objetivo, la investigación de nuestro grupo se centra en 1) Imagen Cardiovascular y Pulmonar, 2) Nanomedicina y Radioquímica y 3) Metabolómica. Contamos con especialistas en gran parte de las tecnologías de imagen punteras, incluyendo las siguientes modalidades: resonancia magnética, tomografía computarizada, imagen nuclear (PET), ultrasonido (ecocardiografía) y óptica (luminiscencia bi y tri - dimensional y fluorescencia). En el campo de la Nanomedicina contamos con un

laboratorio de nanotecnología y química orgánica en el que desarrollamos nuevas nanopartículas, sondas moleculares y técnicas de biofuncionalización para el diagnóstico y tratamiento de las distintas enfermedades cardiovasculares y pulmonares. Actualmente producimos nanopartículas multifuncionales para todas las técnicas de imagen disponibles en nuestra institución, como óxido de hierro, liposomas, nanofósforos de conversión ascendente y nanopartículas de oro, todos ellos funcionalizados hacia diferentes biomarcadores cardiovasculares y pulmonares. Así mismo, hemos inaugurado un nuevo laboratorio de 68Ga y desde principios de 2014 se encuentra plenamente operativo un nuevo laboratorio de radioquímica 89Zr para proporcionar radiotrazadores específicos para PET para la obtención de imágenes nucleares. Por último, el grupo tiene también una larga experiencia en la aplicación

de los análisis metabólicos para el estudio de diferentes patologías, mediante el uso de espectroscopia por resonancia magnética y espectrometría de masas y diferentes herramientas de estadística de-

sarrolladas dentro del grupo. Nuestros proyectos de investigación abarcan desde el desarrollo técnico y avances químicos hasta los estudios in vitro y el seguimiento de los procesos biológicos in vivo.

Publicaciones científicas más relevantes

GROULT H., RUIZ-CABELLO J., PELLICO J., LECHUGA-VIECO A.V., BHAVESH R., ZAMAI M. ET AL. Parallel multifunctionalization of nanoparticles: A one-step modular approach for in vivo imaging. *Bioconjugate Chemistry*. 2015;26(1):153-160.

GONZÁLEZ-VALDES I., HIDALGO I., BUJARRABAL A., LARRA-PEZZI E., PADRON-BARTHE L., GARCÍA-PAVIA P. ET AL. Bmi1 limits dilated cardiomyopathy and heart failure by inhibiting cardiac senescence. *Nature Communications*. 2015;6.

SALINAS B., RUIZ-CABELLO J., LECHUGA-VIECO A.V., BENITO M., HERRANZ F.. Surface-Functionalized Nanoparticles by Olefin Metathesis: A Chemoselective Approach for in Vivo

Characterization of Atherosclerosis Plaque. *Chemistry - A European Journal*. 2015;21(29):10450-10456.

PÉREZ-MEDINA C., TANG J., ABDEL-ATTI D., HOGSTAD B., MERAD M., FISHER E.A. ET AL. PET imaging of tumor-associated macrophages with ⁸⁹Zr-labeled high-density lipoprotein nanoparticles. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(8):1272-1277.

ALCOCER-GÓMEZ E., ULECIA-MORON C., MARIN-AGUILAR F., RYBKINA T., CASAS-BARQUERO N., RUIZ-CABELLO J. ET AL. Stress-Induced Depressive Behaviors Require a Functional NLRP3 Inflammasome. *Molecular Neurobiology*. 2015.

A destacar

A lo largo del 2015 el grupo 31, dirigido por el Dr. Ruiz-Cabello ha participado en 7 proyectos competitivos, centrados principalmente en EPOC, ALI, Hipertensión pulmonar, Nanomedicina y Aterosclerosis. Además este año se han comenzado otros dos, uno del ministerio para la detección precoz de la hipertensión pulmonar mediante imagen avanzada (SAF2014-58920-R) y otro, financiado por el Instituto de Salud Carlos III para el estudio del papel y efecto de la inhibición de HIF-1 sobre la progresión de la aterosclerosis (PI14-01427), que será también relevante en el contexto de la Hipertensión. Para el desarrollo de estos proyectos y publicaciones el grupo ha continuado colaborando de forma activa con otros grupos CIBER, nacionales e internacionales. Hemos colaborado con el programa de Tuberculosis, sobre todo procesando, midiendo y analizando muestras de orina de esta enfermedad en colaboración con miembros del grupo 17 del Dr. Vicente Ausina (Cristina Prat y José A. Dominguez), que ha contado con financiación SEPAR.

