



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

CONTRIBUCIÓ DEL METABOLISME MITOCONDRIAL D'OXISTEROLS I ÀCIDS BILIARS A LA CARCINOGENÈSI HEPÀTICA

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 projecte "Contribució de l'oxisterol mitocondrial i el metabolisme dels àcids biliars a la carcinogènesi hepàtica", finançat per La Marató de TV3 en la 27a edició, dedicada al càncer, es va dur a terme gràcies a la col·laboració de dos equips de recerca situats a l'Institut d'Investigació Biomèdica a Barcelona (IIBB), que pertany al Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), i a la Universitat de Salamanca (USAL).

1. Resum

El carcinoma hepatocel·lular (CHC), l'etapa final de la malaltia hepàtica crònica ocasionada per diferents causes etiològiques, com ara el virus, l'alcohol i la malaltia del fetge gras induïda per la dieta, és la causa més freqüent de càncer de fetge i la segona causa de mortalitat per càncer a tot el món. Els mecanismes moleculars subjacents al CHC encara són poc coneguts i, per tant, representen una càrrega de salut important per als sistemes de salut pública a causa del seu augment previst a tot el món per la seva associació amb la pandèmia mundial de l'obesitat, la diabetis tipus II i la resistència a la insulina. S'ha estimat que l'obesitat representa un factor de risc important per al desenvolupament del CHC, la qual cosa justifica la necessitat urgent de trobar tractaments terapèutics nous i més efectius. La quimioteràpia actual disponible per al CHC és limitada i poc efectiva, amb el desenvolupament de mecanismes mal definits que contribueixen a la resistència a la quimioteràpia. Tot i que el colesterol és un component clau de les membranes cel·lulars, s'ha convertit en un actor decisiu en la malaltia hepàtica crònica, i transcendeix el seu paper clàssic en les malalties cardiovasculars i coronàries. La necessitat de colesterol de les cèl·lules se satisfà mitjançant la seva síntesi *de novo* o el subministrament mitjançant la dieta. Després es distribueix a diferents bicapes de membrana, on es creu que determina les propietats físiques de la membrana. El colesterol és substrat de components clau de les cèl·lules, incloses la vitamina D i les hormones esteroides en teixits especialitzats o àcids biliars del fetge. Aquest darrer procés té un paper fisiològic important en el tracte digestiu i s'autoregula mitjançant una inhibició de la retroalimentació que implica la comunicació intestí-fetge per limitar la síntesi continuada d'àcids biliars als hepatòcits a partir del colesterol. El trànsit del colesterol als mitocondris del fetge representa una forma alternativa i addicional de sintetitzar àcids biliars mitjançant una via especialitzada que s'escapa del control regulador de la inhibició de la retroalimentació de la via clàssica. Tot i que les troballes anteriors indicaven que el colesterol

mitocondrial pot determinar la funció mitocondrial i la resistència a la quimioteràpia, la contribució del metabolisme del colesterol mitocondrial per una via especialitzada relacionada amb els àcids biliars i els oxisterols i la seva contribució al desenvolupament del CHC no s'ha investigat prèviament. Això és important, ja que aquest procés en particular pot representar un pas desregulat en la generació continuada de metabòlits d'àcids biliars o oxisterol que poden afectar no només la funció mitocondrial sinó que també indueixen vies de senyalització implicades en la proliferació i reparació cel·lular que, en última instància, contribueixen a la progressió del CHC. Aquest projecte es va dissenyar per provar aquesta hipòtesi utilitzant nous models genètics experimentals i mostres de pacients amb CHC.

2. Resultats

Hem identificat una nova molècula, anomenada StARD1, un transportador de colesterol mitocondrial, que està induïda en models experimentals de generació de tumors hepàtics i en mostres de subjectes amb carcinoma hepatocel·lular i que, a més a més, es correlaciona amb un augment d'àcids biliars més hidrofòbics, cosa que suggereix que StARD1 pot ser un nou objectiu terapèutic per al CHC. A més, el desenvolupament d'aquest projecte ha aportat informació valuosa sobre la via metabòlica de la síntesi d'àcids biliars per part dels hepatòcits i, més concretament, sobre l'etapa d'escurçament de la cadena lateral del colesterol en peroxisomes.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Els resultats derivats d'aquest projecte tenen una gran rellevància en els àmbits clínic, social i econòmic, ja que ha revelat un nou model d'experimentació, concretament un model de ratolí amb fetge humanitzat, els resultats del qual es poden traduir a la pràctica de manera més ràpida i eficient, cosa que beneficia directament la salut humana. A més, s'assenyala StARD1 com a factor determinant en el desenvolupament i progrés del CHC, de manera que el converteix en una possible diana terapèutica per a la qual cal trobar inhibidors específics que s'han de seguir i provar en fases clíniques. Les nostres troballes obren les portes a noves investigacions, aporten nous mecanismes, assenyalen nous biomarcadors en la malaltia i proposen noves dianes

terapèutiques que esperem que serveixin no només per millorar l'estat de salut de les persones que pateixen CHC, sinó també per poder frenar la progressió de la malaltia del CHC.

4. Bibliografia científica generada

1. Articles de recerca (relacionats directament amb el projecte)

- 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 JJG, 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. Articles de recerca (no directament relacionats amb el projecte, però en què es reconeix el finançament rebut per part de La Marató de TV3)

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 doctorals

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.

Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona.

Novembre del 2023.

Màxima qualificació: excel·lent *cum laude*.

<https://www.ub.edu/portal/web/medicina-ciencies-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.

Universitat de Salamanca.

Octubre del 2022.

Màxima qualificació: excel·lent *cum laude*, amb menció internacional.

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