

MEMORIA ANUAL

2015

ciberdem

Centro de Investigación Biomédica en Red
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas



ciber

Centro de Investigación Biomédica en Red

Índice

1. PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR	3
2. ORGANIZACIÓN	5
Estructura organizacional	6
Directorio de grupos e instituciones	8
Presupuesto	10
Personal	10
Actividades destacables	11
Producción científica	13
3. PROGRAMAS CIENTÍFICOS	15
Programa 1. Epidemiología, genética y epigenética de la diabetes mellitus. Complicaciones crónicas y comorbilidades. . .	16
Programa 2. Determinantes moleculares y celulares de la función, lesión y protección de los islotes pancreáticos. Medicina regenerativa y terapias avanzadas.	17
Programa 3. Mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo y la progresión de la diabetes tipo 2 e identificación de nuevas dianas terapéuticas.	18
4. PROGRAMAS TRANSVERSALES	19
Programa de Comunicación y Difusión a la Sociedad	20
Programa de Formación	20
5. PLATAFORMAS.	21
Biorepositorio de Diabetes y Enfermedades Metabólicas CIBERDEM-IDIBAPS	22
Plataforma de Metabolómica	23
6. GRUPOS.	25



Presentación del Director Científico

El año 2015 ha conllevado cambios significativos en la estructura organizativa de CIBERDEM. Se ha nombrado un nuevo Director Científico, se ha renovado la composición del Comité de Dirección, se ha creado un área de Comunicación y Difusión a la Sociedad, y se han reestructurado los programas científicos. Así mismo, hemos incorporado un nuevo grupo investigador, del Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol de Badalona, al que doy la más cordial bienvenida a CIBERDEM. Con la elaboración en 2016 de un Plan Estratégico para los próximos años se completará la parte fundamental de este proceso de renovación estructural de CIBERDEM. El fallecimiento de la Dra Anna María Gómez Foix, IP de CIBERDEM, compañera de investigación desde hace tantos años y a quien recordamos con tanto afecto, ha sido una amarga noticia para la comunidad de investigadores de CIBERDEM.

En el ámbito de la actividad científica, los logros alcanzados por los grupos de investigación de CIBERDEM se muestran en las páginas siguientes. Como Director Científico ha sido una satisfacción ver como en 2015 CIBERDEM hemos puesto en marcha la segunda fase del estudio epidemiológico Di@bet.es. El estudio, que se llevó a cabo en los años 2008-2010, permitió establecer la prevalencia de la diabetes en España, y ahora, con el estudio Di@bet.es II estableceremos su incidencia.

La colaboración entre grupos de investigación de CIBERDEM y con grupos de otros CIBERs es una característica esencial de nuestra actividad investigadora. Entre los proyectos colaborativos es destacable la puesta en marcha del Proyecto Integrado de Excelencia INFLAMES, coordinado por el Dr. Zorzano, IP de CIBERDEM, cuyo objetivo es identificar los mecanismos de los procesos inflamatorios crónicos

en enfermedades prevalentes como la diabetes tipo 2 y la obesidad, y diseñar nuevas estrategias terapéuticas para su tratamiento. En el proyecto participan grupos de investigación CIBERDEM, CIBEROBN, CIBEREHD y CIBERESP.

La presencia internacional de CIBERDEM ha seguido siendo muy significativa, con la participación en proyectos europeos y la publicación de un alto porcentaje de artículos en colaboración con grupos extranjeros. CIBERDEM ha participado, a través del Dr. Ángel Nadal, en la segunda Declaración Científica de la Endocrine Society sobre los agentes químicos disruptores endocrinos, un área de gran actualidad.

En las actividades de formación CIBERDEM ha participado activamente en la organización de cursos y simposios. Es destacable la participación en la organización del Simposio Internacional "Diabetes, Oral Health and Nutrition", con el Joslin Diabetes Center de la Universidad de Harvard y la Fundación Sunstar.

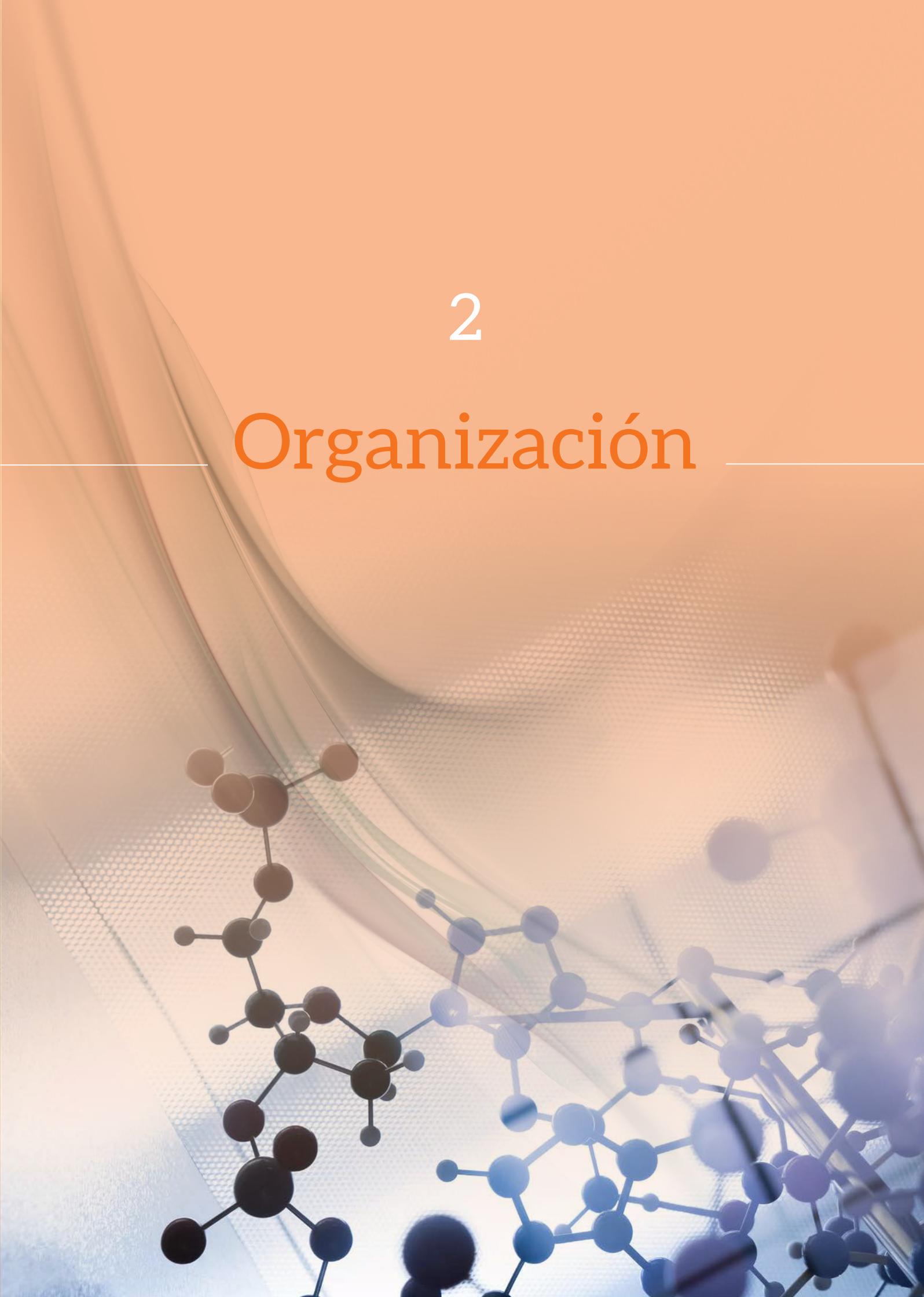
CIBERDEM ha realizado un esfuerzo importante para dar a conocer su actividad a la sociedad, esfuerzo que va a tener continuidad en los próximos años. Quiero resaltar el acuerdo que hemos establecido con la Federación de Diabéticos Españoles para difundir, en cada número de su revista DiabetesFEDE las actividades de investigación e innovación de CIBERDEM. Para ello la revista cuenta desde ahora con el ESPACIO CIBERDEM.

La Memoria que presentamos permite conocer en más detalle la actividad y logros de CIBERDEM, y da una idea del impacto y calidad de la investigación que llevamos a cabo.

Eduard Montanya
Director Científico

2

Organización

The background features a warm orange-to-yellow gradient. In the lower half, there are several 3D ball-and-stick molecular models. On the left, a black and white model is visible. To its right, a blue and white model is shown. Further right, a purple and white model is present. The background also includes a subtle grid pattern and a curved, translucent surface that adds depth to the composition.