En el campo formativo el grupo presentó una tesis doctoral, defendida por el estudiante Hugo Groult el 15 de julio de 2015 en la Universidad Complutense de Madrid, obteniendo la máxima calificación de sobresaliente cum Laude. Esta tesis corresponde a parte del proyecto europeo PINET coordinado por CIBERES. Asimismo se ha asistido a un total de 5 congresos, con 4 ponencias orales y 5 pósteres donde hemos presentado los principales resultados del grupo. Una de estas ponencias, fue seleccionada y presentada por el doctorando Juan Pellico obtuvo la mención de mejor comunicación oral del Congreso anual de la Sociedad Europea de Imagen Molecular. Asimismo se nos ha invitado a 4 charlas. Finalmente, participamos activamente en la gestión de CIBERES, como miembros de la Comisión de docencia y desde diciembre del 2015 en la sub-dirección de CIBERES.

Institución: Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares

Contacto: c/ Melchor Fernández Almagro, 3. 28029 Madrid · Teléfono: 91 453 12 00 (Ext. 4105)

E.mail: ruizcabe@cnic.es · **Website:** <http://www.cnic.es/es/unidades/imagen/index.php>

Grupo 32

Programa: Nuevas Dianas Terapéuticas

Investigador Principal: Ortín Montón, Juan



Integrantes



CONTRATADOS: González Sanz, Rubén | Marcos Villar, Laura | Pazo Fernández, Alejandra | Vázquez Alcaraz, Mónica.

ADSCRITOS: Chávez González, Juan Pablo | Coloma Ciudad, Rocío | De Lucas Arias, Susana | Falcón Escalona, Ana | Landeras Bueno, Sara | Llompart Vázquez, Catalina María | Melero Fontdevila, José Antonio | Nieto Martín, Amelia | Peredo Hernández, Joan | Pérez Cidoncha, María Teresa | Rodríguez Rodríguez, Paloma | Soledad Ver, Lorena.

Principales líneas de investigación

- Mecanismos de interacción entre el virus de la gripe y la célula hospedadora.
- Mecanismos de patogenicidad del virus de la gripe.
- Estudio de las glicoproteínas del virus respiratorio sincitial humano y del metaneumovirus.

Publicaciones científicas más relevantes

Falcon A., Cuevas M.T., Rodríguez-Frandsen A., Reyes N., Pozo F., Moreno S. et al. CCR5 deficiency predisposes to fatal outcome in influenza virus infection. *Journal of General Virology*. 2015;96(8):2074-2078.

Ortín J., Martín-Benito J.. The RNA synthesis machinery of negative-stranded RNA viruses. *Virology*. 2015;479-480:532-544.

Gilman M.S.A., Moin S.M., Mas V., Chen M., Patel N.K., Kramer K. et al. Characterization of a Prefusion-Specific Antibody That Recognizes a Quaternary, Cleavage-Dependent Epitope on the RSV Fusion Glycoprotein. *PLoS Pathogens*. 2015;11(7).

Ver LS, Marcos-Villar L, Landeras-Bueno S, Nieto A, Ortín J. The Cellular Factor NXP2/MORC3 Is a Positive Regulator of Influenza Virus Multiplication. *Journal of virology*. 2015;89(19):10023-30.

Trento A, Ábrego L, Rodríguez-Fernández R, González-Sánchez MI, González-Martínez F, Delfraro A et al. Conservation of G-Protein Epitopes in Respiratory Syncytial Virus (Group A) Despite Broad Genetic Diversity: Is Antibody Selection Involved in Virus Evolution?. *Journal of virology*. 2015;89(15):7776-85.

A destacar

El virus de la gripe establece una red muy compleja de interacciones con la célula hospedadora y de acuerdo con ello se sabe que su patogenicidad depende de un número elevado de interacciones virus-hospedador. Ello sugiere que el resultado final de una eficaz replicación del virus de la gripe se basa en un conjunto de interacciones virus-célula hospedadora, en la que existen dos factores que lo modulan; los determinantes de patogenicidad del virus y los determinantes genéticos del hospedador. Hemos caracterizado alguno de los factores celulares que interactúan con proteínas del virus de la gripe y modulan su ciclo replicativo, como el factor celular NXP2/MORC3, que es un modulador positivo de la replicación viral en células cultivos. Por otro lado hemos caracterizado un factor de riesgo para la población humana, el receptor de quimiocinas CCR5, observando que la presencia en homocigosis de una forma delecionada de este receptor, aumenta muy significativamente el porcentaje de fallecimiento en la infección por el virus de la gripe.

