



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

CONTRIBUCIÓN DEL METABOLISMO MITOCONDRIAL DE OXISTEROLES Y ÁCIDOS BILIARES A LA CARCINOGENÉISIS HEPÁTICA

Dr. José Carlos Fernández-Checa Torres

IBBB Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona - CSIC

Dr. José Juan García Marín

Facultad de Farmacia - Universidad de Salamanca

El proyecto titulado “Contribución de los oxisteroles mitocondriales y del metabolismo de los ácidos biliares al desarrollo del cáncer de hígado”, financiado por la Fundació La Marató de TV3 en su 27.^a edición, dedicada al cáncer, fue realizado gracias a la cooperación de dos equipos de investigación ubicados en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB), perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y en la Universidad de Salamanca (USAL).

1. Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC), etapa final de la enfermedad hepática crónica causada por diferentes etiologías, incluyendo virus, alcohol y enfermedad de hígado graso inducida por la dieta, es el cáncer de hígado más común y la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Los mecanismos moleculares subyacentes al CHC todavía no se conocen bien y, por lo tanto, representan una carga importante para la salud de los sistemas de salud pública debido al aumento previsto en todo el mundo por su asociación con la pandemia mundial de la obesidad, la diabetes de tipo II y la resistencia a la insulina. Se ha estimado que la obesidad representa un importante factor de riesgo para el desarrollo del CHC, lo que justifica la necesidad urgente de encontrar tratamientos terapéuticos novedosos y más eficaces. La quimioterapia disponible actualmente para el CHC es limitada y poco eficaz, y los mecanismos celulares de adaptación, contribuyen a la resistencia a la quimioterapia. Aunque el colesterol es un componente clave de las membranas celulares, también se ha identificado como un actor clave en la enfermedad hepática crónica, de modo que sobrepasa su papel clásico en la enfermedad cardiovascular y coronaria. La necesidad de colesterol de las células se satisface por su síntesis *de novo* o su suministro a partir de la dieta, y posteriormente se distribuye a diferentes bicapas de membrana donde se cree que determina las propiedades físicas de la misma. El colesterol es sustrato de componentes claves de las células, incluyendo la vitamina D y las hormonas esteroideas en tejidos especializados o ácidos biliares en el hígado. Este último proceso desempeña un papel fisiológico importante en el tracto digestivo y es autorregulado por una inhibición de retroalimentación que involucra la comunicación intestino-hígado para limitar la síntesis continua de ácido biliar en hepatocitos a partir del colesterol. El tráfico de colesterol a las mitocondrias en el hígado representa una forma alternativa de sintetizar ácidos biliares por una vía especializada que escapa del control regulador

de la inhibición de la retroalimentación de la vía clásica. Aunque estudios previos han mostrado que el colesterol mitocondrial determina la función mitocondrial y la resistencia a la quimioterapia, la contribución que el metabolismo del colesterol mitocondrial relacionado con los ácidos biliares y oxisteroles ejerce sobre el desarrollo del CHC no ha sido investigado previamente. Esto es importante, ya que este proceso en particular puede representar un paso desregulado en la generación continua de metabolitos de ácido biliar u oxisterol que pueden afectar no solo a la función mitocondrial, sino también inducir vías de señalización involucradas en la proliferación celular y la reparación que en última instancia contribuyen a la progresión del CHC. El presente proyecto se diseñó para probar esta hipótesis utilizando nuevos modelos experimentales genéticos y muestras de pacientes con CHC.