Estructura organizacional

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

El área de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas integra 29 grupos de investigación, manteniendo su independencia en cuanto a la gestión científica. Su estructura organizativa tiene como base los grupos de investigación componentes y su actividad pilota sobre los Programas de Investigación y los Programas Transversales, habiendo un coordinador por cada Programa que pertenece al Comité de Dirección. Las decisiones científicas son tomadas por el Director Científico, asesorado por dicho Comité de Dirección y el Comité Científico Externo.

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

El Comité Científico Externo es un órgano de apoyo y asesoramiento científico, formado por investigadores de especial relevancia, a nivel internacional, en el ámbito de ciencias de la salud que se han distinguido por su trayectoria profesional o científica afín a los objetivos del Consorcio.

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

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

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

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

Integrantes del Comité de Dirección de CIBERDEM

NOMBRE	CARGO
Eduard Montanya	Director Científico
Ángela Martínez	Coordinadora Programa 1
Franz Martín	Coordinador Programa 2
Antonio Zorzano	Coordinador Programa 3
Ángel Nadal	Coordinador de Docencia
Anna Novials	Coordinadora de Comunicación científica y difusión a la sociedad
Manuel Sánchez	Gerente

Adjunta a la Dirección Científica: Isabel Ramis

Comité Científico Asesor Externo

Formado por personalidades relevantes en el ámbito de ciencias de la salud distinguidas por su trayectoria profesional o científica afín a los objetivos

del Consorcio. Órgano de asesoramiento científico, y el que realiza la evaluación anual de la actividad del CIBERDEM y de sus grupos de investigación.

José M. Ordovás	Presidente. Tufts University, Boston (EEUU)
Francesc Xavier Pi-Sunyer	Vocal. Columbia University, New York (EEUU)
Décio L. Eizirik	Vocal. Université libre de Bruxelles (Bélgica)
Antonio Vidal-Puig	Vocal. University of Cambridge (Reino Unido)
Eleuterio Ferrannini	Vocal. Università di Pisa (Italia)

Unidad Técnica

Ver relación de personal: <http://www.ciberdem.org/quienes-somos/estructura/unidad-tecnica>



Directorio de grupos e instituciones

Jefe de grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Álvarez Escola, Carmen	Universidad Complutense de Madrid	Facultad de Farmacia	Madrid
Ascaso Gimilio, Juan Francisco	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA)	Instituto de Investigación sanitaria INCLIVA	Valencia
Balsinde Rodríguez, Jesús	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Biología y Genética Molecular	Valladolid
Benito de las Heras, Manuel Román	Universidad Complutense de Madrid	Facultad de Farmacia	Madrid
Blanco Vaca, Francisco	Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Instituto de investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Blázquez Fernández, Enrique	Universidad Complutense de Madrid	Facultad de Medicina	Madrid
Bosch Tubert, Fátima	Universitat Autònoma de Barcelona	Centro de biotecnología animal y terapia genética	Barcelona
Burks, Deborah	Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe	Centro de investigación Príncipe Felipe	Valencia
Castaño González, Luis	Asociación Instituto de Investigación Sanitaria de Biocruces	Hospital Universitario Cruces	Vizcaya
Correig Blanchart, Francesc Xavier	Fundación Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili	Universitat Rovira i Virgili	Tarragona
Egido de los Ríos, Jesús	Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz	Instituto de investigación sanitaria - Fund. Jiménez Díaz	Madrid
Escobar Morreale, Héctor Francisco	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Ramón y Cajal	Madrid
Ferrer Marrades, Jorge	Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer	Centro Esther Koplowitz	Barcelona
Gomis de Barbará, Ramon	Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer	Centro Esther Koplowitz	Barcelona
Guinovart Cirera, Joan Josep	Fundació Privada Institut de Recerca Biomèdica (IRB)	Fundació Privada Institut de Recerca Biomèdica IRB	Barcelona
Ibáñez Toda, Lourdes	Fundación para la Investigación y Docencia Sant Joan de Deu	Hospital Sant Joan de Deu	Barcelona
Martín Bermudo, Francisco	Universidad Pablo de Olavide	Centro andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa	Sevilla
Martínez Valverde, Ángela María	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols	Madrid
Masana Marín, Luis	Fundación Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili	Universitat Rovira i Virgili	Tarragona

Jefe de grupo	Institución	Centro	Prov. Centro
Montanya Mías, Eduard	Fundación IDIBELL	Hospital universitario de Bellvitge	Barcelona
Nadal Navajas, Ángel	Universidad Miguel Hernández	Instituto de Bioingeniería	Alicante
Novials Sardá, Anna María	Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer	Centro Esther Koplowitz	Barcelona
Rojo Martínez, Gemma	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)	Hospital Universitario Carlos Haya	Malaga
Serrano Rios, Manuel	Servicio Madrileño de Salud	Hospital Clínico San Carlos	Madrid
Simó Canonge, Rafael	Fundación Hospital Universitario Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)	Hospital Universitario Vall d'Hebron	Barcelona
Vallejo Fernández de la Reguera, Mario	Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Universidad Autónoma de Madrid	Madrid
Vázquez Carrera, Manuel	Universitat de Barcelona	Facultad de Farmacia. Universitat de Barcelona	Barcelona
Vendrell Ortega, Joan Josep	Fundación Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili	Hospital Universitario Juan XXIII	Tarragona
Zorzano Olarte, Antonio	Fundació Privada Institut de Recerca Biomèdica IRB	Fundació Privada Institut de Recerca Biomèdica IRB	Barcelona



Presupuesto

INGRESOS	4.402.990,42
NOMINATIVA ISCIII	2.796.280,00
INGRESO NUEVOS GRUPOS	60.000,00
CONVENIOS Y CONTRATOS	370.802,73
FONDOS PROPIOS	1.175.907,69
GASTOS	3.121.660,03
GRUPO	2.333.943,55
FORMACIÓN	886,95
OFICINA TÉCNICA	146.500,00
DIRECCION CIENTÍFICA Y COMITÉ DE DIRECCIÓN	64.950,75
PLATAFORMAS	87.117,17
CANON CONVENIO MARCO	43.694,09
P. INTRAMURAL	1.829,48
P. COMPETITIVOS	442.738,04

Personal

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

Categoría	Indefinido	Interinidad	Obra y servicio	Postdoctoral	Total general
Diplomado	3		1		4
Doctor	30	1	2	3	36
Licenciado	16	1	9		26
Técnico	13		2		15
Total	62	2	14	3	81

Actividades destacables

Proyectos

Durante 2015, los proyectos activos han sido los siguientes:

PROYECTOS NACIONALES

Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III

- Contrato Miguel Servet - Characterization of the Lipin family in human adipocytes.
- Efectos de los ácidos grasos de la dieta sobre la expresión y cambios epigenéticos del sistema de transporte de ácidos grasos mediado por VEGF-b en ratas.
- Contrato Río Hortega.
- Identification of novel modulators of chronic inflammation in prevalent diseases: unveiling divergent mechanisms of disease.

Agencia financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad:

- La regulación de células progenitoras por las señales de insulina/IRS2: implicaciones en enfermedades metabólicas.
- Identificación de rutas metabólicas en la neurodegeneración de la retina inducida por hiperglicemia e isquemia mediante una aproximación de metabolómica y proteómica.
- Ayuda del Subprograma de Formación de Personal investigador - Miriam Navarro.
- Contrato Ramón y Cajal.
- Ayudas a la movilidad predoctoral para la realización de estancias breves en centros de I+D.
- Señalización de insulina localizada en el hígado
- Reformulando el metabolismo mediante la identificación de nuevos metabolitos y reacciones bioquímicas utilizando una nueva herramienta metabólica.

Cabe destacar la participación del CIBERDEM en los tres proyectos de excelencia interdisciplinares CIBER financiados por la AES. Uno de estos tres proyectos, coordinado por Antonio Zorzano, tiene como objetivo identificar los mecanismos de los procesos inflamatorios que se detectan, por un lado, en personas obesas o diabéticas tipo 2, y por otro en pacientes con la enfermedad de Crohn. Colaboran, junto al CIBERDEM, grupos de los CIBER de Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) y Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

PROYECTOS INTERNACIONALES (EUROPEOS)

- DIAbetes Trans-national Research Advancement for Investigators (DIATRAN).
- Genetic and environmental factors of insulin resistance syndrome and its long-term complications in immigrant Mediterranean populations (MEDIGENE).

Transferencia de tecnología

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

• La formación en gestión de la innovación y contacto continuo con los investigadores para monitorizar sus resultados.

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

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

Así, a lo largo de 2015 en el CIBER se presentaron más de 20 nuevas solicitudes de patentes y se han firmado 7 acuerdos de licencia.