También se ha avanzado en el estudio de la glicoproteína F del virus respiratorio sincitial humano (hRSV) y del metaneumovirus humano (hMPV), virus estrechamente relacionados clínica y genéticamente. Se purificó homogéneamente la proteína F del hMPV, en su conformación postfusión, lo que nos permitió cristalizarla y determinar su estructura atómica. La comparación de esta estructura con la proteína F de otros paramixovirus reveló una gran similitud con la proteína F del hRSV y más diferencias con las de otros dos paramixovirus (PIV3 y NDV).

A pesar de la crosreactividad entre la proteína F del hRSV y del hMPV observada con un anticuerpo monoclonal, antisueros policlonales frente a ambas proteínas no fueron crosreactivos. Esto permite plantearlos la construcción de proteínas F quiméricas que pudieran servir de vacuna "universal" frente a los Pneumovirinae.

Grupo 33

Programa: Lesión Pulmonar Aguda / Neumonía

Investigador Principal: Blanch Torra, Lluís



Integrantes



CONTRATADOS: Broceño Corrales, Cristina | Guillamat Prats, Raquel | Montanyà Castells, Jaume | Turón Viñas, Marc.

ADSCRITOS: Artigas Raventos, Antonio | Fernández Fernández, Rafael | Ferrer Roca, Ricard | López Aguilar, Josefina | Martín Loeches Carrondo, Ignacio Esteban | Martínez Pérez, Melcior | Ochagavía Calvo, Ana | Sales López, Bernat | Valles Daunis, Jorge | Villagra García, Ana María

Principales líneas de investigación

Las principales líneas de investigación de nuestro grupo combinan los estudios clínicos y preclínicos desde una perspectiva traslacional y se enmarcan en dos grandes áreas:

- Lesión Pulmonar Aguda: Diagnóstico precoz, fisiopatología y nuevas estrategias terapéuticas en la Lesión Pulmonar Aguda. (Grupos CIBERES 23, 29 y 33)
- Neumonía: Proyecto de Investigación Traslacional Multidisciplinar en Infecciones del Tracto Respiratorio. (Grupos CIBERES 14 y 33).

Estamos interesados en la caracterización de alteraciones moleculares, celulares y fisiológicas relacionadas con el desarrollo de lesión pulmonar aguda, así como en la repercusión a otros órganos o sistemas y en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

LÍNEAS:

1. Monitorización del paciente crítico: Monitorización no invasiva • Desarrollo de software para la monitoriza-

ción continua de los pacientes críticos en ventilación mecánica (VM). Procesamiento y almacenamiento de señales digitales que provienen de los equipos de monitorización o de los ventiladores. • Software para interpretación, análisis multimodal-multicanal e interpretación computerizada fisiológico-diagnóstica de señales biomédicas.

2. Desarrollo de modelos experimentales (animales y cultivos celulares) para la caracterización de nuevos mecanismos implicados en la lesión pulmonar aguda (LPA) y estrategias de prevención. (Grupos CIBERES 23, 29 y 33).
3. Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el manejo LPA y SDRA: Abordaje farmacológico por vía sistémica o inhalada mediante la administración de anticoagulantes, heparina, AT-III, trombomodulina en modelos animales y cultivos celulares. • Terapia celular basada en la instilación local de células mesenquimales o alveolares tipo II en modelos animales de LPA.

4. Abordaje clínico y experimental del eje cerebro-pulmón durante la ventilación mecánica- (Grupos CIBERES 29 y 33; GTC-I3A CIBER BBN y SEPAR): alteraciones moleculares en cerebro y pulmón • caracterización de alteraciones neuropsicológicas/psicopatológicas y evaluación cognitiva • integridad del sistema nervioso autónomo durante la VM colabora-

ción con CIBER-BBN-SEPAR. • viabilidad, seguridad y eficacia de la rehabilitación neurocognitiva en los pacientes con VM.

5. Estudio de la interacción paciente-ventilador durante la VM: Incidencia de asincronías • Caracterización de las asincronías • Parámetros implicados • Consecuencias de la mala interacción paciente/ventilador.

