

biodonostia

osasun ikerketa institutua
instituto de investigación sanitaria



Memoria Específica del Área Transversal de Medicina Personalizada de Precisión (MPP) 2017

Pº Dr. Beguiristain, s/n
20014 Donostia-San Sebastián
T +34 943 00 60 12 · F +34 943 00 62 50
direccion@biodonostia.org
www.biodonostia.org

ÍNDICE GENERAL

1. Origen De La Estrategia	1
2. Líneas De Investigación Dentro De La Estrategia Mpp	2
3. Financiación Obtenida A Lo Largo Del Recorrido De La Estrategia	4
4. Colaboraciones Establecidas	8
5. Ponencias, Asistencias A Eventos Y Premios	9
6. Pertenencia A Redes	10
7. Tesis Doctorales Dirigidas	11
8. Publicaciones Entorno A La Estrategia	12
9. Traslación A La Clínica De Resultados	17
10. Acuerdos De Transferencia, Patentes, Licencias, Etc	18

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de la financiación obtenida durante el periodo 2016-2017	4
---	---

1. ORIGEN DE LA ESTRATEGIA

Las actividades que desarrolla el IIS Biodonostia están alineadas con la Estrategia de Investigación e Innovación en Salud 2020 y con RIS3 y se recogen en su Plan Estratégico de I+D+i 2016-2020 y en los Ejes Estratégicos concretos que se definen en el mismo.

Así, el IIS Biodonostia, en el marco del Plan Estratégico de I+D+i 2016-2020 y como agente de la RVCTI desarrolla estrategias de tipo transversal con el fin de llevar a cabo actividades de investigación, desarrollo e innovación con la colaboración de agentes de la RVCTI y empresas. En este sentido, una de estas estrategias transversales se basa en la Especialización/Diferenciación en Envejecimiento y en Medicina Personalizada de Precisión (MPP).

Además de estar en consonancia con estrategias de MPP tanto a nivel nacional como autonómico, esta línea de especialización trata de impulsar las sinergias y la dinamización de proyectos transversales inter-áreas con base en medicina de precisión. De esta forma, en el IIS Biodonostia se han consolidado cuatro grupos como miembros de esta estrategia:

- ✓ Grupo de Oncología Molecular – liderado por Dr. Lawrie
- ✓ Grupo de Enfermedades Hepáticas – liderado por Dr. Bañales
- ✓ Grupo de Genética Gastrointestinal – liderado por Dr. D'Amato
- ✓ Grupo de Innovación Quirúrgica – liderado por Dr. Zabaleta

La presente Memoria tiene como objetivo mostrar las actividades desarrolladas en el IIS Biodonostia-OSI Donostialdea en el Área Transversal de MPP a lo largo del periodo 2016-2017.

2. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DENTRO DE LA ESTRATEGIA MPP

A continuación, se describen de forma detallada las cuatro líneas de investigación que forman parte de la Estrategia MPP:

⇒ ÁREA DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

El Dr. Bañales, por su parte, centra sus estudios principalmente en:

Colangiocarcinoma: Los colangiocarcinomas (CCAs) son tumores que se originan en el tracto biliar. Su incidencia está aumentando en todo el mundo y sus opciones terapéuticas son muy limitadas debido a su diagnóstico tardío y alta quimiorresistencia. La etiología del CCA se desconoce. Sin embargo, la inflamación biliar crónica y los niveles elevados de ácidos biliares parecen tener un papel clave en el desarrollo de este cáncer.

- ✓ Estudio de los mecanismos moleculares implicados en la aparición y desarrollo de este tipo de tumor, así como en el esclarecimiento de las causas de su elevada quimiorresistencia.
- ✓ Búsqueda de nuevos biomarcadores no invasivos para su diagnóstico precoz, así como para poder predecir su pronóstico (i.e. vesículas extracelulares, técnicas OMICAS).
- ✓ Desarrollo de la Base de Datos Europea sobre colangiocarcinoma (coordinada por el Dr. Bañales y financiada por la European Association for the Study of the liver, EASL), en la que participan 21 Centros de investigación de 8 países europeos. En la actualidad esta base de datos incluye información demográfica, clínica y muestras biológicas de 1478 pacientes con CCA. Se están llevando a cabo 33 proyectos colaborativos internacionales. El Dr. Bañales es el Coordinador de la European Network for the Study of CCA (ENSCCA: www.enscca.org /www.cholangiocarcinoma.eu).
- ✓ Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas para el CCA y desarrollo de ensayos clínicos en pacientes.
- ✓ Estudio de las bases moleculares del desarrollo y progresión de la colangitis esclerosante primaria (PSC) como factor de riesgo para el desarrollo de CCA: búsqueda de nuevos biomarcadores no invasivos para su diagnóstico precoz y para predecir su pronóstico, así como nuevas dianas terapéuticas. El Dr. Bañales es el Coordinador del Grupo de Cancer del International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group (IPSCSG: www.ipscsg.org)

Enfermedades Hepáticas Poliquísticas (PLD)s: son desórdenes genéticos caracterizados por dilatación de los conductos biliares y/o desarrollo de quistes progresivamente más severos que son la principal causa de mortalidad, requiriendo el trasplante hepático como única opción terapéutica. El gran volumen de estos quistes hepáticos causa distintos síntomas como distensión abdominal, presión local con dolor de espalda, reflujo gastro-esofágico y disnea. Se estima que 1 millón de personas en Europa están afectadas por EHP, y a menudo, estos pacientes pueden desarrollar también poliquistosis renal.

- ✓ Estudio de los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo y progresión de la enfermedad hepática poliquística, y búsqueda de nuevas herramientas terapéuticas para su prevención y/o tratamiento.
- ✓ Papel de las distintas mutaciones genéticas en la desarrollo y progresión de las PLDs, así como en su respuesta a tratamiento.
- ✓ Ensayos clínicos para el análisis de nuevas estrategias terapéuticas.

- ✓ Participación en la base datos europea de pacientes con PLD: estudios epidemiológicos y clínicos.

⇒ **ÁREA GENÉTICA GASTROINTESTINAL**

El Dr. D'Amato investiga cómo las variaciones genéticas predisponen a la enfermedad gastrointestinal (GI). A través de enfoques computacionales y genéticos, se esfuerza por identificar los genes causantes y los mecanismos que afectan al riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndrome del intestino irritable (SII) y otras afecciones gastrointestinales. También se centra en comprender cómo los genes del hospedador influyen en la composición de la microbiota intestinal y la desregulación de esta interacción en las enfermedades humanas. El objetivo final es una aplicación traslacional para la medicina personalizada y una precisión terapéutica mejorada en gastroenterología.

⇒ **ÁREA ONCOLOGÍA: Biopsias líquidas y la detección de mutaciones de ADN en sangre**

El laboratorio del Dr. Lawrie ha tomado un enfoque multidisciplinario para observar la presencia y detección de mutaciones espaciales de ADN en la sangre de pacientes con cáncer. Específicamente, durante este periodo se han concentrado en las mutaciones de KRAS en cáncer de páncreas, mutaciones BRAF en melanoma y mutaciones EGFR en cáncer de pulmón. Están utilizando la tecnología más avanzada (es decir, ddPCR) para detectar su presencia. En conjunto, están desarrollando una nueva tecnología para detectar estas mutaciones en un dispositivo POC basado en microfluídicos y nanopartículas.

⇒ **ÁREA DE INNOVACIÓN QUIRÚRGICA**

El desarrollo tecnológico, de la mano de la impresión 3D, está suponiendo la última revolución médica, especialmente en el área de la cirugía. A pesar de la enorme explosión científica producida en los últimos años, aún existen áreas poco exploradas que precisan de un estudio más minucioso y complejo, como por ejemplo el beneficio potencial de la creación de los biomodelos de forma intrahospitalaria por un grupo multidisciplinar. Los objetivos principales del grupo de Innovación Quirúrgica, liderado por el Dr. Jon Zabaleta, son:

- ✓ Crear un grupo multidisciplinar (cirujanos, radiólogos e ingenieros biomédicos) que sean capaces de transformar la información radiológica obtenida mediante TAC o Resonancia magnética (RM) en un modelo en 3D.
- ✓ Emplear diferentes materiales para crear modelos 3D analizando las ventajas y desventajas de cada una en diversas patologías.
- ✓ Utilizar los modelos 3D creados para mejorar la información al paciente y planificar la cirugía.

3. FINANCIACIÓN OBTENIDA A LO LARGO DEL RECORRIDO DE LA ESTRATEGIA

Durante el periodo a lo largo del cual se ha desarrollado la estrategia, se ha obtenido una financiación total de 2,37 millones de euros (Tabla 1).

A continuación se resumen las cantidades obtenidas a través de convocatorias competitivas nacionales e internacionales por cada área:

	Genética Gastrointestinal	Oncología	Enfermedades Hepáticas	Innovación Quirúrgica
Convocatorias nacionales	137.000 €	248.000 €	1.565.050 €	74.092,56 €
Convocatorias internacionales	115.000 €	-	116.000 €	120.000 €
TOTAL	252.000 €	248.000 €	1.681.060 €	194.092,56 €
			2.375.152,56 €	

Tabla 1. Resumen de la financiación obtenida durante el periodo 2016-2017

PROJECT TITLE: Genetic epidemiology of IBS-C
FINANCIAL ENTITY: Almirall/Allergan
LENGTH: 01/01/2016-30/11/2016
TOTAL AMOUNT GRANTED: **30,000€**
PI: Dr. Mauro D'Amato

PROJECT TITLE: SI gene variants in IBS
FINANCIAL ENTITY: QOL Medical
LENGTH: 01/01/2016-30/11/2016
TOTAL AMOUNT GRANTED: **25,000€**
PI: Dr. Mauro D'Amato

PROJECT TITLE: Channelopathies in IBS
FINANCIAL ENTITY: Health Department Basque Government
LENGTH: 01/01/2016-30/11/2017
TOTAL AMOUNT GRANTED: **60,000€**
PI: Dr. Mauro D'Amato

PROJECT TITLE: Genetics of IBD in the Basque country

FINANCIAL ENTITY: Gipuzkoa Regional Government
LENGTH: 01/01/2017-30/11/2018
TOTAL AMOUNT GRANTED: **68,000€**
PI: Dr. Mauro D'Amato

PROJECT TITLE: Bellygenes initiative
FINANCIAL ENTITY: Spanish Ministry Science and Technology (ISCIII FIS)
LENGTH: 01/01/2018-30/11/2020
TOTAL AMOUNT GRANTED: **69,000€**
PI: Dr. Mauro D'Amato

PROJECT TITLE: INvivo Diagnostics for Cancer Testing (INDICATE):
Desarrollo de un biosensor económico, sensible y rápido para detectar mutaciones en sangre asociadas a medicina personalizada
FINANCIAL ENTITY: Proyectos Cooperativos de Investigación Fundamental en Salud (IFS). Departamento Salud del Gobierno Vasco

LENGTH: 01/01/2017-30/11/2017
TOTAL AMOUNT GRANTED: **248.000 €**
PI: Dr. Charles Lawrie

PROJECT TITLE: "Study of Hepatic and Gastrointestinal Oncology".
FINANCIAL ENTITY: Spanish Carlos III Health Institute, Ministry of Science and Innovation - National Plan of I+D. Center of Biomedical Research Network of Excellence (CIBER) in Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd).

LENGTH: FROM: 01-January-2008 duration: indefinite with annual evaluation.
TOTAL AMOUNT GRANTED: YEAR 2016: 75,000 € / YEAR 2017: **68,000 €**
PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "Multidisciplinary Study of Cholangiocarcinoma: diagnosis, pathogenesis and new therapies".

FINANCIAL ENTITY: Spanish Association Against Cancer (Asociación Española Contra el Cáncer (AECC))
 LENGHT: FROM: 01-12-2017 TO: 01-12-2020
 TOTAL AMOUNT GRANTED: **300,000 €**
 Coordinator: Dr. Jesus Bañales

PROJECT TITLE: "International validation of new non-invasive biomarkers for the diagnosis of cholangiocarcinoma."
 FINANCIAL ENTITY: Department of Health, Basque Government (Basque Country, Spain), Ref: 2017111010.
 LENGHT: FROM: 01-12-2017 TO: 01-12-2020
 TOTAL AMOUNT GRANTED: **62,047.22 €**
 PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "Role of extracellular vesicles in the diagnosis and pathogenesis of primary sclerosing cholangitis (PSC) and cholangiocarcinoma".
 FINANCIAL ENTITY: Department of Education (Basque Country, Spain) [PhD recipient: Ainhoa Lapitz; Supervisor: Dr. Jesus Bañales (Spain)]
 LENGHT: FROM: 31-12-2017 TO: 31-12-2021
 TOTAL AMOUNT GRANTED: **54,000 €**
 PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: Study of the Pathogenesis of Liver Diseases
 FINANCIAL ENTITY: Basque Government (IKERBASQUE)
 LENGHT: FROM: 0101-2017 TO: 31-12-2017
 TOTAL AMOUNT GRANTED: **20,000 €**
 PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en enfermedades hepáticas crónicas".
 FINANCIAL ENTITY: Ramón y Cajal Program 2015 in Biomedicine (RyC -2015-17755) Ministry of

Economy and Competitiveness. Mark: 91/100 Position: 19/214 applications in Biomedicine.
 LENGHT: FROM: 01-01-2017 TO: 31-12-2021
 TOTAL AMOUNT GRANTED: **208,600 €** (168,600 € personal salary and 40,000 € research activities)
 PI: Dr. María J. Perugorria

PROJECT TITLE: "Papel del receptor TREM-2 en el desarrollo de procesos tumorales hepáticos: nueva diana diagnóstica, pronóstica y terapéutica."
 FINANCIAL ENTITY: Department of Education, Language Policy and Culture (Basque Country, Spain)
 "Programa Predoctoral de Formación de Personal Investigador No Doctor."
 [PhD recipient: Ibone Labiano Ciriza; Supervisors: Dr. María J. Perugorria and Dr. Luis Bujanda]
 LENGHT: FROM: 01-01-2017 TO: 31-12-2019
 TOTAL AMOUNT GRANTED: **54,000 €**
 PI: Dr. María J. Perugorria

PROJECT TITLE: "Papel del estrés de refículo endoplasmático en la patogénesis de las enfermedades hepáticas poliquísticas: nueva diana terapéutica".
 FINANCIAL ENTITY: Department of Health, Basque Government (Basque Country, Spain).
 LENGHT: FROM: 01-01-2016 TO: 31-12-2018
 TOTAL AMOUNT GRANTED: **77,100 €** (2016: 24,620 € 2017: 28,760 € 2018: 23,720 €)
 PI: Dr. María J. Perugorria

PROJECT TITLE: Combined therapeutic strategy for polycystic liver diseases using new HDAC6 inhibitors derivate from UDCA
 FINANCIAL ENTITY: "Fundación para la Innovación y la Prospectiva en Salud en España" (FIPSE: Spanish Ministry of Health and

Ministry of Economy and Competitiveness).
 LENGHT: FROM: 01-06-2016 TO: 01-06-2019
 TOTAL AMOUNT GRANTED: **27,500 €**
 PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "European Registry Database of CCA Patients".
 FINANCIAL ENTITY: European Association for the Study of the Liver (EASL)
 LENGHT: FROM: 01-06-2016 TO: 01-06-2019
 TOTAL AMOUNT GRANTED: **50,000 €**
 PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "Role of posttranslational modifications in the pathogenesis of polycystic liver diseases (PLDs)"
 FINANCIAL ENTITY: European Association for the Study of the Liver (EASL): Sheila Sherlock Award [PhD recipient: Pui Puen-Lee; Supervisors: Drs. Jesus Bañales (Spain) and Joost PH Drenth (The Netherlands)]
 LENGHT: FROM: 01-07-2017 TO: 01-07-2019
 TOTAL AMOUNT GRANTED: **60,000 €**
 PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "Role of posttranslational modifications in the pathogenesis of cholangiocarcinoma (CCA)"
 FINANCIAL ENTITY: Department of Education (Basque Country, Spain) [PhD recipient: Paula Olaizola; Supervisor: Dr. Jesus Bañales (Spain)]
 LENGHT: FROM: 01-01-2017 TO: 01-01-2021
 TOTAL AMOUNT GRANTED: **54,000 €**
 PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "ABTL as a new potential therapeutic tool for cholangiocarcinoma (CCA)"
 FINANCIAL ENTITY: Abilify Pharma
 LENGHT: FROM: 01-05-2017 TO: 01-01-2020

TOTAL AMOUNT GRANTED:
6,000 €

PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "Nueva estrategia terapéutica dual para el tratamiento de las enfermedades hepáticas poliúísticas: inhibidores de HDAC6 derivados del UDCA (HDAC6i-UDCA)".

FINANCIAL ENTITY: Basque Government (RIS3 Euskadi Grant: research and innovation. Project 2016222001).

LENGHT: FROM: 01-01-2016 TO: 31-12-2017

TOTAL AMOUNT GRANTED: 132,073 € (2016: 77,073 €; 2017: **55,000 €**)

PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "New therapeutic strategy against cancer beyond the genes".

FINANCIAL ENTITY: BIOEF (Basque Foundation for Innovation and Health Research); EITB Maratoia

LENGHT: FROM: 01-06-2016 TO: 01-06-2019

TOTAL AMOUNT GRANTED: **40,000 €** (Collaborative study: 120,000 € per 3 PI/Centers: Drs. Bañales (Biodonostia), Martínez-Chantar (CICBiogune) and Avila (CIMA))

PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "Determination of new biomarkers for cholangiocarcinoma (CCA)".

FINANCIAL ENTITY: Projects of Excellence. Spanish Carlos III Health Institute, Ministry of Science and Innovation - National Plan of I+D. Center of Biomedical Research Network of Excellence (CIBER) in Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd).

LENGHT: FROM: 01-01-2016 TO: 01-01-2018

TOTAL AMOUNT GRANTED: **100,000 €** (project of excellence: granted 2 project in all CIBERehd)

PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "Role of the transcription factor SOX17

in the etiopathogenesis of cholangiocarcinoma: new therapeutic target".

FINANCIAL ENTITY: Spanish Carlos III Health Institute (FIS Project PI15/01132)

LENGHT: FROM: 01-01-2016 TO: 01-01-2019

TOTAL AMOUNT GRANTED: 231,750 €

PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: International Monothematic Congress in Cholangiocarcinoma"

(ENSCCA Meeting). FINANCIAL ENTITY: Basque Government

(RC_2016_1_002)

LENGHT: FROM: 04-05-2016 TO: 06-05-2019

TOTAL AMOUNT GRANTED: **10,000 €**

PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "Role of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of polycystic liver diseases: new therapeutic target"

FINANCIAL ENTITY: Gipuzkoa Government (Basque Country, Spain); DFG015/010

LENGHT: FROM: 01-06-2015 TO: 30-09-2016

TOTAL AMOUNT GRANTED: **70,200 €**

PI: Dr. Jesús Bañales

PROJECT TITLE: "Creación de Biomodelos utilizando tecnología 3D para mejorar el estudio preparatorio y planificación quirúrgica en pacientes con tumores endobronquiales de localización central".

FINANCIAL ENTITY: HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA, OSAKIDETZA Refs: 17BU218

LENGHT: FROM: 01-01-2017 TO: 31-12-2017

TOTAL AMOUNT GRANTED: **5,715 €**

PI: Dr. Jon Zabaleta

PROJECT TITLE: "Desarrollo de un Dispositivo Diagnostico Instantáneo para derrame pleural".

FINANCIAL ENTITY: DEPARTAMENTO DE SALUD, GOBIERNO VASCO Refs: 2017222019 DTS

LENGHT: FROM: 01-01-2017 TO: 31-12-2017

TOTAL AMOUNT GRANTED: **2.479,53 €**

PI: Borja Aguinagalde Valiente

PROJECT TITLE: "Validación clínica de dispositivo de diagnóstico instantáneo para derrame pleural".

FINANCIAL ENTITY: HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA, OSAKIDETZA Refs: 16BU204

LENGHT: FROM: 31-03-2016 TO: 31-12-2016

TOTAL AMOUNT GRANTED: **13,085 €**

PI: Borja Aguinagalde Valiente

PROJECT TITLE: "Bioimpresión de tejidos para el tratamiento de la perforación septal y la perforación timpánica".

FINANCIAL ENTITY: HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA, OSAKIDETZA Refs: 17BU207

LENGHT: FROM: 01-01-2017 TO: 30-06-2017

TOTAL AMOUNT GRANTED: **14.538,03 €**

PI: Carlos Chiesa Estomba

PROJECT TITLE: "Impulsando la innovación en la detección precoz de la hipoacusia infantil en el espacio SUDOE: hacia una medicina personalizada basada en herramientas genómicas de diagnóstico".

FINANCIAL ENTITY: PROGRAMA INTERREG SUDOE, FONDO EUROPEO DE DESARROLLO REGIONAL (FEDER) Refs: UE/2017/SUDOE/GHELP

LENGHT: FROM: 01-04-2018 TO: 31-03-2021

TOTAL AMOUNT GRANTED: **120.000 €**

PI: Xabier Altuna Mariezcurrera

PROJECT TITLE: "Evaluación de la probabilidad pre test de estenosis en pacientes con angina inestable en urgencias que se someten a una TC cardiaca

proyecto MAPAC
cardioct".
FINANCIAL ENTITY:
DEPARTAMENTO DE
SALUD, GOBIERNO VASCO
Refs: P116/01013
LENGHT: FROM: 01-01-
2017 TO: 31-12-2019
TOTAL AMOUNT GRANTED:
15.000 €
PI: Gorka Arenaza
Choperena

PROJECT TITLE: "Creación
de grupo de trabajo
multicéntrico para estudio
preoperatorio 3D en
pacientes con tumores
endobronquiales".
FINANCIAL ENTITY:
Sociedad Española de
Cirugía Torácica (SECT)
LENGHT: FROM: 01-05-
2017 TOTAL AMOUNT
GRANTED: **3.000 €**

PROJECT TITLE: "Estudio y
comparación de
diferentes materiales
impresos en 3D para
simular parrilla costal".
FINANCIAL ENTITY:
Sociedad Vasco Navarra
de Patología del Aparato
Respiratorio (SVNPAR)
LENGHT: FROM: 01-11-2017
TOTAL AMOUNT GRANTED:
3.000 €

4. COLABORACIONES ESTABLECIDAS

A lo largo de este periodo se han formado alianzas con partes interesadas de:

- ✓ **INDUSTRIA**
Ginolis, VTT, CSEM, Future Diagnostics
- ✓ **FARMA**
AstraZeneca, Pangea Oncology
- ✓ **HOSPITALES**
NHS England, Quiron Salud, Osikidetza, Salvator Mundi Hospital
- ✓ **BIOBANCOS**
UK Biobank, LifeLines, Estonian Genome Center, HUNT, Genes for Good, Genieur, GERA, LifeGene, MayoGC, MGI, NFBC66, SHIP-Trend, TwinGene, TwinsUK
- ✓ **CENTROS DE INVESTIGACIÓN / UNIVERSIDADES**
Karolinska Institutet, IKMB, Heidelberg University, Skane University, Maastricht University, University of Padova, Mayo Clinic, Bologna University, University of Naples, Washington University, TARGID, University of Bergen, Oulu University, Leeds University, UCLA, Gothenburg University, University of Greifswald, Pisa University, University of Chieti, University of Cagliari, University of Bari, King's Kollege, Umea University, Baylor College of Medicine, Linkoping University, University of North Carolina, University of Michigan, Yale University, University of Texas MD Anderson Cancer Center, University of Amsterdam, University of Vienna, Institute of Cellular Medicine, Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Ludwig Boltzmann Institute for Cancer Research, Medical University of Warsaw, University of Copenhagen, University of Maastrich, University of Wuerzburg, Saaland University Hospital, Chiba University, Texas A&M Health Science Center, University of Minnesota, University of Lisboa, Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Salamanca, University of Navarra, University of Seville, University of Barcelona, CICBiogune, Hospital Clinic, CSIC, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Tecnun, Tknika.
- ✓ **ASOCIACIONES**
AECC, Roy Castle Fund, CRUK

5. PONENCIAS, ASISTENCIAS A EVENTOS Y PREMIOS

Los investigadores principales de los distintos grupos de investigación han sido invitados a más de 30 eventos y/o congresos tanto a nivel nacional como internacional.

Además, los distintos investigadores que conforman sus respectivos grupos de investigación han asistido a congresos (más de 15) donde, además de poder exponer sus trabajos, han obtenido diversos premios de gran relevancia:

- ✓ Durante el **United European Gastroenterology (UEG)** celebrado en Barcelona, se otorgó una beca del tipo "bolsa de viaje" a la doctoranda O. Erice.
- ✓ Para la asistencia al **European Association for the Study of the Liver (EASL) Monothematic Congress "Cholangiocyte in health and disease: from basic science to novel treatments"** celebrado en Oslo (Noruega), se concedieron un total de **9 becas de bolsas de viaje** a varios estudiantes del grupo del Dr. Bañales.
- ✓ En el evento **Spanish Association of Gastroenterology (AEG)** celebrado en Madrid, se premió al doctorando A. Arbelaitz con el **premio al mejor poster**, titulado "Serum extracellular vesicles contain protein biomarkers for primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma".
- ✓ En el **Meeting of the Basque-Navarre Society of Digestive Pathology** celebrado en Pamplona, A. Arbelaitz obtuvo el **premio a la mejor presentación oral**, titulada "Serum extracellular vesicles contain protein biomarkers for primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma".

Por su parte, el Dr. Bañales y su grupo, han obtenido los siguientes reconocimientos al trabajo realizado:

- ✓ Premio **Miguel Servet** (Dr. Bañales), Instituto de Salud Carlos III (2015 – 2020): 5ª Posición (Puntuación: 84.45 de 100/ Punto de corte: 75.25 puntos) de 153 solicitantes (concedidos: 24).
- ✓ Premio **Ramon y Cajal** (Dra. Perugorria), Ministerio de Economía y Competitividad. Puntuación: 91/100 Posición: 19/214 solicitantes en Biomedicina.

6. PERTENENCIA A REDES

A continuación, se muestra el listado de las redes a las que pertenecen parte de los distintos grupos de investigación de Medicina Personalizada:

- ✓ CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (**CIBERehd**). El Dr. Bañales es el Subcoordinador del Área de Oncología desde 2012 así como miembro del Comité Asesor desde 2006.
- ✓ European Association for the Study of the Liver (**EASL**), desde 2009.
- ✓ American Association for the Study of Liver Diseases (**AASLD**), desde 2010.
- ✓ Asociación Española para el Estudio del Hígado (**AEEH**), desde 2015.
- ✓ **IKERBASQUE** (Basque Foundation for Science): desde 2012.
- ✓ Grupo Español de Innovación e Investigación en Vesículas Extracelulares (**GEIVEX**), desde 2014.
- ✓ **HEPAmet**: Asociación Española para el Estudio del Hígado, desde 2015.
- ✓ European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (**ENS-CCA**: www.enscca.org or www.cholangiocarcinoma.eu): El Dr. Bañales es el **co-fundador así como coordinador internacional** desde 2015.
- ✓ International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group (**IPSCSG**: www.ipscsg.org): El Dr. Bañales es el **coordinador del grupo de malignidades**.
- ✓ Asociación Española de Gastroenterología (**AEG**), desde 2015.
- ✓ The **bellygenes** initiative, el Dr. D'Amato es el creador y coordinador (www.bellygenes.org)
- ✓ The International **IBD Genetics** Consortium (www.ibdgenetics.org)
- ✓ **Genes in IBS Europe**, el Dr. D'Amato forma parte del Comité de Gobierno (www.genieur.eu)
- ✓ **Swedish Society for IBD Studies** (www.soibd.se)
- ✓ **BIO IBD** (<https://www.oru.se/bio-ibd>)
- ✓ **IBD Character** (<http://www.ibdcharacter.eu>)

7. TESIS DOCTORALES DIRIGIDAS

El Dr. Jesús Bañales ha dirigido un total de tres tesis doctorales relacionadas con el Colangiocarcinoma y Enfermedades Hepáticas Poliquísticas, ambas dentro de la estrategia de la Medicina Personalizada:

Título: **Role of exosomes in the diagnosis and pathogenesis of cholangiocarcinoma**

Estudiante: Ander Arbelaz

Univesidad: University of the Basque Country (UPV) Facultad: Sciences

Año: 2017 Nota: Excellent Cum Laude

Título: **Novel insights in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis (PBC) and cholangiocarcinoma (CCA)**

Título: Oihane Azparren

Univesidad: University of the Basque Country (UPV) Facultad: Sciences

Año: 2017 Nota: Excellent Cum Laude

Título: **Role of SOX17 the etiopathogenesis of cholangiocarcinoma**

Título: Maite Merino

Univesidad: University of the Basque Country (UPV) Facultad: Sciences

Año: 2016 Nota: Excellent Cum Laude

Cabe mencionar que en todas las áreas implicadas en la estrategia se encuentran en estos momentos investigadores realizando sus tesis doctorales con el objetivo de defenderlas en los próximos meses.

8. PUBLICACIONES ENTORNO A LA ESTRATEGIA

A fecha de abril de 2018, la estrategia cuenta ya con 69 publicaciones en revistas científicas que se resuman a continuación:

1. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, Anderson V, Andrews JM, Annese V, Brand S, Brant SR, Cho JH, Daly MJ, Dubinsky M, Duerr RH, Ferguson LR, Franke A, Geary R, Goyette P, Hakonarson H, Halfvarson J, Hov JR, Huang H, Kennedy N, Kupcinskis L, Lawrance IC, Lee JC, Satsangi J, Schreiber S, Theatre E, van der Meulen AE, Weersma RK, Wilson DC, **International IBD Genetics Consortium**, Parkes M, Vermeire S, Rioux JD, Mansfield J, Silverberg MS, Radford-Smith G, McGovern DP, Barrett JC, Lees CW. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes in 34,819 patients. *Lancet* 2016 387:156-67. **IF 45.2**
2. Hensstrom M, **D'Amato M**. Genetics of irritable bowel syndrome. *Mol Cell Pediatr*, 2016;3:7.
3. Westerlind H, Mellander MR, Bresso B, Munch A, Bonfiglio F, Assadi G, Rafter J, Hübenthal M, Lieb W, Källberg H, Brynedal B, Padyukov L, Halfvarson J, Törkvist L, Björk J, Andreasson A, Agreus L, Almer S, Miehke S, Madisch A, Ohlsson B, Löfberg R, Hultcrantz R, Franke A, **D'Amato M**. Dense genotyping of immune-related loci identifies HLA variants associated with increased risk of collagenous colitis. *Gut* 2017;66:421-8. **IF 16.7**
4. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, Park YR, Raychaudhuri S, Pouget JG, Hübenthal M, Folseraas T, Wang Y, Esko T, Metspalu A, Westra HJ, Franke L, Pers T, Weersma R, Valerie C, **D'Amato M**, Halfvarson J, Jensen AB, Lieb W, Degenhardt F, Forstner AJ, Hofmann A, The International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), International PSC Study Group (IPSCSG), Collaborative Association Study of Psoriasis (CASP), Genetic Analysis of Psoriasis Consortium, Psoriasis Association Genetics Extension, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Schreiber S, Mrowietz U, Juran BD, Lazaridis KN, Brunak S, Dale AM, Trembath RC, Weidinger S, Weichenthal M, Ellinghaus E, Elder JT, Barker JNWN, Andreassen OA, McGovern DP, Karlsen TH, Barrett JC, Parkes M, Brown MA, Franke A. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet* 2016; 48:510-8. **IF 28**
5. Assadi G, Salhe R, Hadizadeh F, Vesterlund L, Bonfiglio F, Halfvarson J, Torkvist L, Eriksson AS, Erlandsson-Harris H, Sundberg E, **D'Amato M**. LACC1 polymorphisms in IBD and juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun* 2016;17:261-4. **IF 2.9**
6. Li J, Wei Z, Chang X, Cardinale CJ, Kim CE, Baldassano RN, Hakonarson H, **International IBD Genetics Consortium**. Pathway-based genome-wide association studies reveal the association between growth factor activity and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:1540-51. **IF 5.5**
7. Hadizadeh F, Walter S, Belheouane M, Bonfiglio F, Heinsen FA, Andreasson A, Agreus L, Engstrand L, Baines JF, Rafter J, Franke A, **D'Amato M**. Stool Frequency is associated with gut microbiota composition *Gut* 2017;66:559-60. **IF 16.7**
8. Rivas MA, Graham D, Sulem P, Stevens C, Desch AN, Goyette P, Gudbjartsson D, Jonsdottir I, Thorsteinsdottir U, Degenhardt F, Mucha S, Kurki MI, Li D, **D'Amato M**, Annese V, Vermeire S, Weersma RK, Halfvarson J, Paavola-Sakki P, Lappalainen M, Lek M, Cummings B, Tukiainen T, Haritunians T, Halme L, Koskinen LLE, Ananthakrishnan A, Luo Y, Heap GA, Visschedijk MC, UK IBD Genetics Consortium, NIDDK IBD Genetics Consortium, MacArthur DG, Neale BM, Ahmad T, Anderson CA, Brant SR, Duerr RH, Silverberg M, Cho JH, Palotie A, Saavalainen P, Kontula K, Färkkilä M, McGovern DPB, Franke A, Stefansson K, Rioux JD, Xavier RJ, Daly MJ. A protein truncating R179X variant in *RNF186* confers protection against ulcerative colitis. *Nat Comm* 2016; 7:12342. **IF 11.5**
9. Cader MZ, Boroviak K, Zhang Q, Assadi G, Kempster SL, Sewell GW, Saveljeva S, Ashcroft JW, Clare S, Mukhopadhyay S, Brown KP, Tschurtschenthaler M, Raine T, Doe B, Chilvers ER, Griffin JL, Kaneider NC, R. Floto A, **D'Amato M**, Bradley A, Wakelam MJO, Dougan G, Kaser A. C13orf31 (FAMIN) is a master regulator of macrophage bioenergetic capacity. *Nat Immunol* 2016; 17:1046-56. **IF 20.1**
10. Westerlind H, Bonfiglio F, Mellander MR, Hübenthal M, Brynedal B, Björk J, Törkvist L, Padyukov L, Ohlsson B, Löfberg R, Hultcrantz R, Franke A, Bresso F, **D'Amato M**. HLA associations distinguish collagenous from lymphocytic colitis. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:1211-3. **IF 10.7**
11. Li D, Achkar JP, Haritunians T, Jacobs JP, Hui KY, **D'Amato M**, Brand S, Radford-Smith G, Halfvarson J, Niess JH, Kugathasan S, Büning C, Schumm LP, Klei L, Ananthakrishnan A, Aumais A, Baidoo L, Dubinsky M, Focchi C, Glas J, Milgrom R, Proctor DD, Regueiro M, Simms LA,

- Stempak JM, Targan SR, Törkvist L, Sharma Y, Devlin B, Borneman J, Hakonarson H, Xavier RJ, Daly M, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Cho JH, Braun J, McGovern DPB, Duerr RH. A pleiotropic missense variant in *SLC39A8* is associated with Crohn's disease and human gut microbiome composition. *Gastroenterology* 2016; 151:724-32. **IF 18.2**
12. Bonfiglio F, Hysi P, Ek W, Rivera N, Nordenstedt H, Bresso F, Thelin Schmidt P, Williams F, Tornblom H, Magnusson P, Pedersen N, Mannikko M, Karhunen V, Ronkainen J, **D'Amato M**. A meta-analysis of reflux genome-wide association studies in 6750 Northern Europeans from the general population. *Neurogastroenterol Motil* 2017 Feb;29(2). **IF 3.4**
 13. Jankipersadsing SA, Hadizadeh F, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Deelen P, Fu J, Andreasson A, Agreus L, Walter S, Wijmenga C, Hysi P, **D'Amato M***, Zernakova A*. A GWAS meta-analysis suggests roles for xenobiotic metabolism and ion channel activity in the biology of stool frequency. *Gut* 2017; 66:756-8. **IF 16.7** (*equal contribution)
 14. Wang J, Thingholm LB, Skieceviciënė J, Rausch P, Kummen M, Hov JR, Degenhardt F, Heinsen FA, Rühlemann MC, Szymczak S, Holm K, Esko T, Sun J, Pricop-Jeckstadt M, Al-Dury S, Bohov P, Bethune J, Sommer F, Ellinghaus D, Berge RK, Hübenthal M, Koch M, Schwarz K, Rimbach G, Hübbe P, Pan WH, Sheibani R, Häsler R, Rosenstiel P, **D'Amato M**, Cloppenburg-Schmidt K, Künzel S, Laudes M, Marschall HU, Lieb W, Nöthlings U, Karlsen TH, Baines JF, Franke A. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nat Genet* 2016; 48:1396-406. **IF 28**
 15. Ventham NT, Kennedy NA, Adams AT, Kalla R, Heath S, O'Leary KR, Drummond H, IBD BIOM consortium, **IBD CHARACTER consortium**, Wilson DC, Gut IG, Nimmo ER, Satsangi J. Integrative epigenome-wide analysis demonstrates that DNA methylation may mediate genetic risk in inflammatory bowel disease. *Nat Commun* 2016; 7:13507. **IF 11.4**
 16. Assadi G, Vesterlund L, Bonfiglio F, Mazzurana L, Cordeddu L, Schepis D, Mjösberg J, Ruhrmann S, Fabbri A, Vukojevic V, Percipalle P, Salomons FA, Laurencikiene J, Törkvist L, Halfvarson J, **D'Amato M**. Functional Analyses of the Crohn's Disease Risk Gene LACC1. *PLoS One* 2016; 11:e0168276. **IF 3.4**
 17. Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, Hadizadeh F, Kuech EM, von Köckritz-Blickwede M, Thingholm LB, Zheng T, Assadi G, Dierks C, Heine M, Philipp U, Distl O, Money ME, Belheouane M, Heinsen FA, Rafter J, Nardone G, Cuomo R, Usai-Satta P, Galeazzi F, Neri M, Walter S, Simrén M, Karling P, Ohlsson B, Schmidt PT, Lindberg G, Dlugosz A, Agreus L, Andreasson A, Mayer E, Baines JF, Engstrand L, Portincasa P, Bellini M, Stanghellini V, Barbara G, Chang L, Camilleri M, Franke A, Naim HY, **D'Amato M**. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut* 2016 Nov 21 [Epub ahead of print] **IF 16.7**
 18. Henström M, Hadizadeh F, Beyder A, Bonfiglio F, Zheng T, Assadi G, Rafter J, Bujanda L, Agreus L, Andreasson A, Dlugosz A, Lindberg G, Schmidt PT, Karling P, Ohlsson B, Talley NJ, Simren M, Walter S, Wouters M, Farrugia G, **D'Amato M**. TRPM8 polymorphisms associated with increased risk of IBS-C and IBS-M. *Gut*. 2016 Dec 14 [Epub ahead of print]. **IF 16.7**
 19. Dlugosz A, Zakikhany K, Acevedo N, **D'Amato M**, Lindberg G. Increased expression of toll like receptors 4, 5 and 9 in small bowel mucosa from patients with irritable bowel syndrome. *Biomed Res Int* 2017; 2017:9624702 **IF 1.6**
 20. Jansson J, Halfvarson J, Brislaw C, Lamendella R, Vazquez-Baeza Y, Walters W, Bramer L, **D'Amato M**, Bonfiglio F, McDonlad D, Gonzalez A, McClure E, Dunklebarger M, Knight R. Dynamics of the human gut microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Nat Microbiol* 2017; 2:17004.
 21. Merino-Azpitarte M, Lozano E, Perugorria MJ, Esparza-Baquer A, Erice O, Santos-Laso A, O'Rourke CJ, Andersen JB, Jiménez-Agüero R, Lacasta A, **D'Amato M**, Briz O, Jalan-Sakrikar N, Huebert RC, Thelen KM, Gradilone SA, Aransay AM, Lavín JL, Fernández-Barrena MG, Matheu A, Marziani M, Gores GJ, Bujanda L, Marín JJ, Banales JM. SOX17 Regulates Cholangiocyte Differentiation and Acts as a Tumor Suppressor in Cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2017 Feb 22 [Epub ahead of print] **IF 11.1**
 22. Carrera-Lasfuentes P, Strunk M, Bujanda L, Lanás A, Quintero E, Santolaria S, Benito R, Sopeña F, Piazuelo E, Thomson C, Pérez-Aisa A, Nicolás-Pérez D, Espinel J, Campo R, Manzano M, Geijo F, Pellise M, Zaballa M, González F, Espinós J, Titó L, Barranco L, **D'Amato M**, Garcia-Gonzalez MA. Relevance of DNA repair gene polymorphisms to gastric cancer risk and phenotype. *Oncotarget* 2017; 8:35848-62. **IF 5.0**
 23. Huang H, Fang M, Jostins L, Umičević Mirkov M, Boucher G, Anderson CA, Andersen V, Cleynen I, Cortes A, Crins F, **D'Amato M**, Deffontaine V, Dimitrieva J, Docampo E, Elansary M, Kai-How Farh K, Franke A, Gori AS, Goyette P, Halfvarson J, Haritunians T, Knight J, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mariman R, Meuwissen T, Mni M, Momozawa Y, Parkes M, Spain SL,

- Théâtre E, Trynka G, Satsangi J, van Sommeren S, Vermeire S, Xavier RJ, International IBD Genetics Consortium, Weersma RK, Duerr RH, Mathew CG, Rioux JD, McGovern DPB, Cho JH, Georges M, Daly MJ, Barrett JC. Association mapping of inflammatory bowel disease loci to single variant resolution. *Nature* 2017; 547:173-8. **IF 40.1**
24. Acevedo N, Ezer S, Kebede Merid S, Gaertner VD, Söderhäll C, **D'Amato M**, Kabesch M, Melén E, Kere J, Pulkkinen V. Neuropeptide S (NPS) variants modify the signaling and risk effects of NPS Receptor 1 (NPSR1) variants in asthma. *PLoS One* 2017; 12:e0176568. **IF 2.8**
25. Romania P, Cifaldi L, Pignoloni B, Starc N, D'Alicandro V, Melaiu O, Pira GL, Giorda E, Carozzo R, Bergvall M, Bergström T, Alfredsson L, Olsson T, Kockum I, Seppälä I, Lehtimäki T, Hurme MA, Hengel H, Santoni A, Cerboni C, Locatelli F, **D'Amato M***, Fruci D*. Identification of a Genetic Variation in ERAP1 Aminopeptidase that Prevents Human Cytomegalovirus miR-UL112-5p-Mediated Immuno-evasion. *Cell Rep* 2017; 20:846-53. **IF 8.3** (*equal contribution)
26. Andersson E, Bergemalm D, Kruse R, Neumann G, **D'Amato M**, Repsilber D, Halfvarson J. Subphenotypes of inflammatory bowel disease are characterized by specific serum protein profiles. *PLoS One* 2017; 12:e0186142. **IF 2.8**
27. Wohlfarth C, Schmitteckert S, Härtle JD, Houghton LA, Dweep H, Fortea M, Assadi G, Braun A, Mederer T, Pöhner S, Becker PP, Fischer C, Granzow M, Mönnikes H, Mayer EA, Sayuk G, Boeckstaens G, Wouters MM, Simrén M, Lindberg G, Ohlsson B, Schmidt PT, Dlugosz A, Agreus L, Andreasson A, **D'Amato M**, Burwinkel B, Bermejo JL, Röth R, Lasitschka F, Vicario M, Metzger M, Santos J, Rappold GA, Martinez C, Niesler B. miR-16 and miR-103 impact 5-HT₄ receptor signalling and correlate with symptom profile in irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2017; 7:14680. **IF 4.3**
28. Bujanda L, Sarasqueta C, Vega P, Salve M, Quintero E, Alvarez-Sánchez V, Fernández-Bañares F, Boadas J, Campo R, Garayoa A, Ferrandez A, Torrealba L, Rodríguez-Alcaide A, **D'Amato M**, Hernández V, Cubiella J, the COLONPREDICT study investigators. Effect of aspirin on the diagnostic accuracy of the faecal immunochemical test for colorectal advanced neoplasia. *United European Gastroenterol Journal* 2017, in press. **IF 3.7**
29. Key M, Abdul-Aziz A, Mundry R, Peter M, Sekar A, **D'Amato M**, Dennis Y, Schmidt JM, Andrés AM. Human local adaptation of the TRPM8 cold receptor along a latitudinal cline. *PLoS Genet* 2017, in press. **IF 6.1**
30. Hadizadeh F, Bonfiglio F, Belheouane M, Vallier M, Sauer S, Bang C, Bujanda L, Andreasson A, Agreus L, Engstrand L, Talley NJ, Rafter J, Baines JF, Walter S, Franke A, **D'Amato M**. Faecal microbiota composition associates with abdominal pain in the general population. *Gut* 2017, in press. **IF 16.7**
31. Thingholm L, Rühlemann M, Wang J, Hübenthal M, Lieb W, Laudes M, Franke A, **D'Amato M**. The sucrase-isomaltase 15Phe IBS risk variant in relation to dietary carbohydrates and faecal microbiota composition. *Gut* 2017, in press. **IF 16.7**
32. Sole, C., Tramonti, D., Schramm, M., Goicoechea, I., Armesto, M., Hernandez, L., Manterola, L., Arestin, M., Fernandez-Mercado, M., Mujika, K., Tuneu, A., Jaka, A., Tellaetxe, M., Friedländer, M., Estivill, X., Piazza, P., Ortiz-Romero, P.L., Middleton, M.R., **Lawrie, C.H.** The circulating transcriptome as a source of melanoma liquid biopsy biomarkers. *Clin Can Res*, 2018 [Under revision] **IF 9.61**
33. Sanroman-Iglesias, M., **Lawrie, C.H.**, Liz-Marzán, L., Grzelczak, M. Blocking Strategy for the Colorimetric Detection of Single Nucleotide Polymorphism in Long dsDNA Sequences. *ACS Sensors*, 2018 [In Press] **IF 5.886**
34. Sanroman-Iglesias, M., **Lawrie, C.H.**, Liz-Marzán, L., Grzelczak, M. Discrimination of single-nucleotide polymorphism in DNA sequences containing 140 bases. *Bioconjugate Chemistry* 2017; 28 (4):903-906 **IF 4.5**
35. Aboudzadeh, M.A., Sanroman-Iglesias, M., **Lawrie, C.H.**, Grzelczak, M. Liz-Marzán, L., Schäfer, T. Detection of mutations in cancer DNA using short blocking probes: a comparative study in solution and on the surface. *Nanoscale*. 2017; 9(42):16205-16213. **IF 7.76**
36. Sanroman-Iglesias, M., **Lawrie, C.H.**, Schäfer, T., Grzelczak, M., Liz-Marzán, L. The sensitivity limit of nanoparticle biosensors in the discrimination of single-nucleotide polymorphism. *ACS Sensors*. 2016;1(9):1110-1116. **IF 5.886**
37. Fernandez-Mercado, M., Manterola, L., Larrea, E., Goicoechea, I., Arestin, M., Armesto, M., Otaegui, D., **Lawrie, C.H.** The circulating transcriptome as a source of non-invasive cancer biomarkers: Concepts and controversies of non-coding and coding RNA in body fluids. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2016; 17(5): 627. **IF 4.101**
38. Fernandez, M., **Lawrie, C.H.** Challenge opportunities and recommendations when using miRNA in liquid biopsies as disease biomarkers. *Journal of Biotechnology and Biomedical Engineering*. 2016; 3(4):1061-1067.

39. Larrea, E., Sole, C., Manterola, L., Goicoechea, I., Armesto, M., Arestin, M., Caffarel, M., Araujo, A., Araiz, M., Fernandez, M., **Lawrie, CH**. New concepts in cancer biomarkers: circulating miRNAs and liquid biopsies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. 17(5):627. **FI 3.26**
40. Erice O, Munoz-Garrido P, Vaquero J, Perugorria MJ, Fernandez-Barrena MG, Saez E, Santos-Laso A, Arbelaiz A, Jimenez-Agüero R, Fernandez-Irigoyen J, Santamaria E, Torrano V, Carracedo A, Ananthanarayanan M, Marzioni M, Prieto J, Beuers U, Oude Elferink RP, LaRusso NF, Bujanda L, Marin JJG, **Banales JM**. MiRNA-506 promotes primary biliary cholangitis-like features in cholangiocytes and immune activation. *Hepatology* 2018; in press **FI 13.246**
41. Erice O, Labiano I, Arbelaiz A, Santos-Laso A, Munoz-Garrido P, Jimenez-Agüero R, Olaizola P, Caro-Maldonado A, Martín-Martín N, Carracedo A, Lozano E, Marin JJ, O'Rourke CJ, Andersen JB, Llop J, Gómez-Vallejo V, Padro D, Martín A, Marzioni M, Adorini L, Trauner M, Bujanda L, Perugorria MJ, **Banales JM**. Differential effects of FXR or TGR5 activation in cholangiocarcinoma progression. *BBA-Molecular Basis of Disease*. 2018; in press. **FI 5.476**
42. Perugorria MJ, Esparza-Baquer A, Oakley F, Labiano I, Korosec A, Jais A, Mann J, Tiniakos D, Santos-Laso A, Arbelaiz A, Gawish R, Sampedro A, Fontanellas A, Hijona E, Jimenez-Agüero R, Esterbauer H, Stoiber D, Bujanda L, **Banales JM**, Knapp S, Sharif O, Mann DA. Non-Parenchymal TREM-2 protects the Liver from Immune-mediated Hepatocellular damage. *GUT*. 2018; in press **FI 16.658**
43. Urban SK, Krawczyk M, Willms A, Sängler H, Lammert F, **Banales JM**, Milkiewicz P, Lukacs-Kornek V, Kornek M. Diagnostic and prognostic role of circulating microparticles in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2017. **FI 12.486**
44. van Aerts RMM, van de Laarschot LFM, **Banales JM**, Drenth JPH. Clinical Management of Polycystic Liver. *Journal of Hepatology*. 2017. in press. **FI 12.486**
45. Afonso MB, Rodrigues PM, Simão AL, Gaspar MM, Carvalho T, Borralho P, **Banales JM**, Castro RE, Rodrigues CMP. miRNA-21 contributes to liver injury and necroptosis in human and experimental cholestasis. *Cell Death & Differentiation*. 2017; in press. **FI 8.339**.
46. **Banales JM**. New Potential Targets for the Treatment of Biliary Diseases. *Current Drug Targets*. 2017, in press. **FI 3.236**.
47. Arbelaiz A, Azkargorta M, Krawczyk M, Santos-Laso A, Lapitz A, Perugorria MJ, Erice O, Gonzalez E, Jimenez-Agüero R, Lacasta A, Ibarra C, Sanchez-Campos A, Jimeno JP, Lammert F, Milkiewicz P, Marzioni M, Macias RIR, Marin JJG, Patel T, Gores GJ, Martinez I, Elortza F, Falcon-Perez JM, Bujanda L, **Banales JM**. Serum extracellular vesicles contain protein biomarkers for primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 66(4):1125-1143. 2017. **FI 13.246**
48. Olaizola P, Lee-Law PY, Arbelaiz A, Lapitz A, Perugorria MJ, Bujanda L, **Banales JM**. MicroRNAs and extracellular vesicles in cholangiopathies. *BBA-Molecular Basis of Disease*. 2017; in press **FI 5.476**.
49. Macias RIR, **Banales JM**, Sangro B, Muntané J, Avila MA, Lozano E, Perugorria MJ, Padillo FJ, Bujanda L, Marin JJG. The search for novel diagnostic and prognostic biomarkers in cholangiocarcinoma. *BBA-Molecular Basis of Disease*. 2017; in press. **FI 5.476**
50. Merino-Azpitarre M, Lozano E, Perugorria MJ, Esparza-Baquer A, Erice O, Santos-Laso A, O'Rourke CJ, Andersen JB, Jiménez-Agüero R, Lacasta A, D'Amato M, Briz O, Jalan-Sakrikar N, Huebert RC, Thelen KM, Gradilone SA, Aransay AM, Lavín JL, Fernández-Barrena MG, Matheu A, Marzioni M, Gores GJ, Bujanda L, Marin JJG, and **Banales JM**. SOX17 Regulates Cholangiocyte Differentiation and Acts as a Tumor Suppressor in Cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. 67(1): 72-83. 2017 **FI 12.486**
51. Perugorria MJ, **Banales JM**. Novel causative genes for polycystic liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 14(7): 391-392. 2017. **FI 13.678**.
52. Julich-Haertel H, Urban SK, Krawczyk M, Willms A, Jankowski K, Patkowski W, Kruk B, Krasnodebski M, Ligocka J, Schwab R, Richardsen I, Schaaf S, Klein A, Gehlert S, Casper M, **Banales JM**, Schuppan D, Milkiewicz P, Lammert F, Krawczyk M, Lukacs-Kornek V and Kornek M. Cancer-associated circulating large extracellular vesicles in cholangiocarcinoma (CCA) and hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Hepatology*. 67(1): 72-83. 2017. **FI 12.486**.
53. Fernandez-Barrena MG, Perugorria MJ and **Banales JM**. Novel lncRNA T-UCR as a potential downstream driver of the Wnt/ β -catenin pathway in hepatobiliary carcinogenesis. *GUT*. 66(7): 1177-1178. 2017. **FI 16.658**.
54. Perugorria MJ, Labiano I, Esparza-Baquer A, Marzioni M, Marin JJ, Bujanda L, **Banales JM**. Bile Acids in Polycystic Liver Diseases: Triggers of Disease Progression and Potential Solution for Treatment. *Digestive Diseases*. 35(3): 275-281. 2017. **FI 1.775**.

55. Maroni L, Agostinelli L, Saccomanno S, Pinto C, Giordano D, Rychlicki C, De Minicis S, Trozzi L, **Banales JM**, Melum E, Karlsen TH, Benedetti A, Baroni GS, Marzioni M. Nlrp3 activation induces Il-18 synthesis and affects the epithelial barrier function in reactive cholangiocytes. *American Journal of Pathology*. 187(2): 366-376. 2017. **FI 4.057**
56. Fernandez-Barrena MG, Barcena-Varela M, **Banales JM**. New evidence supporting the biliary bicarbonate umbrella theory. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 4(12):126-128. 2017. **FI 2.323**.
57. **Banales JM**, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, Lind GE, Folseraas T, Forbes SJ, Fouassier L, Geier A, Calvisi DF, Mertens JC, Trauner M, Benedetti A, Maroni L, Vaquero J, Macias RIR, Raggi C, Perugorria MJ, Gaudio E, Boberg KM, Marin JJG, Alvaro D. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 13(5): 261-280. 2016. **IF 13.678**.
58. Raggi C, Correnti M, Sica A, Andersen JB, Cardinale V, Alvaro D, Chiorino G, Forti E, Glaser S, Alpini G, Destro A, Sozio F, Di Tommaso L, Roncalli M, **Banales JM**, Coulouam C, Bujanda L, Torzilli G and Invernizzi P. Cholangiocarcinoma stem-like subset shapes tumor-initiating niche by educating associated macrophages. *Journal of Hepatology*. 66(1):102-115. 2017. **IF 12.486**.
59. Santos-Laso A, Izquierdo-Sánchez L, Lee-Law PY, Perugorria MJ, Marzioni M, Marin JJG, Bujanda L, and **Banales JM**. New advances in polycystic liver diseases. *Seminars in Liver Disease*. 37(1):45-55. 2017. **IF 5.5**.
60. Perugorria MJ, Bujanda L and Banales JM. More insight into the diversity of cholangiocyte ciliopathies: *Journal of Hepatology*. 65(6):1083-1085. 2016. **IF 12.486**.
61. D'Agnolo HMA, Kievit W, Takkenberg B, Riaño I, Bujanda L, Neijenhuis MK, Brunenberg EJJ, Beuers U, Banales JM, Drenth JPH. Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic liver disease: an international multicenter randomized controlled phase 2 trial. *Journal of Hepatology*. 65(3):601-607. 2016. **FI 12.486**.
62. Porath BM, Gainullin VG, Gall ECL, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, Edwards ME, Madsen CD, Mauritz SR, Banks CJ, Baheti S, Reddy B, Herrero JI, **Banales JM**, Hogan MC, Tasic V, Watnick TJ, Chapman AB, Vigneau C, Lavainne F, Audrézet MP, Ferec C, Meur YL, Torres VE, the Genkyst, HALT PKD and CRISP studies and Harris PC. Mutations to GANAB, encoding the glucosidase II a subunit, cause autosomal dominant polycystic kidney and liver disease (ADPKD and ADPLD). *Am J Hum Genet*. 98(6):1193-27. 2016. **FI 9.025**.
63. Drenth JPH, **Banales JM**, Devaraj KM, Helmke SM and Everson GT. Fibrocystic Diseases of the Liver. 7th edition of *Hepatology* [Publisher: ELSEVIER; Editors: Sanyal & Terrault & Lindor]. Chapter 64, 2016.
64. Zweers SJ, Shiryayev A, Komuta M, Vesterhus M, Hov JR, Perugorria MJ, de Waart R, Chang JC, Tol S, Gouma RJ, Te Velde AA, de Jonge WJ, **Banales JM**, Roskams T, Beuers U, Karlsen TH, Schaap FG. Interleukin-8 in bile of patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver International*. 36(9):1370-7. 2016. **FI 4.116**.
65. Esparza-Baquer A, Labiano I, Bujanda L, Perugorria MJ, **Banales JM**. MicroRNAs in cholangiopathies: potential diagnostic and therapeutic tools. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 40(1):15-27:2016. **FI 2.323**.
66. Carballo Rodríguez L, Ruiz Montesinos I, Jiménez Agüero R, Beguiristain Gómez A. Hepatic abscesses secondary to a foreign body in the common bile duct. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 109(9) Epub. 2017. **IF 1.401**.
67. Vyrla D, Nikolaidis G, Oakley F, **Perugorria MJ**, Tsihchlis PN, Mann DA, Eliopoulos AG. TPL2 kinase is a crucial signaling factor and mediator of NKT effector cytokine expression in immune-mediated liver injury. *Journal of Immunology*. 196(10):4298-310. 2016. **IF 4.985**.
68. **Chiesa Estomba CM**, González Fernández I, Iglesias Otero MA. 3D Printing for biomedical applications: Where are we now? *European Medical Journal*. EMJ. 2017; 2[1]:16-22.
69. **Zabaleta J**, Matey LM, Larrañaga A, Ahedo S, Vaquerizo G. First results of the multidisciplinary and multicentre group: 3D printed model in general thoracic surgery. *Journal of 3D Printing in Medicine* Editorial Office. 2017. In press.

9. TRASLACIÓN A LA CLÍNICA DE RESULTADOS

El grupo de Enfermedades Hepáticas liderado por el Dr. Bañales ha realizado un total de 6 estudios clínicos como resultado de resultados previos. A continuación se resumen las publicaciones derivadas de dichos estudios:

1. Arbelaz A, Azkargorta M, Krawczyk M, Santos-Laso A, Lapitz A, Perugorria MJ, Erice O, Gonzalez E, Jimenez-Agüero R, Lacasta A, Ibarra C, Sanchez-Campos A, Jimeno JP, Lammert F, Milkiewicz P, Marzoni M, Macias RIR, Marin JJG, Patel T, Gores GJ, Martinez I, Elortza F, Falcon-Perez JM, Bujanda L, Banales JM. Serum extracellular vesicles contain protein biomarkers for primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 66(4) :1125-1143. 2017; FI 13.246.
2. Julich-Haertel H, Urban SK, Krawczyk M, Willms A, Jankowski K, Patkowski W, Kruk B, Krasnodebski M, Ligoocka J, Schwab R, Richardsen I, Schaaf S, Klein A, Gehlert S, Casper M, Banales JM, Schuppan D, Milkiewicz P, Lammert F, Krawczyk M, Lukacs-Kornek V and Kornek M. Cancer-associated circulating large extracellular vesicles in cholangiocarcinoma (CCA) and hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Hepatology*. 67(1):72-83. 2017. FI 12.486.
3. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzoni M, Andersen JB, Invernizzi P, Lind GE, Folseraas T, Forbes SJ, Fouassier L, Geier A, Calvisi DF, Mertens JC, Trauner M, Benedetti A, Maroni L, Vaquero J, Macias RIR, Raggi C, Perugorria MJ, Gaudio E, Boberg KM, Marin JJG, Alvaro D. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 13(5): 261-280. 2016. FI 13.678.
4. Porath BM, Gainullin VG, Gall ECL, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, Edwards ME, Madsen CD, Mauritz SR, Banks CJ, Baheti S, Reddy B, Herrero JI, Banales JM, Hogan MC, Tasic V, Watnick TJ, Chapman AB, Vigneau C, Lavainne F, Audrézet MP, Ferec C, Meur YL, Torres VE, the Genkyst, HALT PKD and CRISP studies and Harris PC. Mutations to GANAB, encoding the glucosidase II a subunit, cause autosomal dominant polycystic kidney and liver disease (ADPKD and ADPLD). *Am J Hum Genet*. 98(6):1193-27. 2016. FI 9.025.
5. van Aerts RMM, van de Laarschot LFM, Banales JM, Drenth JPH. Clinical Management of Polycystic Liver Disease. *Journal of Hepatology*. 2017. FI 12.486.
6. D'Agnolo HMA, Kievit W, Takkenberg B, Riaño I, Bujanda L, Neijenhuis MK, Brunenberg EJJ, Beuers U, Banales JM, Drenth JPH. Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic liver disease: an international multicenter randomized controlled phase 2 trial. *Journal of Hepatology*. 65(3): 601-607. 2016. FI 12.486

Por su parte, el grupo de Innovación Quirúrgica se encuentra en estos momentos implicado en un total de **34 estudios clínicos**:

- ✓ 27 casos de Cirugía Torácica
- ✓ 2 casos de Cirugía Maxilofacial
- ✓ 2 casos asociados a tumores pancreáticos
- ✓ 3 casos de Traumatología

10. ACUERDOS DE TRANSFERENCIA, PATENTES, LICENCIAS, ETC

➤ NÚMERO DE PATENTES Y LICENCIAS:

INVENTORS: **Jesús M. Bañales Asurmendi***, Luis Fernández de Piérola, María Jesús Perugorría, Oihane Erice. (***Patent Promoter**)
TITLE: Methods of Treatment Cancer.
APPLICATION FORM No: PCT/ES P201530726
PRIORITY DATE: 11/04/2017
HOLDER ENTITY: Intercept Pharmaceuticals Inc.
PRIORITY COUNTRY: USA (International)

INVENTORS: **Jesús M. Bañales Asurmendi**, Luis Fernández de Piérola, Álvaro Santos, Jose Juan García Marín, Manuel Esteller, Javier Caballero, Iván Rivilla, Fernando Cossío.
TITLE: Development of new selective inhibitors against HDAC6 derived of ursodeoxycholic acid (UDCA)
APPLICATION FORM No: P201731488
PRIORITY DATE: 28/12/2017
HOLDER ENTITY: BIOEF and University of the Basque Country (Basque Country), University of Salamanca and Institut D'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).
PRIORITY COUNTRY: Spain

INVENTORS: **Charles Lawrie**; Wolfgang Parak; Thomas Schafer; Loudes Basabe Desmots; Luis Liz Marzan.
TITLE: Diagnostic Methods and Devices.
APPLICANT: Administración General De La Comunidad Autónoma De Euskadi.
PATENT OFFICE: EPOWP15193960.0.
PRIORITY DATE: 10-11-2015
EXPLOITATION: Licensed to Indicate Solutions, S.L. (20-12-2017)

➤ NÚMERO DE ACUERDOS DE TRANSFERENCIA:

- Mayo Clinic (Rochester, MN, USA)
- Yale University (New Haven, CT, USA)
- BRIC, University of Copenhagen (Copenhagen, Denmark)
- Oslo University (Oslo, Norway)
- Pittsburgh University (Pittsburgh, PA, USA)
- Hannover Medical School (Hannover, Germany)