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

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

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

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

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

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

Actividades de Difusión

El Departamento de Comunicación del CIBER ha realizado, durante 2015, diferentes acciones de difusión y divulgación con el objetivo de mejorar la visibilidad del Centro, así como dar a conocer la labor investigadora que realizan los grupos de sus ocho áreas temáticas. A continuación detallamos los hitos 2015 de la Comunicación del CIBERDEM:

EL CIBERDEM EN LOS MEDIOS DE COMUNICACIÓN:

Durante el periodo 2015 se enviaron 50 notas de prensa CIBER, 2 de ellas del CIBERDEM y 4 en colaboración entre varias áreas CIBER.

Fecha	Área Temática	Titular
12/01	VARIOS CIBER	El CIBER pone en marcha tres proyectos de excelencia interdisciplinares financiados con casi 2 millones de euros por la AES
02/02	VARIOS CIBER	Investigadores del CIBER identifican diversos factores de riesgo de sufrir cáncer
03/11	VARIOS CIBER	El CIBER acerca su investigación al público de la mano de la improvisación teatral en #ImproCiencia
22/12	VARIOS CIBER	El CIBER incorpora 11 nuevos grupos en diversas áreas de investigación
07/04	CIBERDEM	Los flavanoles del cacao podrían ayudar a retrasar la progresión de la diabetes tipo 2
29/04	CIBERDEM	Eduard Montanya, nuevo Director Científico del CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas

En este periodo se han registrado 407 apariciones en los medios de comunicación:

CIBERDEM	NOTICIAS	AUDIENCIA
Internet	338	35.195.300
Prensa	69	9.398.000
Total	407	44.593.300

NUEVA WEB DEL CIBERDEM:

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

<http://www.ciberdem.org>

BOLETÍN CIBER

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

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

REDES SOCIALES

Principales indicadores de la presencia del CIBERDEM en Twitter:

ACTUALIZACIONES		SEGUIDORES		SIGUIENDO		KLOUT (influencia, valores entre 1 y 100)	
ENERO	DICIEMBRE	ENERO	DICIEMBRE	ENERO	DICIEMBRE	ENERO	DICIEMBRE
883	1040	796	1078	139	173	44	44

MEMORIA ANUAL CIBERDEM

El área de Comunicación del CIBER en colaboración con el CIBERDEM coordinó el contenido de la memoria CIBERDEM 2014 en español/ inglés, elaborando y difundiendo, 2 memorias en formato interactivo (Flipbook) y pdf. Se han distribuido a través de la página web y de la cuenta de Twitter: <http://www.ciberisciii.es/comunicacion/memorias-anales>

SEMANA DE LA CIENCIA CIBER #IMPROCIENCIA

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

Producción científica

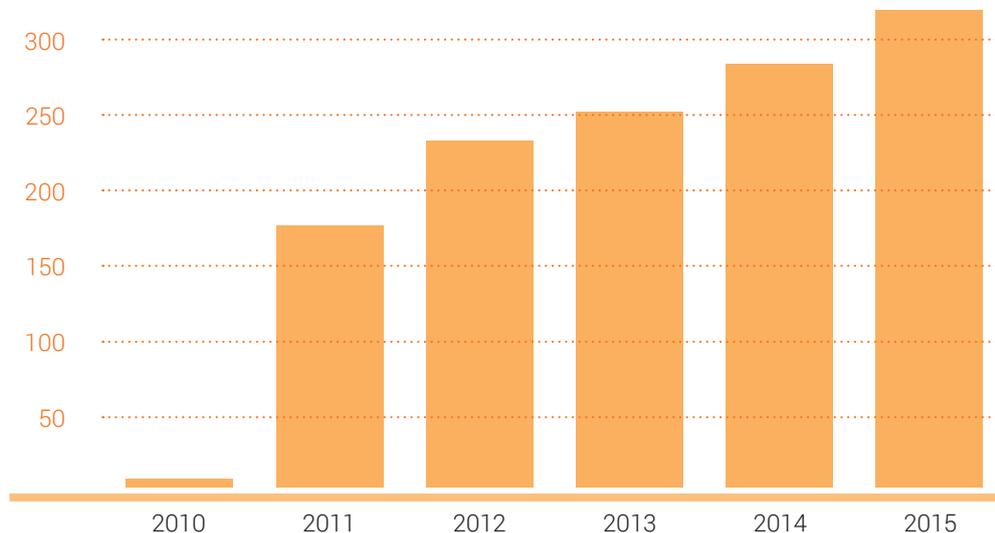
La evolución de las publicaciones CIBERDEM puede apreciarse en los siguientes gráficos en los que se analizan los datos entre el año 2010 y 2015.

Publicaciones:

Nº de publicaciones afiliadas 2015

Total publicaciones	316
Primer cuartil	177
Primer decil	69

EVOLUCIÓN DE PUBLICACIONES CIBERDEM 2010-2015



PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES DEL CIBERDEM DURANTE 2015 SEGÚN FACTOR DE IMPACTO

Publicación	Factor Impacto
GAULTON K.J., FERREIRA T., LEE Y., RAIMONDO A., MAGI R., RESCHEN M.E. ET AL. Genetic fine mapping and genomic annotation defines causal mechanisms at type 2 diabetes susceptibility loci. <i>Nature Genetics</i> . 2015;47(12):1415-1425.	29,352
MARQUARD J., OTTER S., WELTERS A., STIRBAN A., FISCHER A., EGLINGER J. ET AL. Characterization of pancreatic NMDA receptors as possible drug targets for diabetes treatment. <i>Nature Medicine</i> . 2015;21(4):363-376.	28,223
GORE A.C., CHAPPELL V.A., FENTON S.E., FLAWS J.A., NADAL A., PRINS G.S. ET AL. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. <i>Endocrine Reviews</i> . 2015;36(6):E1-E150.	21,059
CEBOLA I., RODRIGUEZ-SEGUI S.A., CHO C.H.-H., BESSA J., ROVIRA M., LUENGO M. ET AL. TEAD and YAP regulate the enhancer network of human embryonic pancreatic progenitors. <i>Nature Cell Biology</i> . 2015;17(5):615-626.	19,670
DURAN J., GUINOVAR J.J. Brain glycogen in health and disease. <i>Molecular Aspects of Medicine</i> . 2015; 46:70-77.	10,238
SALVADÓ L., PALOMER X., BARROSO E., VÁZQUEZ-CARRERA M. Targeting endoplasmic reticulum stress in insulin resistance. <i>Trends in Endocrinology and Metabolism</i> . 2015;26(8):438-448.	9,392
ZORZANO A., HERNÁNDEZ-ÁLVAREZ M.I., SEBASTIÁN D., MUÑOZ J.P. Mitofusin 2 as a Driver That Controls Energy Metabolism and Insulin Signaling. <i>Antioxidants and Redox Signaling</i> . 2015;22(12):1020-1031.	7,400
MONTANYA E., FONSECA V., COLAGIURI S., BLONDE L., DONSMARK M., NAUCK M.A. HbA1c improvement evaluated by baseline BMI: a meta-analysis of the liraglutide phase 3 clinical trial programme. <i>Diabetes, Obesity & Metabolism</i> . 2015; DOI: 10.1111/dom.12617.	6,360
LLAURADÓ G., SEVASTIANOVA K., SADEVIRTA S., HAKKARAINEN A., LUNDBOM N., ORHO-MELANDER M. ET AL. Liver fat content and hepatic insulin sensitivity in overweight patients with type 1 diabetes. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2015;100(2):607-616.	6,209
DE HOLLANDA A., CASALS G., DELGADO S., JIMÉNEZ A., VIAPLANA J., LACY A.M. ET AL. Gastrointestinal hormones and weight loss maintenance following roux-en-Y gastric bypass. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2015;100(12):4677-4684.	6,209

3

Programas Científicos



Durante el 2015, los grupos que constituyen los programas han conseguido financiación por parte de ISCIII, del Ministerio de Economía y Competitividad, así como de instituciones privadas (European Foundation for the Study of Diabetes, Marató de TV3, CaixaImpulse, FIV Recoletos, etc). Los hitos científicos más relevantes obtenidos por los Programas durante el 2015 se enumeran a continuación ordenados en base a los principales objetivos de cada Programa:

PROGRAMA 1. Epidemiología, genética y epigenética de la diabetes mellitus. Complicaciones crónicas y comorbilidades.

1. Epidemiología de la diabetes mellitus, sus complicaciones crónicas y comorbilidades

Durante 2015 se ha organizado y puesto en marcha el trabajo de campo del estudio di@bet.es que determinará la incidencia de diabetes y enfermedades metabólicas asociadas en España. Con respecto al estudio Segovia, se ha realizado un estudio prospectivo donde se determinó una mortalidad total del 7,4 % siendo las principales causas cáncer (49%) y eventos cardiovasculares (21,6%), y el ictus el evento cardiovascular registrado más frecuente (24,83%). También se ha realizado un estudio de epidemiología que ha revelado que el genotipo Adenina-Adenina (AA) del SNP-rs4730153 del gen visfatina protege frente a la enfermedad cardiovascular en sujetos con/sin obesidad.