Publicaciones científicas más relevantes

GARCÍA-PRieto E., LÓPEZ-AGUILAR J., PARRA-RUIZ D., AMADO-RODRÍGUEZ L., LÓPEZ-ALONSO I., BLAZQUEZ-PRieto J. ET AL. Impact of Recruitment on Static and Dynamic Lung Strain in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology*. 2015

QUILEZ M.E., RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ R., TURON M., FERNÁNDEZ-GONZALO S., VILLAR J., KACMAREK R.M. ET AL. Moderate peep after tracheal lipopolysaccharide instillation prevents inflammation and modifies the pattern of brain neuronal activation. *Shock*. 2015;44(6):601-608.

MURIAS G., DE HARO C., BLANCH L. Does this ventilated patient have asynchronies? Recognizing reverse triggering

and entrainment at the bedside. *Intensive Care Medicine*. 2015;:1-4.

MARTÍN-LOECHES I., POVOA P., RODRÍGUEZ A., CURCIO D., SUAREZ D., MIRA J.-P. ET AL. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): A multicentre, prospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015

BLANCH L, VILLAGRA A, SALES B, MONTANYA J, LUCANGELO U, LUJÁN M ET AL. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive care medicine*. 2015

A destacar

Nuestro objetivo es mejorar el conocimiento de las enfermedades respiratorias en el paciente crítico mediante un abordaje multidisciplinar y traslacional. Nuestros proyectos están orientados a transferir a sociedad y mercado desarrollos que contribuyan a mejorar la salud y generar riqueza. Contamos con patentes y una Spin-off. Cooperamos con redes nacionales/internacionales en estudios clínicos e innovación.

RESULTADOS DESTACABLES Desarrollo de proyectos traslacionales financiados en el marco del programa AES: PI15/02204. Terapia celular inmunomoduladora en la sepsis. ISCIII (2016-2018) • PI13/02204: Influencia del desacoplamiento persistente paciente/ventilador en la aparición de alteraciones cognitivas y psicopatológicas en el paciente crítico: Estudio clínico multicéntrico y mecanístico. (Grupos CIBERES 29-33) • PI13/02189. Investigación traslacional en el paciente frágil sometido a VM: De modelos experimentales a oportunidades terapéuticas. • PI12/02548 Trasplante de células alveolares tipo II en modelos experimentales de Lesión Pulmonar Aguda. (Grupos CIBERES 23 y 33) Proyectos internacionales financiados en el contexto de la monitorización del paciente crítico: EU THALEA I

y II "Telemonitoring and Telemedicine for Hospitals Assisted by ICT for Life saving co-morbid patients in Europe As part of a Patient personalised care program of the EU" • Colaboración EU-Egipto para la mejora de la monitorización de los pacientes graves. • Colaborativo CIBERES-SEPAR-CIBERBBN: Effects of an early neurocognitive intervention on patient-ventilator interaction and stress in critically ill patients receiving MV

OTROS LOGROS: Global Sepsis Award for non-governmental organizations, health care provider groups and patient advocacy groups (A Artigas) • ESICM established investigator award Cell therapies for the treatment of ALInjury in an experimental model (A Artigas) • Beca Taulí Excelencia: Desarrollo de un modelo experimental de asincronías controladas para el análisis de los mecanismos involucrados en las alteraciones cognitivas o psicopatológicas en los pacientes ventilados. (2015-2016) IP: J López-Aguilar • Convenio con Grífols. Effect of Antithrombin in an in vitro model of ALI. • Beca iniciación a la investigación 2015 CIBERES • Desarrollo de Ensayos clínicos multicéntricos en el campo de la Neumonía asociada a VM.

Grupo 34

Programa: Nuevas Dianas Terapéuticas

Investigadora Principal: Menéndez Fernández, Margarita



Integrantes



CONTRATADOS: Bustamante Spuch, Noemí | Iglesias Bexiga, Manuel Alberto.

ADSCRITOS: Álvarez Pérez, Mónica | Campanero Rhodes, María Asunción | Kalograiaki, Ioanna | López Merino, Lara | Rico Lastres, Palma | Solís Sánchez, María Dolores.

Principales líneas de investigación

La actividad del grupo está focalizada en la caracterización en profundidad de relaciones estructura/función en biomoléculas y procesos de reconocimiento molecular, con especial interés en:

1. factores de virulencia de bacterias.
2. búsqueda y caracterización de nuevos antimicrobianos.
3. interacciones patógeno-hospedador.
4. desarrollo de nuevos microarrays de diseño.

Publicaciones científicas más relevantes

DIEZ-MARTÍNEZ R., DE PAZ H.D., GARCÍA-FERNÁNDEZ E., BUSTAMANTE N., EULER C.W., FISCHETTI V.A. ET AL. A novel chimeric phage lysin with high in vitro and in vivo bactericidal activity against *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(6):1763-1773.