2. Resultados

Hemos identificado un nuevo actor, StARD1, un transportador de colesterol mitocondrial, cuya inducción en modelos experimentales de generación de tumores hepáticos y muestras de sujetos con carcinoma hepatocelular se correlaciona con un aumento de ácidos biliares más hidrofóbicos, lo que sugiere que StARD1 puede ser una nueva diana terapéutica para el CHC. Además, el desarrollo de este proyecto ha aportado información valiosa sobre la vía metabólica de síntesis de ácidos biliares por parte de los hepatocitos, y más concretamente sobre la etapa de acortamiento de la cadena lateral del colesterol en los peroxisomas.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Los resultados derivados del presente proyecto tienen una gran relevancia a nivel clínico, social y económico, ya que ha puesto de manifiesto un nuevo modelo de experimentación con un alto grado de traslacionabilidad a la clínica, como es el ratón con hígado humanizado. Además, apunta que StARD1 puede ser un factor determinante en el desarrollo y progreso del CHC, lo que lo convierte en una posible diana terapéutica para la que es necesario encontrar inhibidores específicos que posteriormente se lleven a fases clínicas y se ensayen. Nuestros hallazgos abren las puertas a nuevas investigaciones, aportan nuevos mecanismos, señalan nuevos

biomarcadores en la enfermedad y proponen nuevas dianas terapéuticas que esperamos que sirvan no solo para mejorar el estado de salud de las personas que padecen CHC sino también para poder frenar el avance de la enfermedad.

4. Bibliografía científica generada

1. Artículos científicos (directamente relacionados con el proyecto)

i) Fucho R, Solsona-Vilarrasa E, Torres S, Nuñez S, Insausti-Urkia N, Edo A, Calvo M, Bosch A, Martin G, Enrich C, García-Ruiz C, Fernandez-Checa JC.

Zonal expression of StARD1 and oxidative stress in alcoholic-related liver disease.

J Lipid Res. 2023 Aug; 64(8): 100413. doi: 10.1016/j.jlr.2023.100413.

ii) Goicoechea L, Conde de la Rosa L, Torres S, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC.

Mitochondrial cholesterol: Metabolism and impact on redox biology and disease.

Redox Biol. 2023 May; 61: 102643

iii) Alarcón-Vila C, Insausti-Urkia N, Torres S, Segalés-Rovira P, Conde de la Rosa L, Nuñez S, Fucho R, Fernández-Checa JC, García-Ruiz C.

Dietary and genetic disruption of hepatic methionine metabolism induce acid sphingomyelinase to promote steatohepatitis.

Redox Biol. 2023.59:102596.

iv) Fernandez-Checa JC, Torres S, García-Ruiz CJ.

HILPDA, a new player in NASH-driven HCC, links hypoxia signaling with ceramide synthesis.

Hepatology 2023. 79(2): 269-272.

v) Goicoechea L, Conde de la Rosa L, Torres S, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC.

Mitochondrial cholesterol: Metabolism and impact on redox biology and disease.

Redox Biol. 2023.61:102643.

vi) Goicoechea L, Arenas F, Castro F, Nuñez S, Torres S, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC.

Perfringolysin O production for the localization and quantification of membrane cholesterol in human and mouse brain and liver.

GST- STAR Protoc. 2021 29;3(1):101068.

vii) Alonso-Peña M, Espinosa-Escudero R, Hermanns HM, Briz O, Herranz JM, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC, Juamperez J, Avila M, Argemi J, Bataller R, Crespo J, Monte MJ, Geier A, Herraiez E, Marin JJG.

Impact of Liver Inflammation on Bile Acid Side Chain Shortening and Amidation.

Cells. 2022 Dec 9;11(24):3983.

viii) Alonso-Peña M, Espinosa-Escudero R, Herraiez E, Briz O, Cagigal ML, Gonzalez-Santiago JM, Ortega-Alonso A, Fernandez-Rodriguez C, Bujanda L, Calvo Sanchez M, D Avola D, Londoño MC, Diago M, Fernandez-Checa JC, Garcia-Ruiz C, Andrade RJ, Lammert F, Prieto J, Crespo J, Juamperez J, Diaz-Gonzalez A, Monte MJ, Marin JJG.

Beneficial effect of ursodeoxycholic acid in patients with acyl-CoA oxidase 2 (ACOX2) deficiency-associated hypertransaminasemia.

Hepatology. 2022 Nov;76(5):1259-1274

ix) Torres S, Segalés P, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC.

Mitochondria and the NLRP3 Inflammasome in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis.

Cells. 2022 Apr 27;11(9):1475.

x) Ramírez S, Haddad-Tóvolli R, Radosevic M, Toldo M., Pané A., Alcolea D., Ribas V....Fernández-Checa JC, Claret M.

Hypothalamic pregnenolone mediates recognition memory in the context of metabolic disorders.

Cell Metab 34:269-284, 2022.

xi) Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC.

C-Reactive Protein, a Promising Approach for Acetaminophen Hepatotoxicity.

Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2022; 13(1): 341-342.

xii) Espinosa-Escudero R, Herraiez E, Sanchez-Martin A, Sanchon-Sanchez P, Marin JJG, Monte MJ.

Cholestasis associated to inborn errors in bile acid synthesis.

Exploration of Digestive Diseases, 1:137-153, 2022.

xiii) Hong CH, Ko MS, Kim JH, Cho H, Lee CH, Yoon JE, Yun JY, Baek IJ, Jang JE, Lee SE, Cho YK, Baek JY, Oh SJ, Lee BY, Lim JS, Lee J, Hartig SM, Conde de la Rosa L, Garcia-Ruiz C, Lee KU, Fernández-Checa JC, Choi JW, Kim S, Koh EH.

Sphingosine 1-Phosphate Receptor 4 Promotes Nonalcoholic Steatohepatitis by Activating NLRP3 Inflammasome.

Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2022;13(3):925-947.

xiv) Conde de la Rosa L, Garcia-Ruiz C, Vallejo C, Baulies A, Nuñez S, Monte MJ, Marin JIG, Baila-Rueda L, Cenarro A, Civeira F, Fuster J, Garcia-Valdecasas JC, Ferrer J, Karin M, Ribas V, Fernandez-Checa JC.

STARD1 promotes NASH-driven HCC by sustaining the generation of bile acids through the alternative mitochondrial pathway.

Journal of Hepatology, 74(6):1429-1441, 2021.

xv) Ribas V, Conde de la Rosa L, Robles D, Núñez S, Segalés P, Insausti-Urkiá N, Solsona-Vilarrasa E, Fernández-Checa JC,* García-Ruiz C.*

Dietary and genetic cholesterol loading rather than steatosis promotes liver tumorigenesis and nash-driven HCC.

Cancers. 13(16):4091. 2021.

xvi) Garcia-Ruiz C, Conde de la Rosa L, Ribas V, Fernandez-Checa JC.

Mitochondrial cholesterol and cancer.

Seminars in Cancer Biology. (73):76-85. 2021.

xvii) Koh EH, Yoon JE, Ko MS, Leem J, Yun J-Y, Hong CH, Cho YK, Lee SE, Jang JE, Baek JY, Yoo HJ, Kim SJ, Sung CO, Lim JS, Jeong W-I, Back SH, Baek I-J, Torres S, Solsona-Vilarrasa E, Conde de la Rosa L, Garcia-Ruiz C, Feldstein AE, Fernandez-Checa JC,* Lee K-U.*

Sphingomyelin synthase 1 mediates hepatocyte pyroptosis to trigger non-alcoholic steatohepatitis.

Gut. 70 ; (10):1954-1964. 2021.

xviii) Lumbreras S, Ricobaraza A, Baila-Rueda L, Gonzalez-Aparicio M, Mora-Jimenez L, Uriarte I, Bunuales M, Avila MA, Monte MJ, Marin JJG, Cenarro A, Gonzalez-Aseguinolaza G, Hernandez-Alcoceba R.

Gene supplementation of CYP27A1 in the liver restores bile acid metabolism in a mouse model of Cerebrotendinous Xanthomatosis.

Molecular Therapy-Methods & Clinical Development (MTM&CD), 22 :210-221, 2021.

2. Artículos científicos (no directamente relacionados con el proyecto, pero en los que se reconoce la financiación recibida de La Marató)

1. Torres S, Solsona-Vilarrasa E, Nuñez S, Matías N, Insausti-Urkiá N, Castro F, Casasempere M, Fabriás G, Casas J, Enrich C, Fernández-Checa JC, Garcia-Ruiz C. *Acid ceramidase improves mitochondrial function and oxidative stress in Niemann-Pick type C disease by repressing STARD1 expression and mitochondrial cholesterol accumulation.*

Redox Biology., Sep. Vol 45:102052. 2021.

2. Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC.

CRPC-Reactive Protein, a Promising Approach for Acetaminophen Hepatotoxicity.

Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 31:S2352-345X(21)00218-6. 2021.

3. Gárate-Rascón M, Recalde M, Jimenez M, Elizalde M, Azkona M, Uriarte I, Latasa MU, Urtasun R, Bilbao I, Sangro B, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC, Corrales FJ, Esquivel A, Pineda-Lucena A, Fernández-Barrena MG, Ávila MA, Arechederra M, Berasain C.

Splicing Factor SLU7 Prevents Oxidative Stress-Mediated Hepatocyte Nuclear Factor 4a Degradation, Preserving Hepatic Differentiation and Protecting From Liver Damage.

Hepatology. 74(5):2791-2807. 2021.

4. Ribera J, Portoles I, Cordoba-Jover B, Rodriguez-Vita J, Casals G, Gonzalez de la Presa, Graupera M, Solsona E, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa, JC, Soria G, Tudela R, Esteve-Codina A, Esapadas G, Sabido E, Jimenez W, Sessa WC, Morales-Ruiz M.

The loss of DHX15 impairs endothelial energy metabolism, lymphatic drainage and tumor metastasis in mice.

Communications Biology. 4(1): Article number: 1192 (2021).

5. Fernandez-Checa JC, Bagnaninchi P, Ye H, Sancho-Bru P, Falcon-Perez JM, Royo F, Garcia-Ruiz C, Konu O, Miranda J, Lunov O, Dejneka A, Elfick A, McDonald A, Sullivan GJ, Aithal GP, Lucena MI, Andrade RJ, Fromenty B, Kranendonk M, Cubero FJ, Nelson LJ.

Advanced preclinical models for evaluation of drug induced liver injury – Consensus.
Journal of Hepatology. 75(4):935-959. 2021.

6. Marin JJG, Sanchon-Sanchez P, Cives-Losada C, Del Carmen S, González-Santiago JM, Monte MJ, Macias RIR.

Novel pharmacological options in the treatment of cholangiocarcinoma: mechanisms of Resistance.

Cancers (Basel), 13(10):1-19, E2358, 2021.

7. Macias RIR, Monte MJ, Serrano MA, González-Santiago JM, Martín-Arribas I, Simão AL, Castro RE, González-Gallego J, Mauriz JL, Marin JJG.

Impact of aging on primary liver cancer: Epidemiology, pathogenesis and therapeutics.
Aging, 13(19):23416-23434, 2021.

8. Reviejo M, Soto M, Lozano E, Asensio M, Martínez-Augustin O, Sánchez de Medina F, Marin JJG.

Impact of alternative splicing on mechanisms of resistance to anticancer drugs.

Biochemical Pharmacology, 193:114810, 2021.

9. Serrano-Maciá M, Simón J, González-Rellan MJ, Azkargorta M, Goikoetxea-Usandizaga N, Lopitz-Otsoa F, De Urturi DS, Rodríguez-Agudo R, Lachiondo-Ortega S, Mercado-Gomez M, Gutiérrez de Juan V, Bizkarguenaga M, Fernández-Ramos D, Buque X, Baselli GA, Valenti LVC, Iruzubieta P, Crespo J, Villa E, Banales JM, Avila MA, Marin JJG, Aspichueta P, Sutherland J, Barrio R, Mayor U, Elortza F, Xirodimas DP, Nogueiras R, Delgado TC, Martínez-Chantar ML.

Neddylation inhibition ameliorates steatosis in NAFLD by boosting hepatic fatty acid oxidation via the DEPTOR-mTOR axis.

Molecular Metabolism, 53:101275, 2021.

10. Fondevila F, Fernández-Palanca P, Méndez-Blanco C, Payo-Serafín T, Lozano E, Marin JJG, González-Gallego J, Mauriz JL.

Association of FOXO3 Expression with Tumor Pathogenesis, Prognosis and Clinicopathological Features in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review with Meta- Analysis.

Cancers (Basel), 13(21):1-19, E5349, 2021.

11. Marin JJG, Reviejo M, Soto M, Lozano E, Asensio M, Ortiz-Rivero S, Berasain C, Avila MA, Herraез E.

Impact of Alternative Splicing Variants on Liver Cancer Biology.

Cancers (Basel), 14(1):18, 2022.

12. Marin JJG, Monte MJ, Macias RIR, Romero MR, Herraез E, Asensio M, Ortiz-Rivero S, Cives-Losada C, Giacomo SD, Gonzalez-Gallego J, Mauriz JL, Efferth T, Briz O.

Expression of chemoresistance-associated ABC proteins in hepatobiliary, pancreatic and gastrointestinal cancers.

Cancers (Basel), 14(14):3524, 2022.

13. Marin JJG, Romero MR, Herraез E, Asensio M, Ortiz-Rivero S, Sanchez-Martin A, Fabris L, Briz O.

Mechanisms of pharmacoresistance in hepatocellular carcinoma: New drugs but old problems.

Seminars in Liver Disease, 42(1):87-103, 2022.

14. Cadamuro M, Macias RIR, Strain AJ, Strazzabosco M, Simioni P, Marin JJG, Fabris L.

Unmet needs in basic and translational research in Cholangiocarcinoma.

Liver Cancer International, 3: 5-16, 2022.

15. Colyn L, Alvarez-Sola G, Latasa MU, Uriarte I, Herranz JM, Arechederra M, Vlachogiannis G, Rae C, Pineda-Lucena A, Casadei-Gardini A, Pedica F, Aldrighetti L, López-López A, López- González A, Barbas C, Ciordia S, Van Liempd SM, Falcón-Pérez JM, Urman J, Sangro B, Vicent S, Iraburu MJ, Prosper F, Nelson LJ, Banales JM, Martinez-Chantar ML, Marin JJG, Braconi C, Trautwein C, Corrales FJ, Cubero FJ, Berasain C, Fernandez-Barrena MG, Avila MA.

New molecular mechanisms in cholangiocarcinoma: signals triggering interleukin-6 production in tumor cells and KRAS co-opted epigenetic mediators driving metabolic reprogramming+G8:G10.

Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 41(1):183, 2022.

16. Fernández-Palanca P, Payo-Serafín T, Fondevila F, Méndez-Blanco C, San-Miguel B, Romero MR, Tuñón MJ, Marin JJG, González-Gallego J, Mauriz JL.

Neuropilin-1 as a potential biomarker of prognosis and invasive-related parameters in liver and colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of human studies. Cancers (Basel), 14(14), 3455, 2022.

17. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, Buettner S, Utpatel K, Klümpen HJ, Adeva J, Vogel A, Lleo A, Fabris L, Ponz-Sarvisé M, Brustia R, Cardinale V, Braconi C, Vidili G, Jamieson NB, Macias RI, Jonas JP, Marzioni M, Hołówko W, Folseraas T, Kupčinskas J, Sparchez Z, Krawczyk M, Krupa Ł, Scripcariu V, Grazi GL, Landa-Magdalena A, Ijzermans JN, Evert K, Erdmann JI, López-López F, Saborowski A, Scheiter A, Santos-Laso A, Carpino G, Andersen JB, Marin JJ, Alvaro D, Bujanda L, Forner A, Valle JW, Koerkamp BG, Banales JM.

Cholangiocarcinoma landscape in Europe: diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry.

Journal of Hepatology, 76(5):1109-1121, 2022.

18. Olaizola P, Lee-Law PY, Fernandez-Barrena MG, Alvarez L, Cadamuro M, Azkargorta M, O'Rourke CJ, Caballero-Camino FJ, Olaizola I, Macias RIR, Marin JJG, Serrano-Maciá M, Martinez-Chantar ML, Avila MA, Aspichueta P, Calvisi DF, Evert M, Fabris L, Castro RE, Elortza F, Andersen JB, Bujanda L, Rodrigues PM, Perugorria MJ, Banales JM.

Targeting NAE1-mediated protein hyper-NEDDylation halts cholangiocarcinogenesis and impacts on tumor-stroma crosstalk in experimental models.

Journal of Hepatology, 77(1):177-190, 2022.

19. Labiano I, Agirre-Lizaso A, Olaizola P, Echebarria A, Huici-Izagirre M, Olaizola I, Esparza-Baquer A, Sharif O, Hijona E, Milkiewicz P, Milkiewicz M, González-Romero F, Aspichueta P, Monte MJ, Marin JJG, Vucur M, Luedde T, Marzioni M, Mann DA, Bujanda L, Rodrigues PM, Banales JM, Perugorria MJ.

TREM-2 exerts protective effects against cholestasis and participates in UDCA-mediated anti-inflammatory effects in Kupffer cells.

Journal of Hepatology, 77(4):991-1004, 2022.

20. Tena-Garitaonaindia M, Arredondo-Amador M, Mascaraque C, Asensio M, Marin JJG, Martínez-Augustin O, de Medina FS.

Modulation of intestinal barrier function by glucocorticoids: Lessons from preclinical models

Pharmacological Research, 177:106056, 2022.

21. Goikoetxea-Usandizaga N, Bravo M, Egia-Mendikute L, Abecia L, Serrano-Maciá M, Urdinguio RG, Clos-García M, Rodríguez-Agudo R, Araujo-Legido R, López-Bermudo L, Delgado TC, Lachiondo-Ortega S, González-Recio I, Gil-Pitarch C, Peña-Cearra A, Simón J, Benedé-Ubieto R, Ariño S, Herranz JM, Azkargorta M, Salazar-Bermeo J, Martí N, Varela-Rey M, Falcón-Pérez JM, Lorenzo Ó, Nogueiras R, Elortza F, Nevzorova YA, Cubero FJ, Saura D, Martínez-Cruz LA, Sabio G, Palazón A, Sancho-Bru P, Elguezabal N, Fraga MF, Ávila MA, Bataller R, Marin JJG, Martín F, Martínez-Chantar ML.

The outcome of boosting mitochondrial activity in alcoholic liver disease (ALD) is organdependent.

Hepatology, 78(3):878-895, 2023.

22. Córdoba-Jover B, Ribera J, Portolés I, Lecue E, Rodriguez-Vita J, Pérez-Sisqués L, Mannara F, Solsona-Vilarrasa E, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC, Casals G, Rodríguez-Revenga L, Álvarez-Mora MI, Arteché-López A, Díaz de Bustamante A, Calvo R, Pujol A, Azkargorta M, Elortza F, Malagelada C, Pinyol R, Huguet-Pradell J, Melgar-Lesmes P, Jiménez W, Morales-Ruiz M.

Tcf20 deficiency is associated with increased liver fibrogenesis and alterations in mitochondrial metabolism in mice and humans.

Liver Int. 2023 Aug;43(8):1822-1836.

23. Clavería-Cabello A, Herranz JM, Latasa MU, Arechederra M, Uriarte I, Pineda-Lucena A, Prosper F, Berraondo P, Alonso C, Sangro B, Marin JJG, Martínez-Chantar ML, Ciordia S, Corrales FJ, Francalanci P, Alaggio R, Zucman-Rossi J, Indersie E, Cairo S, Domingo-Sàbat M, Zanatto L, Sancho-Bru P, Armengol C, Berasain C, Fernandez-Barrena MG, Avila MA.

Identification and experimental validation of druggable epigenetic targets in hepatoblastoma.

Journal of Hepatology, 79(4):989-1005, 2023.

24. Asensio M, Herraiez E, Macias RIR, Lozano E, Muñoz-Bellvís L, Sanchez-Vicente L, Morente-Carrasco A, Marin JJG, Briz O.
Relevance of the organic anion transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3) in the personalized pharmacological treatment of hepatocellular carcinoma.
Biochemical Pharmacology, 214:115681, 2023.
25. Sanchez-Martin A, Sanchon-Sanchez P, Romero Mr, Marin Jjg, Briz O.
Impact of tumor suppressor genes inactivation on the multidrug resistance phenotype of hepatocellular carcinoma cells.
Biomedicine & Pharmacotherapy, 165:115209, 2023.
26. Herraiez E, Al.Abdulla R, Soto M, Briz O, Bettinger D, Bantel H, del Carmen S, Serrano MA, Geier A, Marin JJG, Macias RIR.
Role of organic cation transporter 3 (OCT3) in the response of hepatocellular carcinoma to tyrosine kinase inhibitors.
Biochemical Pharmacology, 217:115812, 2023.
27. Sanchon-Sanchez P, Briz O, Macias RIR, Abad M, Sanchez-Martin A, Marin JJG, Lozano E.
Evaluation of potential targets to enhance the sensitivity of cholangiocarcinoma cells to anticancer drugs.
Biomedicine & Pharmacotherapy, 168:115658, 2023.
28. Ortiz-Rivero S, Peleteiro-Vigil A, Abete L, Lozano E, Hammer HS, Giacomo SD, Abad M, Boix L, Forner A, Reig M, Macias RIR, Pötzt O, Marin JJG, Briz O.
Sensitization of cholangiocarcinoma cells to chemotherapy through BCRP inhibition with β -caryophyllene oxide.
Biomedicine & Pharmacotherapy, 170:116038, 2024.
29. Sanchon-Sanchez P, Herraiez E, Macias RIR, Estiu MC, Fortes P, Monte MJ, Marin JJG, Romero MR.
Relationship between cholestasis and altered progesterone metabolism in the placental/maternal liver tandem.
Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease, 1870(2):166926, 2024.

3.- Tesis doctorales defendidas directamente relacionadas con el proyecto

Paula Segalés Rovira.

Translational Research in Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): development of NASH in a murine model with humanized liver for the identification of therapeutic targets.

Director: Dr. José Carlos Fernández-Checa.

Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona.

Noviembre de 2023.

Máxima calificación: excelente *cum laude*.

<https://www.ub.edu/portal/web/medicina-ciencias-salut/detall-tesi/-/detall/translational-research-in-non-alcoholic-steatohepatitis-nash-development-of-nash-in-a-murine-model-with-humanized-liver-for-the-identification-of-thera>

Ricardo A Espinosa Escudero.

Hipertransaminasemia asociada a deficiencia e ACOX2 (HADA): Avances en la etiopatogenia, tratamiento y desarrollo de modelos experimentales.

Director: Dr. José Juan García Marín.

Universidad de Salamanca.

Octubre de 2022.

Máxima calificación: excelente *cum laude*, mención internacional.

<https://www.educacion.gob.es/teseo/mostrarRef.do?ref=2263476>