2. Genética, epigenética y factores medioambientales en el desarrollo de diabetes y sus complicaciones

En relación con las alteraciones del metabolismo lipídico se ha desarrollado un método de RMN para evaluar el perfil lipoproteico en pacientes diabéticos. Además, se ha evidenciado que los niveles circulantes de las proteínas FABP4 y FABP5 no están determinados genéticamente y se asocian a dislipemia aterógena (Ibarretxe D, Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015). También se ha identificado que la PCSK9 circulante está incrementada y asociada a dislipemia aterógena en pacientes diabéticos. Se ha observado que la administración de péptidos miméticos de la principal proteína de las HDL (apolipoproteína A-I) retrasa de forma significativa el crecimiento tumoral en un modelo murino de cáncer de mama hereditario.

3. Mecanismos moleculares asociados a la aparición y progresión de complicaciones crónicas de la diabetes: estrategias terapéuticas.

Se ha definido un nuevo score de riesgo cardiovascular en la población diabética. En relación con el estudio de las complicaciones vasculares de la diabetes se están utilizando péptidos optimizados para su entrada en las células para inhibir dos vías claves, el factor nuclear Kappa B (NF-KB) y la de la vía JAK/STAT. Ambos péptidos, en estudios in vitro como en in vivo, han mostrado ser potentes antiinflamatorios y anti fibróticos. Los estudios realizados con un péptido mimético de SOCS (Suppressors of Cytokine Signaling) están protegidos por una patente en el área de la retinopatía, la nefropatía y la afectación vascular de la diabetes (Recio C, Basic Res Cardiol. 2015).

La diabetes es un factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA). Se ha evaluado la utilidad del estudio de la neurodegeneración de la retina como predictor de riesgo de desarrollar EA. En estudios preclínicos de la retinopatía diabética (Simó and Hernández, Prog Retin Eye Res 2015) se ha caracterizado un modelo animal (ratón db/db) que recapitula el desarrollo de la retinopatía diabética en humanos, útil para profundizar en los mecanismos que conducen a la neurodegeneración de la retina inducida por la diabetes y para testar fármacos neuroprotectores destacando la eficacia del GLP-1 administrado en colirio para prevenir la neurodegeneración y las primeras lesiones microvasculares (Hernández C, Diabetes 2015). Se ha demostrado que la inhibición de la proteína fosfatasa 1B en los fotorreceptores y en explantes de retinas confiere protección frente a la acción de las citoquinas proinflamatorias de manera que se mantiene activa la señalización de supervivencia mediada por el IGF-IR, reduciéndose la gliosis reactiva. Este trabajo identifica una nueva diana terapéutica frente a la neuroinflamación que ocurre en etapas tempranas de la retinopatía diabética (Arroba and Valverde, Invest Ophthalmol Vis Sci 2015).

PROGRAMA 2. Determinantes moleculares y celulares de la función, lesión y protección de los islotes pancreáticos. Medicina regenerativa y terapias avanzadas.

1. Función y regulación de los islotes pancreáticos: bases moleculares, celulares y dianas terapéuticas.

Se ha descrito un nuevo mecanismo de acción autocrina del péptido pancreático IAPP sobre la capacidad proliferativa de la célula beta (Visa et al., FASEB J. 2015) y el papel del enzima BACE2, sobre la función secretora de insulina, así como su potencial uso como diana terapéutica (Alcarraz-Vizán et al., FASEB J. 2015). Además, se han identificado un conjunto de mirRNAs que se correlacionan con prediabetes e hígado graso, en humanos y animales (Parrizas et al., J Clin Endocrinol Metab 2015). También, se ha demostrado que dichos mirRNAs se modifican con la implementación de un programa de ejercicio físico.

Se ha descubierto y caracterizado un mecanismo molecular mediante el cual la expresión del gen de glucagón se reprime en respuesta a incrementos de los niveles de glucosa en sangre, contribuyendo así al mantenimiento de la homeostasis glucémica. (Mirasierra y Vallejo, Diabetologia 2015).

Se ha establecido que los islotes humanos mantienen una mayor capacidad funcional y sobreviven mejor en un medio de cultivo suplementado con suero humano frente a albumina humana, lo que permite mejorar el pronóstico cuando estos islotes son posteriormente trasplantados (Nacher et al., Cell Transplant. 2015).

Se ha desarrollado un protocolo de diferenciación de células troncales embrionarias humanas que mejora los estadios finales de diferenciación y maduración de los progenitores endocrinos, permitiendo obtener un número elevado de células productoras de insulina completamente funcionales (Pezzolla et al., PloS One 2015).

2. Mecanismos de lesión y regeneración de los islotes pancreáticos.

Se ha creado y validado un mapa de "enhancers" activos en progenitores pancreáticos embrionarios humanos, que permite ampliar la lista de los "enhancers" activos conocidos en el páncreas embrionario (Cebola et al., Nat Cell Biol. 2015).

Un procesamiento defectuoso del α -MSH es un mediador fundamental del incremento de la gluconeogénesis que se observa en el contexto del estrés de retículo endoplasmático hipotalámico. Además, el déficit de α -MSH en las neuronas POMC puede contribuir al patofisiología de la diabetes mellitus tipo 2 (Schneeberger et al., Cell Rep. 2015).

3. Estrategias preventivas y terapéuticas en medicina regenerativa, terapia celular y terapia génica.

Una dieta moderadamente hipercalórica, tras una situación de restricción nutricional precoz no induce obesidad, pero agrava la insulino-resistencia, dislipemia y proporción de lípidos ectópicos (Lizárraga-Mollinedo et al., J Biol Chem. 2015). Además, una dieta rica en flavanoles del cacao previene el estrés oxidativo y la muerte celular que aparece en la resistencia a la insulina pancreática y hepática, mejorando el metabolismo glucídico y evitando la pérdida de la función y de la masa de células beta (Cordero-Herrera et al., J Nutr Biochem. 2015).

En los inicios de la obesidad, producida por una dieta rica en grasa, se produce una adaptación funcional y estructural de la célula alfa pancreática que lleva a una hipoglucagonemia, que podría tener una influencia positiva en la adaptación del páncreas a la obesidad, para mantener la homeostasis de la glucosa y evitar/retrasar la potencial aparición de diabetes (Merino et al., Sci Rep. 2015). Además, hemos demostrado que la exposición a disruptores endocrinos durante la preñez aumenta la susceptibilidad de la madre a padecer obesidad y diabetes a lo largo de su vida (Alonso-Magdalena et al., Endocrinology 2015).

PROGRAMA 3. Mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo y la progresión de la diabetes tipo 2 e identificación de nuevas dianas terapéuticas

1. Determinantes de la resistencia a la insulina: mecanismos moleculares implicados.

Hemos demostrado que la Osteoprotegerina se asocia con marcadores óseos y con la densidad mineral ósea en la columna lumbar después de la cirugía bariátrica. Esto puede permitir explicar el desarrollo de enfermedad metabólica ósea tras la cirugía bariátrica (Balsa et al., J Bone Miner Metab. 2015).

Hemos reportado que los niveles hepáticos de la proteína fosfatasa PPP2R5C se encuentran elevados en pacientes diabéticos de tipo 2, y esto se correlaciona con el grado de obesidad y la resistencia a la insulina en estos pacientes. La proteína PPP2R5C representa un factor relevante en la modulación del metabolismo energético hepático (Cheng et al., PLoS Genet. 2015).

2. La inflamación como proceso patogénico en la diabetes mellitus: Papel del tejido adiposo e interacción con otros tejidos u órganos.

Una alteración en el metabolismo del glucógeno en el tejido adiposo representa una característica potencial de estrés metabólico relacionado con la inflamación en la obesidad humana (Ceperuelo-Mallafré et al, Mol.Metab. 2015).

3. Identificación de mecanismos moleculares y nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de intervenciones tempranas personalizadas en diabetes mellitus.

Hemos demostrado que la acumulación de glucógeno hepático causa una reducción en la ingesta lo que promueve protección contra los efectos deletéreos de una dieta rica en grasas. Así pues, el contenido de glucógeno hepático puede ser considerado como una diana potencial para la manipulación farmacológica en la diabetes y la obesidad (López-Soldado et al., Diabetes 2015).

4. Identificación de biomarcadores de riesgo de progresión de la diabetes.

Hemos identificado alteraciones en los niveles de miRNAs circulantes en la obesidad materna y nuestros resultados sugiere un posible papel de estos miRNAs como marcadores para el crecimiento prenatal y postnatal (Carreras-Badosa et al., J.Clin.Endocrinol.Metab. 2015).

Hemos descrito un aumento temprano en los niveles circulantes de FGF19 y FGF21 durante la infancia, los que deben jugar un papel metabólico relevante durante esta condición (Sánchez-Infantes et al., Int.J. Obes. 2015).

Se ha desarrollado el test de "Liposcale", un método reproducible y eficaz de detección del perfil de lipoproteínas basado en la utilización de espectroscopia de RMN (Mallol et al., J. Lipid Res. 2015).

Los niveles séricos de sulfóxido de metionina son un indicador del grado de oxidación del residuo de metionina 148 de la apolipoproteína A1 en niñas con hiperinsulinemia por exceso androgénico (Samino et al., Sci Rep 2015). La oxidación de este residuo de metionina de la apo-A1 conduce a una alterada maduración de las lipoproteínas HDL.

4

Programas Transversales



Comunicación y difusión a la sociedad

CIBERDEM ha participado y promovido diversas actividades de difusión a la sociedad como:

- “Els Juliols” de la Universitat de Barcelona (6-10 julio 2015), organizado por CIBERDEM, IDIBAPS, Hospital Clinic, UB, Catedra AstraZeneca, con el objetivo de difundir las innovaciones en el tratamiento de la diabetes.
- Primer Forum de Diabetes y Deporte dirigido a 50 pacientes deportistas con DM1 a cargo de Anna Novials, Serafin Murillo y Laura Brugnara. Octubre 2015.
- Jornada Diabetes y deporte en personas en tratamiento con insulina. Asociación de Diabéticos de Madrid. “Diabetes y deporte. ¿Qué hacemos con el tratamiento?” Octubre 2015.
- Participación en el Día Mundial de la Diabetes (14 de noviembre de 2015), con colaboración de CIBERDEM en la organización de actos y la participación de diversos investigadores en entrevistas divulgativas y otras actividades.
- Creación del ESPACIO CIBERDEM en la publicación DiabetesFEDE para difundir las actividades de investigación e innovación en diabetes impulsadas por CIBERDEM.
- Entrevistas de divulgación para la revista de la FEDE (Federación española de pacientes con diabetes) a cargo de:
 - Jesús Balsinde. “Los lípidos nos darán respuesta sobre la diabetes”. Mayo 2015.
 - Héctor Escobar “El ovario poliquístico es un factor de riesgo de diabetes”. Noviembre 2015.

Formación

Entre las actividades de docencia realizadas este año hay que destacar los cursos siguientes:

- Curso-Taller Innovamos en nutrición: de la huerta a la molécula o viceversa, organizado por CIBERDEM, IDIBAPS, Cátedra AZ y Fundación Alicia, Món Sant Benet (Barcelona) 23-24 de octubre 2015.
- Simposio Internacional “Diabetes, Oral Health and Nutrition”, organizado por el Joslin Diabetes Center de la Universidad de Harvard y la Fundación Sunstar con la colaboración de CIBERDEM, Barcelona 6 de noviembre de 2015.
- Simposio “La diabetes a debate 2015: la diabetes en la frontera del conocimiento”, organizado por MSD y CIBERDEM, Madrid 21 de noviembre de 2015.



5

Plataformas



Biorepositorio de Diabetes y Enfermedades Metabólicas CIBERDEM-IDIBAPS

Se trata de una plataforma mixta CIBER-IDIBAPS integrada en el Biobanco IDIBAPS cuyo objetivo es poner a disposición de la comunidad científica muestras biológicas bien caracterizadas y estandarizadas de las principales enfermedades metabólicas. Los grupos CIBERDEM que proporcionan muestras al Biorepositorio son:

- Hospital Clinic Barcelona
- Hospital Joan XXIII de Tarragona
- Hospital San Joan de Reus

- Hospital de Cruces de Barakaldo
- Hospital Clínico de Madrid
- Hospital Clínico de Valencia
- Hospital Carlos Haya de Málaga
- Hospital Santa Creu y San Pau de Barcelona

El Biorepositorio cuenta en la actualidad con un total de 12399 muestras de sangre total, plasma, suero, ADN y linfocitos de personas con las siguientes características:

PROCEDENCIA DE LAS MUESTRAS



Diabetes tipo 1	
Diabetes tipo 2	
Obesidad	
Obesidad Mórbida	
Dislipemia	
Diabetes gestacional	
Diabetes monogénica	
Estudio PREDAPS: población con prediabetes y población control	
Estudio Di@bet.es: población general	

Las muestras están depositadas en el Biobanco IDIBAPS. El estudio Diabetes tiene varias copias de muestras. Una de ellas está depositada en el Hospital de Cruces y en el Hospital Carlos Haya (50% en cada centro) como copia de seguridad.

Durante el año 2015 se recibieron muestras de donantes pertenecientes al estudio PREDAPS y donaciones de seguimiento.

En el 2015 se cedieron un total de 10646 alícuotas distintas, mayoritariamente para proyectos del estudio Di@bet.es. Los proyectos implicados son los siguientes:

- Circulating exosomal miRNAs as potential biomarkers and mediators of tissue cross-talk in diabetes.
- Association of Fibroblast Growth Factor 21 with the ambient temperature in the general population of Spain. Di@bet.es study (proyecto Di@bet.es).

- Genetic and environmental factors of insulin resistance syndrome and its long-term complications in immigrant Mediterranean populations (proyecto Di@bet.es).
- Understanding the pathophysiological significance of succinate/SUCNR1 axis in obesity and type 2 diabetes: a translational approach (proyecto Di@bet.es).
- Perfil de ácidos grasos de membrana y perfil de regulación de la glucosa: cohorte Di@bet.es (proyecto Di@bet.es).

En el contexto del proyecto europeo MEDIGENE, el Biorepositorio también contiene 75 muestras de ADN amplificado obtenido de los molares encontrados en la antigua ciudad romana de Tarraco.

Plataforma de Metabolómica

<http://www.metabolomicsplatform.com/>

La Plataforma Metabolómica es una plataforma mixta CIBERDEM - Universitat Rovira i Virgili (URV) para la prestación de servicios tecnológicos. El principal objetivo de la Plataforma Metabolómica es el de trabajar como un laboratorio integrado para los grupos del CIBERDEM, definiendo objetivos, dimensión y características tanto del conjunto de muestras como de los diseños experimentales. Los datos experimentales son procesados por nuestro equipo humano, facilitando la interpretación de resultados y aportando conclusiones clínicas sólidas, relevantes y útiles para los distintos grupos de Investigación.

El equipamiento actualmente disponible en el campo NMR y LC/GC-MS permite análisis a gran escala de fluidos corporales (por ejemplo suero u orina), así como tejidos o biopsias de pacientes y/o modelos animales.

El uso de estadística avanzada, quimiometría y algoritmos multivariantes permite transformar un elevado conjunto de datos en perfiles metabólicos, y en última instancia en información clínica. Nuestro objetivo es el de introducir la metabolómica como una herramienta de investigación complementaria tanto para diagnósticos clínicos como para elucidar los mecanismos desconocidos asociados a una determinada enfermedad.

La Plataforma Metabolómica está especialmente dirigida a las necesidades de los Grupos de Investigación del CIBERDEM y de la URV; sin embargo, sus servicios, así como potenciales colaboraciones científicas, están disponibles para otros grupos CIBER.

Durante 2015 se han realizado 10 colaboraciones con grupos del CIBERDEM y 4 colaboraciones con grupos de otros CIBERS.

La actividad científica de la plataforma en 2015 se resume en:

- Publicaciones en revistas indexadas: 13
- Factor de impacto medio: 4,23
- Posters en conferencias internacionales: 9
- Proyectos iniciados en 2015: 2 proyecto nacionales (BFU2014-57466-P y EUIN2015-62503) y 2 proyectos europeos (EU660034-MSCA-IF-ES-FT y 645758-TROPSENSE)
- Convenios y contratos con empresas: 1 (BIOSFER TESLAB SL.)

Líneas de investigación activas durante 2015

- Caracterización de lipoproteínas por RMN para el estudio de dislipidemias.
- Metodología de perfilado del suero para el estudio de la resistencia a la insulina y la diabetes en estudios de población.
- Desarrollo y estudio de algoritmos estadísticos, quimiométricos, multivariados y de inteligencia artificial que permitan el análisis de grandes conjuntos de datos.
- Isotopómeros no radiactivos para el estudio de perfiles metabólicos y su flujo en células de cultivo y modelos animales.
- Estudio de la retinopatía diabética.
- Estudio de imágenes moleculares de tejidos y perfilado del fluido corporal mediante superficies nanoestructuradas.
- Estudio metabolómico sobre la exposición al "thirdhand smoke" (THS).

6

Grupos de Investigación



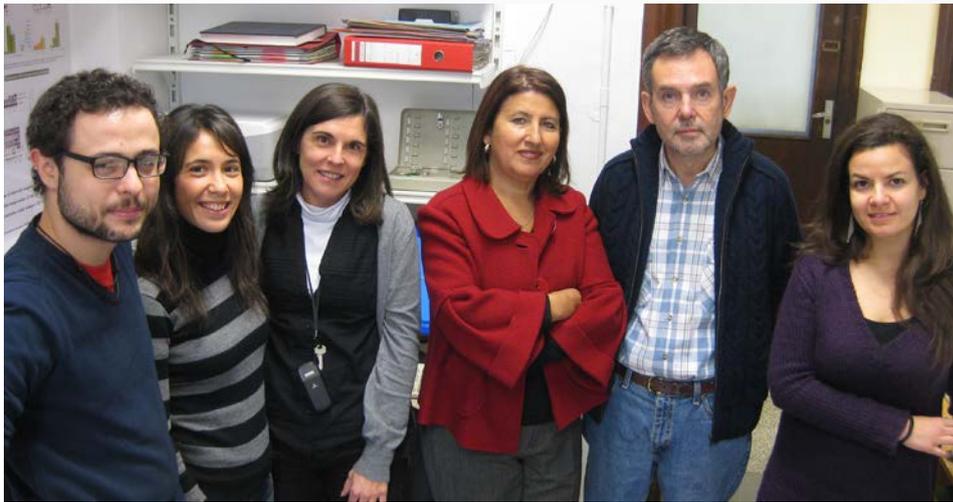
Endocrinology and metabolism

Programa: P2

Investigadora Principal: Álvarez Escola, Carmen



Integrantes



CONTRATADOS: Fernández Millán, Elisa.

ADSCRITOS: Escrivá Pons, Fernando | Lizarraga Mollinedo, Esther | Martín Arribas, María Ángela.

Principales líneas de investigación

Identificación de los mecanismos celulares y moleculares que asocian el retraso en el crecimiento perinatal con una mayor predisposición a padecer en la edad adulta obesidad y diabetes tipo 2 en modelos de experimentación animal sometidos a manipulación nutricional. Con este objeto hemos abordado lo siguiente:

- Búsqueda de nuevos factores de crecimiento y de mecanismos que regulan el desarrollo, crecimiento y muerte de las células de los islotes pancreáticos.
- Estudio del efecto de los nutrientes sobre la producción de glucagón e insulina y de su liberación por las células alfa y beta pancreáticas respectivamente.
- Papel de las incretinas (GLP-1 y GIP) en la relación entre retraso del crecimiento intrauterino y el desarrollo de diabetes tipo 2 en edad adulta.
- Impacto de la subnutrición precoz sobre la sensibilidad hipotalámica a la insulina y leptina, así como la sobreexpresión de factores orexigénicos y anorexigénicos (NPY, POMC).
- Estudio de la microbiota intestinal como un nuevo factor ambiental implicado en el desarrollo de síndrome metabólico en condiciones previas de crecimiento perinatal restringido: posible alteración del eje entero-adiposo-insular.
- Identificación de compuestos naturales con efecto protector frente a patologías relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación como la Diabetes tipo 2 y caracterización de los mecanismos moleculares de acción que emplean en su protección.

Publicaciones científicas más relevantes

GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A., SANTAMARIA B., MAS-GUTIÉRREZ J.A., RADA P., FERNÁNDEZ-MILLAN E., PARDO V. ET AL. Resveratrol treatment restores peripheral insulin sensitivity in diabetic mice in a sirt1-independent manner. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2015;59(8):1431-1442.

FERNÁNDEZ-MILLÁN E, CORDERO-HERRERA I, RAMOS S, ESCRIVÁ F, ÁLVAREZ C, GOYA L ET AL. Cocoa-rich diet attenuates beta cell mass loss and function in young Zucker diabetic fatty rats by preventing oxidative stress and beta cell apoptosis. *Molecular nutrition & food research*. 2015;.

CORDERO-HERRERA I, MARTÍN MA, GOYA L, RAMOS S. Cocoa flavonoids protect hepatic cells against high-glucose-induced oxidative stress: Relevance of MAPKs. *Molecular nutrition & food research*. 2015;.

LIZARRAGA-MOLLINEDO E., FERNÁNDEZ-MILLAN E., FRUTOS M.G.-S., DE TORO-MARTÍN J., FERNÁNDEZ-AGULLO T., ROS M. ET AL. Early and long-term undernutrition in female rats exacerbates the metabolic risk associated with nutritional rehabilitation. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(31):19353-19366.

CORDERO-HERRERA I., MARTÍN M., ESCRIVA F., ALVAREZ C., GOYA L., RAMOS S.. Cocoa-rich diet ameliorates hepatic insulin resistance by modulating insulin signaling and glucose homeostasis in Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2015;26(7):704-712.

A destacar

Nuestros resultados muestran que:

Una dieta hipercalórica suministrada tras una situación de restricción nutricional precoz no induce obesidad pero agrava la insulino-resistencia, dislipemia y proporción de lípidos ectópicos”.

Una dieta rica en flavanoles del cacao puede retrasar la progresión de DT2 por prevenir el estrés oxidativo y la muerte celular en páncreas e hígado lo que mejora del metabolismo glucídico y evita la pérdida de la función y la masa de células beta.

PROYECTOS:

Mecanismos moleculares y celulares implicados en la patogénesis de la obesidad y DM2 en ratas sometidas a subnutrición materna y posteriormente realimentadas con dieta grasa. MINECO. BFU 2011-25420. IP: Carmen Álvarez (2012-2015).

Estudio de los mecanismos de resistencia a insulina: implicaciones en obesidad, diabetes y síndrome metabólico (MOIR). Proyecto CAM P2010/BMD-2423 Programas I+D en Biomedicina/2010. Coordinador: Manuel Ros (URJC). Grupo Enmeper-IP: Fernando Escrivá (2012-2015).

CONGRESOS:

Fernández-Millán et al. El retraso en el crecimiento intrauterino compromete la movilización hepática del glucógeno tras el nacimiento asociada a un defecto del flujo autofágico en ratas Wistar. XXVI Congreso de SED. (Spain), 2015. Oral

De Toro-Martín et al. Maternal undernutrition induces defective autophagy and glycogen accumulation in the liver of newborn Wistar rats. 75th ADA Congress (USA), 2015.

LizárragaMollinedo et al. Alteraciones del tejido adiposo inducidas por la realimentación con dieta hiperlipídica en ratas con un antecedente previo de restricción calórica severa. XXXVIII Congreso de SEBBM. (Spain) 2015. Oral

Díaz-Castroverde et al. Gene therapy with insulin receptor isoform A as an approach for the treatment of type 2 diabetes. XXXVIII Congreso de SEBBM. (Spain) 2015. Oral

Cordero-Herrera et al. Cocoa-rich diet improves hepatic lipid metabolism in Zucker diabetic fatty rats. 2nd ISCHOM Congress. (Spain), 2015. Oral

PREMIOS:

Premio Científico Margarita Lorenzo (Fundación Lilly) (Congreso SEBBM 2015).

Premio Científico Juan Abelló (RANF 2015)

Diabetes, Dyslipidaemia, Inflammation and Endothelial Dysfunction

Programa: P1

Investigador Principal: Ascaso Gimilio, Juan Francisco



Integrantes



CONTRATADOS: Benito Casado, Esther | García García, Ana Bárbara | Peiró Signes, Marta.

ADSCRITOS: Blesa Luján, Sebastián | Carmena Rodríguez, Rafael | Català Bauset, Miguel | Chaves Martínez, Felipe Javier | Martínez Hervás, Sergio | Real Collado, José Tomás.

Principales líneas de investigación

- Diagnóstico genético de las hiperlipemias primarias y el riesgo cardiovascular.
- Combinación de hiperlipemias primarias con insulín-resistencia y diabetes mellitus.
- Lipemia posprandial y arterosclerosis en estados de insulín-resistencia.
- Insulín-resistencia, inflamación y estrés oxidativo.
- Diagnóstico, prevención y tratamiento del pie diabético.
- Factores genéticos implicados en la regulación del Índice de Masa Corporal y la obesidad abdominal.
- Sarcopenia y fragilidad en las enfermedades metabólicas y diabetes.

Publicaciones científicas más relevantes

MASANA L., CABRE A., HERAS M., AMIGO N., CORREIG X., MARTÍNEZ-HERVAS S. ET AL. Remarkable quantitative and qualitative differences in HDL after niacin or fenofibrate therapy in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):213-219.

MARTÍNEZ-BARQUERO V., DE MARCO G., MARTÍNEZ-HERVAS S., RENTERO P., GALAN-CHILET I., BLESAS S. ET AL. Polymorphisms in endothelin system genes, arsenic levels and obesity risk. *PLoS ONE*. 2015;10(3).

GALAN-CHILET I., GUALLAR E., MARTIN-ESCUADERO JC, DE MARCO G., DOMÍNGUEZ-LUCAS A, GONZÁLEZ-MANZANO I ET AL. Do Genes Modify the Association of Selenium and Lipid Levels?. *Antioxidants & redox signaling*. 2015.

MORA M., ADAM V., PALOMERA E., BLESAS S., DÍAZ G., BUQUET X. ET AL. Ghrelin gene variants influence on metabolic syndrome components in aged Spanish population. *PLoS ONE*. 2015;10(9).

MANSEGO M.L., DE MARCO G., IVORRA C., LÓPEZ-IZQUIERDO R., MORCILLO S., ROJO-MARTÍNEZ G. ET AL. The nutrigenetic influence of the interaction between dietary vitamin E and TXN and COMT gene polymorphisms on waist circumference: A case control study. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13(1).

A destacar

De la actividad científica del grupo de investigación durante 2015 cabe destacar la puesta en marcha de dos proyectos de investigación competitivos y multidisciplinarios. Por un lado, el proyecto titulado "Modulación inmunofarmacológica de la inflamación sistémica asociada a desórdenes metabólicos. Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y síntesis de fármacos novedosos". Este proyecto aborda el estudio del papel del eje CCL11/CCR3 en la inflamación sistémica asociada a hipercolesterolemia familiar y su inmunomodulación por sobrecarga lipídica oral, así como el estudio del papel del eje CXCL16/CXCR6 en la disfunción endotelial inducida por Ang-II y en sujetos con Síndrome metabólico. Por otro,

el proyecto "MicroRNAs en niños obesos con resistencia a la insulina. Implicaciones diagnóstica, pronósticas y terapéuticas en el daño vascular precoz." Este estudio tiene por objetivo identificar miRNAs específicos que puedan servir como biomarcadores de la respuesta a la intervención nutricional sobre resistencia a la insulina (RI) y las alteraciones vasculares, inflamatorias y del estrés oxidativo que la acompañan en niños obesos con y sin RI. Estudio de la relación entre el patrón de microRNAs y las alteraciones presentes en cada uno de ellos.

Institución: Fund. para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (Fundación INCLIVA)

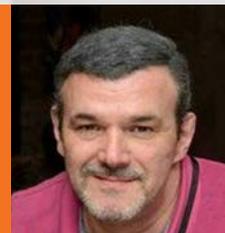
Contacto: Instituto de Investigación Sanitaria Incliva · Av Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia

Teléfono: 96 197 35 36 · E.mail: ascaso@uv.es

The Eicosanoid Research Division

Programa: P3

Investigador Principal: Balsinde Rodríguez, Jesús



Integrantes



CONTRATADOS: Meana González, Clara | Rubio Aranda, Julio Miguel

ADSCRITOS: Astudillo del Valle, Alma | Balboa, María Ángeles | de Pablo Herranz, Nagore | Duque de Cella, Montserrat | Gil de Gómez Sesma, Luis | Guijas Mate, Carlos | Lebrero Fernández, Patricia | Lorden Losada, Gema | Montero Domínguez, Olimpio | Sanjuán García, Miren Itziar

Principales líneas de investigación

Los lípidos son fundamentales en la regulación de la señalización celular y por ello participan decisivamente en el mantenimiento de nuestros procesos homeostáticos. Pero además, los desequilibrios en el metabolismo lipídico participan de modo decisivo en el desarrollo de diabetes y enfermedades metabólicas relacionadas. Para poder tratar estas enfermedades con éxito, debemos saber primero qué lípidos están implicados y qué es lo que hacen. Dentro de este contexto, nuestro desempeño científico actual se desarrolla a lo largo de las siguientes líneas de investigación:

- Regulación celular de fosfolipasas A2 y lipinas como enzimas clave en la producción de eicosanoides, sustancias pro- y anti-inflamatorias derivadas del ácido araquidónico. Hay múltiples fosfolipasas A2 y lipinas en las células y nuestro

objetivo es delinear el papel de cada una de estas formas en la producción de eicosanoides en obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular.

- Biosíntesis y degradación de gotas lipídicas durante la activación celular. Las gotas lipídicas son los orgánulos citoplásmicos donde se almacenan las grasas, pero también pueden participar en otras tareas importantes, como por ejemplo funcionar como puntos de reunión e interacción de enzimas implicadas en señalización lipídica o como sitio intracelular de síntesis de mediadores lipídicos.
- Aplicación de estrategias lipídicas basadas en espectrometría de masas para la identificación y cuantificación de lipidomas celulares. Un objetivo importante en este área es determinar el origen e identidad de las especies moleculares individua-

les de fosfolípidos que se producen en diferentes condiciones fisiopatológicas, lo que constituye un paso previo clave para el estudio posterior de sus funciones biológicas.

- Papel de los derivados de ácidos grasos omega-3 como bloqueantes de la activación de los monocitos/macrófagos mediante sus efectos antagónicos sobre el inflammasoma u otros mecanismos de relevancia fisiopatológica.

Publicaciones científicas más relevantes

RUBIO J.M., RODRÍGUEZ J.P., GIL-DE-GÓMEZ L., GUIJAS C., BALBOA M.A., BALSINDE J.. Group V secreted phospholipase A2 is upregulated by IL-4 in human macrophages and mediates phagocytosis via hydrolysis of ethanolamine phospholipids. *Journal of Immunology*. 2015;194(7):3327-3339.

PARDO V., GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A., GUIJAS C., BALSINDE J., VALVERDE A.M.. Opposite cross-talk by oleate and palmitate on insulin signaling in hepatocytes through macrophage activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(18):11663-11677.

A destacar

PROYECTOS VIGENTES EN 2015

- “Papel de la lipina-2 en el control de enfermedades autoinflamatorias”. Junta de Castilla y León, Consejería de Sanidad (BIO/VA22/15).
- “Rutas anti-inflamatorias mediadas por lípidos que regulan la activación del inflammasoma: papel de los ácidos grasos omega-3 y lipina-2”. Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2013-48201-R).

CONVENIOS DE I+D CON EMPRESAS

- FIV Recoletos, “Estudio del papel de los eicosanoides durante la implantación y en diabetes gestacional”.

RESULTADOS MÁS RELEVANTES

- Descubrimiento de nuevos lípidos formados por células de la inflamación con posible papel en la regulación de grasa en gotas lipídicas.
- Demostración de que los macrófagos activan diferentes rutas de señalización lipídica dependiendo de su estado de polarización (M1 frente a M2).
- Identificación de un papel regulador clave de la fosfolipasa A2 citosólica de grupo IVA en diferenciación adipocítica temprana y obesidad.

FORMACIÓN

- Tesis de máster: “Regulación de la formación de gotas lipídicas en células humanas”, Rafael Sánchez Martínez, Universidad de Valladolid.
- Tesis de máster: “Mecanismos de activación de monocitos humanos por derivados oxidados del ácido araquidónico”. Miguel Ángel Bermúdez Arias, Universidad de Valladolid.
- Trabajo fin de grado: “Identificación y cuantificación de isómeros posicionales del ácido palmítico en muestras biológicas”, Ramón Francia Yanguas, Universidad de Valladolid.

OTROS MÉRITOS

- El coordinador del grupo (Prof. J. Balsinde) fue Keynote Speaker en la “6th International Conference on Phospholipase A2: from Bench to Translational Medicine” (Tokio, Japón, febrero 2015). También fue nombrado co-director de Programas de Investigación del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). República Argentina. Por último, continúa su labor en el comité editorial de las revistas *Journal of Lipid Research* y *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*.

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Instituto de Biología y Genética Molecular. C/ Sanz y Fores S/N. 47003 Valladolid

Teléfono: 98 342 30 62 · E.mail: jbalsinde@ibgm.uva.es · Website: <http://www.balsinde.org>

Diabetes and cardiovascular

Programa: P3

Investigador Principal: Benito de las Heras, Manuel Román



Integrantes



CONTRATADOS: Fernández López, Silvia | García Gómez, Gema | González Trujillos, Elena.

ADSCRITOS: Bartolomé Herráinz, Alberto | Díaz-Castroverde Vicario, Sabela | Escribano Illanes, Óscar | Gómez Hernández, Almudena | Guillén Viejo, Carlos | Pedromo Loaiza, Liliana | Viana Huete, Vanesa.

Principales líneas de investigación

Mecanismos compensatorios de la resistencia a la insulina hepática: Progresión de la diabetes tipo 2 y deterioro de la función beta pancreática.

- Papel del eje endocrino hepato-pancreático en el desencadenamiento de la hiperplasia de los islotes pancreáticos. El receptor de la insulina como gen terapéutico de la hiperglucemia diabética.
- Papel de la autofagia, mitofagia y estrés de retículo en la regulación de la masa funcional de islotes pancreáticos.
- Papel de la amilina humana como "link" entre el deterioro de las células beta del páncreas endocrino y la neurodegeneración.

Órgano adiposo y enfermedad inflamatoria: Complicaciones cardiovasculares.

- El modelo de ratón BATIRKO/apoE^{-/-} DKO: Papel de los mecanismos compensatorios de la Resistencia a la insulina en el agravamiento/atenuación de la lesión vascular.

Función termogénica y enfermedad inflamatoria del órgano adiposo.

- Nuevos modelos murinos de disfunción termogénica del tejido adiposo marrón: IGfIR KO and IGfIR/IR DKO específicos de tejido.
- Nuevos modelos murinos de marronización: p85 alpha/PI 3 kinase KO específico de tejido marrón.
- Papel de los receptores de insulina (IR) y del factor de crecimiento a manera de insulina (IGfIR) en la dinámica mitocondrial in vitro e in vivo.

Publicaciones científicas más relevantes

ESCRIBANO O., GÓMEZ-HERNÁNDEZ A., DÍAZ-CASTROVERDE S., NEVADO C., GARCÍA G., OTERO Y.F. ET AL. Insulin receptor isoform A confers a higher proliferative capability to pancreatic beta cells enabling glucose availability and IGF-I signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015;409:82-91.

PERDOMO L., BENEIT N., OTERO Y.F., ESCRIBANO O., DÍAZ-CASTROVERDE S., GÓMEZ-HERNÁNDEZ A. ET AL. Protective role

of oleic acid against cardiovascular insulin resistance and in the early and late cellular atherosclerotic process. *Cardiovascular Diabetology*. 2015.

FUENTES-ANTRAS J., PICATOSTE B., GÓMEZ-HERNÁNDEZ A., EGIDO J., TUNON J., LORENZO O.. Updating experimental models of diabetic cardiomyopathy. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015.

A destacar

El ratón iLIRKO desarrolla un fenotipo diabético progresivo al año de vida. El tratamiento con adenovirus asociados con las isoformas del receptor humano de insulina arrojó resultados diferenciales. Mientras que la administración con IRA revirtió el fenotipo diabético de los ratones iLIRKO, como por ejemplo la hiperglucemia de ayuno, la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia y el aumento de masa pancreática de células beta, esto no ocurrió tras la administración de la isoforma IRB. En hepatocitos en cultivo, la isoforma A aumentó la síntesis de glucógeno y el contenido de glucógeno. Sin embargo, la isoformaB no lo hizo. En relación con la expansión de la masa de células beta en respuesta a la resistencia a la insulina en modelos de diabetes tipo 2, hemos estudiado el papel diferencial de la amilina humana versus la amilina de rata. La amilina humana produce agregados que la amilina de rata no. La amilina humana inhibió la autofagia tanto basal como en respuesta a taspigargina, un inductor de estrés de retículo, desencadenando un aumento de la caspasa 3. Sin embargo, la amilina de rata no produjo tal efecto. Resultados similares se obtuvieron en MEFs carentes de TSC2, en los que la vía mTORC1 está aumentada y la respuesta de la autofagia a taspigargina inhibida, desencadenando un aumento de caspasa 3.

Por otro lado, hemos desarrollado y caracterizado el KO de IGFIR en tejido adiposo marrón. Los ratones KO desarrollan normalmente el BAT, probablemente debido al aumento de los niveles circulantes de IGF1, pero no de BMP-7. Sin embargo, muestran una adaptación a las bajas temperaturas, desarrollando hipotermia. A los 12 meses, dichos ratones muestran una resistencia a la insulina de manera tejida específica. Mientras la sensibilidad a la insulina en el hígado está muy disminuida, dicha sensibilidad permaneció intacta en el tejido adiposo marrón, los tejidos adiposos blancos y el músculo esquelético.

Metabolic disease and cardiovascular risk

Programa: P1

Investigador Principal: Blanco Vaca, Francisco



Integrantes

CONTRATADOS: Cedo Gine, Lidia | Santos Palacios, David

ADSCRITOS: Escolá Gil, Juan Carlos | Julve Gil, Josep | Laura Errico, Teresa | Martín, Jesús | Pérez Pérez, Antonio | Quesada Vázquez, Helena | Roig Martínez, Rosa | Rotllan Vila, Noemí.

Principales líneas de investigación

- Hipertrigliceridemia y disminución de HDL (Dislipemia aterogénica): modulación por dieta y fármacos y papel en desarrollo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular aterotrombótica.
- Genética de la dislipidemia, diabetes tipo 2 e hiperhomocisteinemia.
- Desarrollo y aplicación de técnicas de Bioquímica y Biología Molecular al laboratorio clínico (innovación).

Publicaciones científicas más relevantes

KAREINEN I., CEDO L., SILVENNOINEN R., LAURILA P.-P., JAUHAINEN M., JULVE J. ET AL. Enhanced vascular permeability facilitates entry of plasma HDL and promotes macrophage-reverse cholesterol transport from skin in mice. *Journal of Lipid Research*. 2015;56(2):241-253.

CEDO L., METSO J., SANTOS D., SÁNCHEZ-QUESADA J.L., JULVE J., GARCÍA-LEON A. ET AL. Consumption of polyunsaturated fat improves the saturated fatty acid-mediated impairment of HDL antioxidant potential. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2015;59(10):1987-1996.

MASANA L., CABRE A., HERAS M., AMIGO N., CORREIG X., MARTÍNEZ-HERVAS S. ET AL. Remarkable quantitative and qualitative differences in HDL after niacin or fenofibra-

te therapy in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):213-219.

REVUELTA-LÓPEZ E., CAL R., JULVE J., RULL A., MARTÍNEZ-BUJIDOS M., PEREZ-CUELLAR M. ET AL. Hypoxia worsens the impact of intracellular triglyceride accumulation promoted by electronegative low-density lipoprotein in cardiomyocytes by impairing perilipin 5 upregulation. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2015;65:257-267.

MINAMBRES I., SÁNCHEZ-QUESADA J.L., VINAGRE I., SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ J., URGELL E., DE LEIVA A. ET AL. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes: Relation with features of the metabolic syndrome and glycemic control. *Endocrine Research*. 2015;40(3):160-165.

A destacar

En 2015 el grupo ha obtenido financiación de un proyecto coordinado, con otro grupo del CIBERDEM (I.P. Dr L. Masana), dentro de la convocatoria pública y competitiva de la Telemarató de TV3 sobre enfermedades cardíacas.

Por otra parte, hemos avanzado suficiente en diferentes estudios, como el análisis de los mecanismos de acción de los fitosteroles, los efectos en insulinosensitividad del knockout condicional de LRP1 y sobre el desarrollo de tumores de mama de ratones transgénicos de proteínas de HDL, para poder pensar con que estos trabajos serán publicados en el curso de 2016.

Institución: Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Contacto: S Antoni M^a Claret 167 08025 Barcelona · Tel.: 93 553 73 58 · E.mail: fblancova@santpau.cat

Web: <http://www.iibsantpau.cat>; www.ciberdem.org

Brain glucose sensor, satiety control, insulin resistance and type 2 diabetes

Programa: P1 / P3

Investigador Principal: Blázquez Fernández, Enrique



Integrantes



CONTRATADOS: Gutiérrez Nogues, Ángel | Hurtado Carneiro, Verónica.

ADSCRITOS: Álvarez García, Elvira | Navas Hernández, María de los Ángeles | Roncero Rincón, Isabel | Ruiz Albusac, Juan Miguel | Sanz Miguel, Carmen | Velázquez Sánchez, Esther.

Principales líneas de investigación

- Modificaciones del metabolismo de la glucosa cerebral en estados patológicos relacionados con el comportamiento alimentario.
- Efectos del GLP-1 y GLP-2 en la expresión y actividad de sensores metabólicos hipotalámicos y caracterización del papel neuroprotector de estos péptidos.
- Efecto del GLP-2 en la proliferación y apoptosis de cultivos de astrocitos de rata.
- Señalización y efectos biológicos del GLP-1 en células madre mesenquimales de médula ósea humana y células madre embrionarias de ratón. Efectos en la diferenciación celular.
- Diagnóstico molecular de la diabetes monogénica (MODY) y caracterización funcional de mutaciones MODY.

Publicaciones científicas más relevantes

ORIOLA J, MORENO F, GUTIÉRREZ-NOGUÉS A, LEÓN S, GARCÍA-HERRERO CM, VINCENT O ET AL. Lack of glibenclamide response in a case of permanent neonatal diabetes caused by incomplete inactivation of glucokinase. *JIMD reports*. 2015;20:21-6.

A destacar

PROYECTOS Y COLABORACIONES:

- Proyecto de la Fundación de la Mutua Madrileña, concedido al Dr. Enrique Blázquez Fernández en el año 2013.
- