

Grupo acreditado

## 4.2.18. A. Hepatología Experimental. CIBER



Responsable:  
José Vicente Castell Ripoll

Equipo:

M<sup>o</sup>. J. Gómez-Lechón, Bernardo Roque Bort, Marta Benet, M<sup>o</sup> T. Donato, Ramiro Jover, Laia Tolosa, Ana Bonora, Marta Moya, Felipe Serrano, Vanesa Marfil, Epifania Belenchón, Cristina Corcher, Daniel Hernández, Esther Roche, Nuria Jiménez, Carla Guzmán, Gabriela Pérez, Alejandro Negro, Sílvia López, Laura Núñez

### DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El grupo de Hepatología Experimental, que pertenece al Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CiberEHD), investiga la regulación de la expresión de genes hepáticos en hepatocitos humanos y de los factores exógenos clave en la transdiferenciación hepática in vitro (células madre adultas y embrionarias humanas).

Otro de nuestros proyectos centrales de investigación consiste en desarrollar líneas celulares mediante la manipulación genética con expresión permanente o transitoria de enzimas de biotransformación (citocromos P450, CYPs) y factores de transcripción hepáticos reguladores de la expresión de los CYPs, mediante la utilización de vectores virales. La finalidad última es el desarrollo de un hepatocito artificial para estudios de metabolismo y toxicidad, así como toxicidad idiosincrática.

En el ámbito de la terapia celular hepática, nuestros estudios versan sobre el trasplante celular hepático para el tratamiento de las metabolopatías congénitas y el fallo hepático agudo.

Estamos investigando también los mecanismos transcripcionales implicados en la esteatosis y los modelos celulares para su estudio y realizando la evaluación in vitro del metabolismo y la hepatotoxicidad de fármacos en desarrollo.

### LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y PRINCIPALES RESULTADOS

#### METABOLISMO Y HEPATOXICIDAD DE FÁRMACOS

El metabolismo de los fármacos es un aspecto muy relevante del desarrollo farmacéutico, por cuanto es uno de los factores que más afectan la farmacocinética y biodisponibilidad de los mismos y la toxicidad. Su estudio es esencial en el desarrollo preclínico de los fármacos para seleccionar al candidato adecuado en función de su eficacia terapéutica y su seguridad en la administración al hombre.

Durante 2008, se ha estudiado el metabolismo y la potencial hepatotoxicidad de compuestos citotóxicos, bioactivables y carcinogénicos.

Se han desarrollado ensayos citométricos para evaluar el potencial efecto colestásico o esteatosico de fármacos y un ensayo citómico multiparamétrico para evaluar la seguridad de compuestos.

El objetivo es contribuir con nuevas estrategias que permitan el desarrollo de fármacos más eficaces y seguros mediante el estudio en modelos celulares hepáticos del metabolismo de fármacos, las interacciones medicamentosas, y los mecanismos moleculares de hepatotoxicidad y hepatotoxicidad idiosincrásica.

#### DESARROLLO DE ESTRATEGIAS DIRIGIDAS A LA REACTIVACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES CARACTERÍSTICOS DEL FENOTIPO ADULTO HEPÁTICO

Nuestro objetivo consiste en reactivar en particular la expresión de factores de transcripción hepáticos y enzimas de biotransformación (CYP450).



Para ello, hemos estudiado los mecanismos y factores determinantes de la diferenciación hepática y la regulación de la expresión de genes característicos del fenotipo adulto.

Como resultado de los estudios, durante 2008, hemos desarrollado líneas celulares (HepG2 y Hela) que expresan de forma permanente factores de transcripción (C/EB $\alpha$ , HNF4 $\alpha$  y CAR) reguladores de la expresión de los CYPs mediante la utilización de vectores virales.

Con ello, se ha conseguido la reactivación de la expresión de los enzimas de biotransformación (CYPs).

Además, hemos desarrollado modelos celulares a la carta para estudios de idiosincrasia metabólica de los CYPs mediante la utilización de adenovirus recombinantes.

#### DIFERENCIACIÓN A LINAJES HEPÁTICOS DE CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS Y ADULTAS

Se pretende desarrollar un modelo celular hepático humano mediante la diferenciación de células troncales embrionarias humanas.

Con este fin, también se estudia la caracterización funcional de la homeoproteína Hex, un factor de transcripción esencial para las primeras fases del desarrollo embrionario del hígado.

Durante 2008, hemos establecido las condiciones para el cultivo de células troncales embrionarias en nuestro laboratorio y hemos caracterizado la interacción de Hex con la oncoproteína Myc.

El segundo objetivo es desarrollar procedimientos que permitan generar hepatocitos susceptibles de ser utilizados en terapia celular hepática. Hemos tratado de diferenciar células madre mesenquimales adultas de tejido adiposo (ASCs) hacia linaje hepático mediante un protocolo en tres etapas que incluye tratamientos con factores de crecimiento y citoquinas similar al descrito para el desarrollo embrionario.

Además, se pretende obtener hepatocitos humanos a partir de tejido hepático sano, para terapia celular. Los resultados de 2008 demuestran que el protocolo de diferenciación de las células ADS diseñado por nosotros mejora notablemente el fenotipo hepático de estas células y las convierte en un modelo atractivo para una futura terapia celular.

#### ETIOLOGÍA DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: MECANISMOS TRANSCRIPCIONALES IMPLICADOS; DESARROLLO DE NUEVAS ESTRATEGIAS BASADAS EN EL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Para inducir la sobrecarga de grasa, los hepatocitos humanos en cultivo y las células HepG2 se incubaron con mezclas con diferentes proporciones de ambos ácidos grasos (palmitato (C16:0) y oleato (C18:1)).

Nuestros estudios durante el año 2008 permiten concluir que las células tratadas con estas mezclas constituyen un modelo celular que mimetiza la condición de esteatosis crónica benigna. Nuestro objetivo es analizar la expresión de factores de transcripción que no han sido relacionados hasta ahora con la esteatosis. Hemos encontrado que los factores HNF3, CAR, LXR, PPAR $\gamma$  y C/EBP tienen su expresión alterada en la esteatosis.

Otro de los objetivos es cuantificar la esteatosis hepática mediante técnicas de análisis de imagen avanzadas, concretamente a partir de ecografías de alta resolución de hígados de donantes (un procedimiento no invasivo, que está disponible en todos los medios hospitalarios y tiene un coste bajo), de las determinaciones analíticas en los donantes y del examen anatomopatológico. El fin último sería establecer un store ecográfico que facilite el desarrollo de los algoritmos adecuados para la interpretación y cuantificación de las imágenes ecográficas.

#### TERAPIA CELULAR HEPÁTICA

El objetivo es aplicar la terapia celular al tratamiento de ciertas patologías hepáticas (fallo hepático agudo, enfermedades metabólicas congénitas), convirtiéndola en una estrategia terapéutica complementaria o, en parte, sustitutiva al trasplante de órgano entero.

Durante 2008, se han optimizado los protocolos para la obtención, criopreservación (12 aislamientos) y el trasplante de hepatocitos humanos adultos (trasplante celular a 4 pacientes), consolidándose el programa de trasplante de hepatocitos y el funcionamiento de la Unidad de Terapia Celular Hepática (UTCH).

Para el futuro inmediato, nos proponemos explorar nuevas fuentes de tejido, incluyendo órganos no aptos para trasplante (en particular, donantes en asistolia y tejido hepático sobrante de reducciones hepáticas para trasplante).

Deseamos explorar la utilización de las células progenitoras o células madre de hígado, comúnmente conocidas como células ovas, como fuentes apropiadas de hepatocitos y para estrategias de repoblación hepática que podría reducir el número de células trasplantadas. Una de las fuentes de progenitores hepáticos podrían ser los hígados esteatósicos no utilizados en el aislamiento de hepatocitos y los donantes en asistolis podrían ser considerados para el aislamiento de progenitores hepáticos.

#### PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN ACTIVO

##### ***Optimization and pre-validation of an in vitro testing strategy for predicting human acute toxicity.***

IP: JV Castell.

Entidad financiadora: EU Integrated Research Project.

Referencia: LSHB-CT-2004 512051. A-Cute-Tox.

Duración: 2005-2009.

##### ***Development of a high throughput genomics-based test for assessing genotoxic and carcinogenic properties of chemical compounds in vitro.***

IP: JV Castell.

Entidad financiadora: EU Research Project.

Referencia: LSHB-CT-2006-037712. Carcinogenomics.

Duración: 2006-2010.

##### ***Optimisation of liver and intestine in vitro models for pharmacokinetics and pharmacodynamics studies.***

IP: JV Castell.

Entidad financiadora: EU Research Strep Project.

Referencia: LSHB-CT-2006-037499; LINTOP.

Duración: 2006-2009.

##### ***Mecanismos transcripcionales implicados en la etiología del hígado graso no alcohólico. Estudios en un modelo celular humano de esteatosis y aplicación al trasplante de hepatocitos en terapia celular.***

IP: R Jover.

Entidad financiadora: Proyecto FIS. Instituto de Salud Carlos III.

Referencia: PI-070550.

Duración: 2008-2010.

##### ***Diferenciación de células troncales embrionarias humanas a hepatocitos. Aplicación a la caracterización de la homeoproteína Hex.***

IP: Roque Bort.

Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia.

Referencia: SAF2007-64414.

Duración: 2008-2010.

##### ***Colaboración con las empresas valencianas para el desarrollo de proyectos.***

IP: JV Castell.

Entidad financiadora: Generalitat Valenciana.

Referencia: REVIV/2007/117.

Duración: 2007-2008.

##### ***Unidad de Citomorfología de fluorescencia para células en cultivo y secciones histológicas.***

IP: MJ Gómez-Lechón.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Referencia: IF08/3689.

Duración: 2008-2009.

##### ***Enfermedades hepáticas y digestivas.***

IP: JV Castell.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Referencia: CIBEREHD CB06/04/0081.

##### ***Proyecto IDI-Advancell. Desarrollo de modelos "in vitro" de utilidad para el desarrollo de fármacos y otros compuestos innovadores de valor añadido para las industrias farmacéutica, cosmética y biotecnológica.***

IP: MJ Gómez-Lechón.

Entidad financiadora: Advanced in vitro cell technologies, S. L.

Referencia: 2004/0161.

Duración: 2004-2009.

##### ***Mejora de la predicción traslacional de los ensayos de seguridad no clínica al hombre. Subproyecto: Estudio del metabolismo y hepatotoxicidad de fármacos.***

IP: JV Castell.

Entidad financiadora: Programa Cenit (CDTI).

Referencia: Proyecto Melius.

Duración: 2007-2010.

##### ***Proyecto IDI-Alive. Estudio del metabolismo y la hepatotoxicidad de nuevos fármacos.***

IP: MJ Gómez-Lechón.

Entidad financiadora: Fundación para la promoción del desarrollo de modelos alternativos a la experimentación animal (ALIVE).

Referencia: 2006/0220.

Duración: 2004-2009.

## PUBLICACIONES

- M. T. Donato, A. Lahoz, G. Garrido, R. Delgado, M. J. Gómez-Lechón. "Interactions of polyphenols with the P450 system. Possible implications on human therapeutics". *Minirev. Med Chem* 8: 97-106. (2008).
- A. Bonora-Centelles, E. Pareja, M.J. Gómez-Lechón, J. Mir, J.V. Castell. "Terapia celular hepática: tipos celulares potencialmente útiles para el trasplante". *Gastroenterol Hepatol.* 31(Supl 1): 79-8. (2008).
- E. Correché, S. Andujar, R. Kurdelas, M. J. Gómez-Lechón, M. L. Fraile y R.D. Enriz. "Antioxidant and cytotoxic activities of canadine: Biological effects and structural aspects". *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16: 3641-51. (2008).
- A. Bonora-Centelles, J. V. Castell y M. J. Gómez-Lechón. "Células madre del tejido adiposo: plasticidad hepática". *Gastroenterol Hepatol.* 1(5): 299-309. (2008).
- M. Pascual, M. J. Gómez-Lechón, J.V. Castell, R. Jover. "ATF5, a highly abundant liver-specific transcription factor, cooperates with CAR in the transactivation of CYP2B6: Implications in hepatic stress response". *Drug Metab Disp* 36: 1063-1072. (2008).
- Rodeiro I, Donato MT, Lahoz A, González-Lavaut JA, Laguna A, Castell JV, Delgado R, Gómez-Lechón MJ. "Modulation of P450 enzymes by Cuban natural products rich in polyphenolic compounds in rat hepatocytes". *Chem Biol Interact.* 172: 1-10. (2008).
- Rohacova J, Marin ML, Martínez-Romero A, O'Connor JE, Gomez-Lechon MJ, Donato MT, Castell JV, Miranda MA. "Photophysical characterization and flow cytometry applications of cholylamidofluorescein, a fluorescent bile acid scaffold". *Photochem Photobiol Sci.* 7: 860-866. (2008).
- A. Bonora-Centelles, R. Jover, M. T. Donato, A. Lahoz, E. Pareja, J. V. Castell, J. Mir, M. J. Gómez-Lechón. "Desarrollo, análisis y optimización de modelos celulares hepáticos para estudios de fármaco-toxicología y terapia celular". *An. R. Acad. Nac. Farm.* 74: 283-306. (2008).
- I. Rodeiro, M. T. Donato, I. Martínez, I. Hernández, G. Garrido, J. A. González-Lavaut, R. Menéndez, A. Laguna, J. V. Castell, y M. J. Gómez-Lechón. "Potential hepatoprotective effects of new Cuban natural products in rat hepatocytes culture". *Toxicol In Vitro* 22: 1242-1249. (2008).
- Agustín Lahoz, Maria Teresa Donato, Laura Picazo, José V. Castell, María José Gómez-Lechón. "Assessment of cytochrome P450 induction in human hepatocytes using the cocktail strategy plus liquid chromatography tandem mass spectrometry". *Drug Metab Letters* 2: 205-209. (2008).
- M. T. Donato, A. Lahoz, S. Montero, A. Bonora, E. Pareja, J. Mir, J. V. Castell and M. J. Gómez-Lechón. "Functional assessment of the quality of human hepatocyte preparations for cell transplantation". *Cell Transplant.* 17 (10-11): 1211-9. (2008).
- Lahoz A, Donato MT, Montero S, Castell JV, Gómez-Lechón MJ. "A new in vitro approach for the simultaneous determination of phase I and phase II enzymatic activities of human hepatocyte preparations". *Rapid Commun Mass Spectrom.* 22 (2): 240-4. (2008).
- Lahoz A, Donato MT, Castell JV, Gómez-Lechón MJ. "Strategies to in vitro assessment of major human CYP enzyme activities by using liquid chromatography tandem mass spectrometry". *Curr Drug Metab.* 9(1):12-9. Review. (2008).
- Donato MT, Lahoz A, Castell JV, Gómez-Lechón MJ. "Cell lines: A tool for in vitro drug metabolism studies". *Curr Drug Metab.* 2008 Jan; 9(1): 1-11. Review. (2008).
- Bonora-Centelles A, Castell JV, Gómez-Lechón MJ. "Adipose tissue-derived stem cells: hepatic plasticity". *Gastroenterol Hepatol.* 31(5): 299-309. (2008).
- Gómez-Lechón MJ, Castell JV, Donato MT. "An update on metabolism studies using human hepatocytes in primary culture". *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 4(7): 837-54. Review. (2008).
- Gómez-Lechón MJ, O'Connor JE, Lahoz A, Castell JV, Donato MT. "Identification of apoptotic drugs: multiparametric evaluation in cultured hepatocytes". *Curr Med Chem.* 15(20): 2071-85. Review. (2008).
- Gómez-Lechón MJ, Lahoz A, Jiménez N, Bonora A, Castell JV, Donato MT. "Evaluation of drug-metabolizing and functional competence of human hepatocytes incubated under hypothermia in different media for clinical infusion". *Cell Transplant.* 17(8): 887-97. (2008).

Juan B. Salom, María Castelló-Ruiz, María C. Burguete, Carla Guzmán, Teresa Jover-Mengual, Germán Torregrosa, Ramiro Jover, Ignacio Lizasoain, Enrique Alborch. "Role of K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> fluxes in the cerebroarterial vasoactive effects of sildenafil". *European Journal of Pharmacology* 581 138–147. (2008).

## OTROS MÉRITOS

---

### TESIS EN CURSO

Ana Bonora Centelles. "Modelos celulares derivados de hepatocitos adultos y células progenitoras para terapia celular hepática. Estudio de los mecanismos que regulan la hepatoespecificidad".  
Director de tesis: MJ Gómez-Lechón y R. Jover.  
Fecha de inicio: 2007.

Marta Moya. "Mecanismos transcripcionales implicados en la etiología del hígado graso no alcohólico".

Director de tesis: R. Jover.

Fecha de inicio: 2007.

Vanessa Marfil Vives. "Análisis funcional de hex, un represor transcripcional que regula la proliferación de los progenitores hepatopancreáticos".

Director de tesis: Roque Bort y Paco Real.

Fecha de inicio: 2005.

Felipe Serrano Tejero. "Diferenciación de células troncales embrionarias humanas a hepatocitos: Relevancia de hex y su caracterización funcional".

Director de tesis: Roque Bort.

Fecha de inicio: 2008.