RICO-LASTRES P., DIEZ-MARTÍNEZ R., IGLESIAS-BEXIGA M., BUSTAMANTE N., ALDRIDGE C., HESEK D. ET AL. Substrate recognition and catalysis by LytB, a pneumococcal peptidoglycan hydrolase involved in virulence. *Scientific Reports*. 2015;5.

CAMPANERO-RHODES M.A., LLOBET E., BENGOCHEA J.A., SOLIS D.. Bacteria microarrays as sensitive tools for exploring

pathogen surface epitopes and recognition by host receptors. *RSC Advances*. 2015;5(10):7173-7181.

SINGH A.K., BERBIS M.A., BALLMANN M.Z., KILCOYNE M., MENENDEZ M., NGUYEN T.H. ET AL. Structure and sialyllactose binding of the carboxy-terminal head domain of the fibre from a siadenovirus, Turkey adenovirus 3. *PLoS ONE*. 2015;10(9).

SOLIS D., BOVIN N.V., DAVIS A.P., JIMENEZ-BARBERO J., ROMERO A., ROY R. ET AL. A guide into glycosciences: How chemistry, biochemistry and biology cooperate to crack the sugar code. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 2015;1850(1):186-235.

A destacar

RESULTADOS

- Se han caracterizado los perfiles de glicosilación y el reconocimiento por diversas lectinas del sistema inmune innato de la cepa 375 de *Haemophilus influenzae* no tipable (NTHi), un panel de mutantes isogénicos que presentan un lipooligosacárido truncado selectivamente, y otros aislados clínicos de esta bacteria, en colaboración con la Dra. J. Garmendia (Grupo 8 de CIBERES). Se ha iniciado un estudio similar con *S. pneumoniae*, como bacteria Gram+ modelo, y otras especies relacionadas, en colaboración con el Grupo 2 de CIBERES (Dr. E. García). Además se ha demostrado la utilidad de los microarrays de bacterias para la detección de receptores en la superficie de neumococo.
- Se han desarrollado nuevos microarrays de diseño para el estudio de receptores en la superficie de bacterias vivas, utilizando como bacteria modelo la cepa de *E. coli* UTI89, la cual expresa la adhesina bacteriana mejor caracterizada, FimH.
- Se han construido y caracterizado nuevas enzimas líticas con actividad bactericida frente a

S. pneumoniae, *S. pyogenes* y otros patógenos Gram-positivos, en colaboración con el Grupo 2.

- Se han identificado, mediante el cribado de quimiotecas, nuevos compuestos que además de inhibir a la autolisina mayoritaria de *S. pneumoniae* inducen la muerte de la bacteria, también en colaboración con el Grupo 2 de CIBERES.

PROYECTOS INTERNACIONALES Y NACIONALES ACTIVOS:

- 2011-2015. Dynamic interactive nanosystems (EU; FP7-ITN-GA:289003).
- 2012-2016. The Sugar Code: from (bio)chemical concept to clinics (UE; FP7-PEOPLE-2012-ITN-317297).
- 2012-2016. Plataforma bioinformática integrativa para la búsqueda de fármacos: BIPPED2 (CAM; S2010/BMD-2457).
- 2013-2015. Exploring exogenous and endogenous factors as tools for the control of infectious and immune processes (MINECO; BFU2012-36825).

Institución Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Instituto de Química Física Rocasolano · C/ Serrano, 119. 28006 Madrid · Teléfono: 91 561 94 00
E.mail: mmenendez@iqfr.csic.es

Grupo 35

Programa: Apneas del Sueño

Investigador Principal: Barbé Illa, Ferran



Integrantes



CONTRATADOS: Forner Vicente, Marta | Ingles Borda, Sandra | Mias Carballal, María Rosario | Muñoz Bravo, Javier | Sánchez de la Torre, Manuel | Villena Portella, Cristina.

ADSCRITOS: Alonso Fernández, Alberto | Barceló Bennáassar, Antonia | Carrizo Sierra, Santiago | De la Peña Bravo, Monica | Durán Cantolla, Joaquín José | Egea Santaolalla, Carlos Javier | Esquinas López, Cristina | Gómez Falguera, Silvia | Marin Trigo, José María | Martínez Alonso, Montserrat | Mediano San Andrés, Olga | Sánchez de la Torre, Alicia.

Principales líneas de investigación

TRASTORNOS RESPIRATORIOS DURANTE EL SUEÑO

- Evaluación de nuevos métodos diagnósticos y de tratamiento.
- Patogenia de las complicaciones cardiovasculares y metabólicas.
- Desarrollo tecnológico.

Publicaciones científicas más relevantes

SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M., KHALYFA A., SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE A., MARTÍNEZ-ALONSO M., MARTÍNEZ-GARCÍA M.A., BARCELO A. ET AL. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(9):1023-1032.

SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M., NADAL N., CORTIJO A., MASA J.F., DURAN-CANTOLLA J., VALLS J. ET AL. Role of primary care in the follow-up of patients with obstructive sleep apnoea undergoing CPAP treatment: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(4):346-352.

BARBÉ F, SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE A, ABAD J, DURÁN-CANTOLLA J, MEDIANO O, AMILIBIA J ET AL. Effect of obstructive

sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome. *The European respiratory journal*. 2015;45(2):419-27.

MASA J.F., CORRAL J., ALONSO M.L., ORDAX E., TRONCOSO M.F., GONZÁLEZ M. ET AL. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome: Pickwick study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(1):86-95.

SORIANO J.B., LAMPRECHT B., RAMÍREZ A.S., MARTÍNEZ-CAMBLOP P., KAISER B., ALFAGEME I. ET AL. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: A pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(6):443-450.

A destacar

El Grupo 35 del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) está liderado por el doctor Ferran Barbé. El Grupo 35 centra su actividad investigadora en el estudio del Síndrome de Apnea del Sueño (SAHS). En el año 2015 el Grupo 35 fue responsable de 32 publicaciones originales. Además, recibió financiación en convocatorias competitivas para el desarrollo de 14 nuevos proyectos de investigación y ha comenzado su participación en 4 nuevos ensayos clínicos. Dichos proyectos tienen como objetivo conocer las causas subyacentes que originan la manifestación patológica asociada al SAHS, así como el desarrollo y adecuación de tratamientos para los pacientes que presentan esta patología. Además, ha desarro-

llado la primera patente internacional que permite identificar, de manera predictiva y mediante el análisis de microRNAs en plasma, si un paciente con SAHS e hipertensión resistente, responderá al tratamiento con CPAP, disminuyendo su tensión arterial. Asimismo, ha participado en el desarrollo de varios contratos de transferencia de dispositivos simplificados para el diagnóstico del SAHS, y ha desarrollado una nueva spin-off. Por otra parte, el grupo 35 es responsable del desarrollo de una guía clínica para el control y seguimiento de las terapias respiratorias en España. Por último, destacar dos premios recibidos y la participación en más de 20 conferencias por invitación, tanto de ámbito nacional como internacional.

Institución: Instituto de Investigación Biomédica de Lleida. Fundación Dr. Pifarré

Contacto: Avda. Alcalde Rovira Roure, 80.25198 Lleida · Tel.: 973 705 372 · E.mail: febarbe.lleida.ics@gencat.cat

Web: http://www.ciberes.org/index.php?option=com_personal&view=personal&grupo_id=35&Itemid=77

Grupos de Investigación Vinculados

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DE ASMA

- **José María Olaguibel Rivera** (Fundación para la Investigación Médica Aplicada, Navarra).

Integrantes: Elena Almudevar Bercero | María José Álvarez Puebla | Susana Echechipia Madoz | Blanca García Figueroa | Marisa Urdániz Erro.

- **Vicente Plaza Moral** (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona).

Integrantes: Nadia Brienza | Astrid Crespo Lessmann | Jordi Giner Donaire | Eder Mateus | Ana María Muñoz Fernández | Anna Plana Bonamaiso | David Ramos Barbón | Lorena Soto Retes | Alfonso Torrego Fernández | Montserrat Torrejón Lázaro.

PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN DE CÁNCER DE PULMÓN Y DE EPOC

- **José Luis López-Campos Bodineau** (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla).

Integrantes: Emilia Barrot Cortés | Carmen Calero Acuña | Miriam Echevarría Irusta | Ana Montes Worboys | Nicolás Moreno Mata | Francisco Ortega Ruiz | Patricia Ortega Sáenz | Remedios Otero Candelera | Esther Quintana Gallego | Francisco Rodríguez Panadero | José Antonio Rodríguez Portal.

ciberes

Centro de Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Respiratorias



Unión Europea

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

ciber

Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)

Instituto de Salud Carlos III

C/ Monforte de Lemos 3-5. Pabellón 11

28029 Madrid

www.ciberisciii.es