Grupo acreditado

## 4.2.18. B. Trasplante hepático



Responsable:  
**José Mir Pallardó**

Equipo:  
**Eugenia Pareja Ibars, Rafael López Andujar, Ángel Moya Herráiz, Eva Montalvá Orón, Juan Jose Vila Carbó, Vicente Ibáñez Pradas, Fernando Sanjuán Rodríguez, Manuel de Juan Burguenio**

### DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

El grupo tiene por proyectos centrales de investigación la terapia celular hepática: Trasplante celular hepático para el tratamiento de las metabolopatías congénitas y el fallo hepático agudo, así como la determinación de la reserva funcional hepática en resecciones hepáticas mayores.

### LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

ETIOLOGÍA DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: MECANISMOS TRANSCRIPCIONALES IMPLICADOS; DESARROLLO DE NUEVAS ESTRATEGIAS BASADAS EN EL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

El objetivo es cuantificar la esteatosis hepática mediante técnicas de análisis de imagen avanzadas que, partiendo de ecografías de alta resolución (procedimiento no invasivo, disponibles en todos los medios hospitalarios y de bajo coste), obtenidas de hígados de donantes, las correspondientes determinaciones analíticas en los donantes y el examen anatomopatológico, nos permita establecer un store ecográfico facilite el desarrollo los algoritmos adecuados para la interpretación y cuantificación de las imágenes ecográficas.

### OPTIMIZACIÓN DE LA CIRUGÍA HEPÁTICA

Desarrollo de un protocolo para determinar la reserva funcional hepática, con vistas a resecciones hepáticas mayores. Basados en la información proporcionada por la biopsia hepática y la volumetría hepática, determinada mediante técnicas de imagen (TAC o RNM), tras la administración de qui-

mioterapia sistémica como tratamiento base de su patología tumoral.

En pacientes con metástasis hepáticas múltiples que precisen resección hepática mayor como tratamiento de su enfermedad, estudio dirigido a valorar la utilidad de embolización portal percutánea o ligadura portal de la zona con metástasis.

Dicha valoración se efectuará mediante volumetría hepática del tejido hepático remanente con técnicas de imagen, estimando la función hepática residual por clínica y analítica y los cambios anatomo-patológicos mediante biopsia hepática.

Finalmente, destacaremos que se ha iniciado el estudio con pacientes con metástasis hepáticas fundamentalmente de origen intestinal.

### TERAPIA CELULAR HEPÁTICA

El objetivo es aplicar la terapia celular al tratamiento de ciertas patologías hepáticas (fallo hepático agudo, enfermedades metabólicas congénitas), convirtiéndola en una estrategia terapéutica complementaria, o en parte sustitutiva al trasplante de órgano entero.

Durante 2008, se han optimizado los protocolos para obtención, criopreservación (12 aislamientos) y trasplante de hepatocitos humanos adultos, consolidándose el programa de trasplante de hepatocitos y el funcionamiento de la Unidad de Terapia Celular Hepática (UTCH). Hasta la fecha, se han realizado cuatro trasplantes celulares, tres en niños afectados de metabolopatías congénitas y un adulto con recidiva del virus de la hepatitis C en lista para retransplante hepático.

Para el futuro inmediato, nos proponemos explorar nuevas fuentes de tejido, incluyendo órganos no aptos para trasplante (en particular, donantes en asistolia y tejido hepático sobrante de reducciones hepáticas para trasplante).

Deseamos explorar la utilización de las células progenitoras o células madre de hígado, comúnmente conocidas como células ovales, como fuentes apropiadas de hepatocitos y para estrategias de repoblación hepática que podría reducir el número de células trasplantadas.

Una de las fuentes de progenitores hepáticos podrían ser los hígados esteatósicos no utilizados en el aislamiento de hepatocitos y los donantes en asistolis podrían ser considerados para el aislamiento de progenitores hepáticos.

#### PUBLICACIONES

---

A. Bonora-Centelles, E. Pareja, M.J. Gómez-Lechón, J.Mir y J.V. Castell. "Terapia celular hepática: tipos celulares potencialmente útiles para el trasplante". *Gastroenterol Hepatol*. 31(Supl 1): 79-86 (2008).

A. Bonora-Centelles, R. Jover, M. T. Donato, A. Lahoz, E. Pareja, J. V. Castell, J. Mir y M. J. Gómez-Lechón. "Desarrollo, análisis y optimización de modelos celulares hepáticos para estudios de fármaco-toxicología y terapia celular". *An. R. Acad. Nac. Farm*. 74: 283-306 (2008).

M. T. Donato, A. Lahoz, S. Montero, A. Bonora, E. Pareja, J. Mir, J. V. Castell and M. J. Gómez-Lechón. "Functional assessment of the quality of human hepatocyte preparations for cell transplantation". *Cell Transpl ant*. 2008; 17 (10-11): 1211-9.

Silva M, Moya A, Berenguer M, Sanjuan F, López-Andujar R, Pareja E, Torres-Quevedo R, Aguilera V, Montalva E, De Juan M, Mattos A, Prieto M, Mir J. "Expanded criteria for liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma". *Liver Transpl*. 2008 Oct; 14(10): 1449-60.

Sociedad Española de Trasplante Hepático. "Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation". *J.Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb; 31(2): 82-9.

Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón JM, Juan FS, Prieto M. "Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation". *Am J Transplant*. 2008 Mar; 8(3): 679-87.

Moya-Herraiz A, Torres-Quevedo R, San Juan F, López-Andújar R, Montalvá E, Pareja E, Rivera J, Mir J. "Indications and results of liver retransplantations". *Cir Esp*. 2008 Nov; 84(5): 246-50.

Martínez MA, Mingol F, Vaqué J, Baquero R, Mir J. "Jejunal adenocarcinoma: a difficult diagnostic entity". *Cir Esp*. 2008 Apr;83(4): 212.

Moya Herráiz A, Torres-Quevedo R, Mir Pallardó J. "Liver transplant in patients with hepatocellular carcinoma". *Cir Esp*. 2008 Sep; 84(3): 117-24.

Moya Herráiz A, Torres-Quevedo R, Mir Pallardó J. "Liver transplantation in patients with benign hepatic lesions". *Cir Esp*. 2008 Aug;84(2): 60-6.

Bruna Esteban M, López Andújar R, Montalvá Orón E, Redondo Cano C, Moya Herraiz A, San Juan Rodríguez F, Pareja Ibars E, Vila Carbó JJ, Burgueño Mde J, Mir Pallardó J. "Donors yesterday and today: have the characteristics of liver donors changed over the last 15 years?" *Cir Esp*. 2008 Apr; 83(4): 194-8.

Jiménez Fuertes M, López Andújar R, de Juan Burgueño M, Moya Herráiz A, Sanjuán Rodríguez F, Montalvá Orón E, Pareja Ibars E, Mir Pallardó J. "Hepatic undifferentiated (embryonal) sarcoma in an adult: a case report and literature review". *Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jan; 31(1): 12-7.

Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón JM, Juan FS, Prieto M. "Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation". *Am J Transplant*. 2008 Mar; 8(3): 679-87.

Vila-Carbó JJ, Hernández E, Ayuso L, Ibáñez V. "Impact in our environment of a gastroschisis therapeutic management protocol". *Cir Pediatr*. 2008 Oct; 21(4): 203-8.

Ayuso L, Vila-Carbó JJ, Lluna J, Hernández E, Marco A. "Laparoscopic Kasai portoenterostom: present and future of biliary atresia treatment". *Cir Pediatr*. 2008 Jan; 21(1): 23-6.

Olinga P, Elferink MG, Draaisma AL, Merema MT, Castell JV, Pérez G, Groothuis GM. "Coordinated induction of drug transporters and phase I and II metabolism in human liver slices". *Eur J Pharm Sci*. 33; 380-9, 2008.

Frangi A, Alvarez D, Montalvá E, De Juan M. "La imagen del mes: Melanoma primario de esófago". *Cir Esp* 2008; 83 (6): 325.



## OTROS MÉRITOS

---

### TESIS EN CURSO

Amparo Martínez Blasco. "Influencia de los factores del donante en el aislamiento y cultivo de hepatocitos humanos".

Director de tesis: Eugenia Pareja Ibars, Rafael López Andújar, M<sup>a</sup> José Gómez Lechón.

Fecha de inicio: 2007.

Saulo Deusa. "Estudio comparativo de dos soluciones de preservación en el trasplante de hígado".

Director de tesis: R. López Andújar, Á. Moya Herrera.

Tutor de tesis: Rafael Lopez Andujar.

Fecha de inicio: 2007.

Marcos Bruna Esteban. "Estudio de factores pronósticos en el tx hepático. Mejor adjudicación donante-receptor".

Fecha de inicio: 2008.

Andres Frangi. "Estudio prospectivo de la utilización o no del tutor en la anastomosis biliar en el Trasplante hepático.

Director de tesis: R. López Andújar, Á. Moya Herrera.

Fecha de inicio: 2008.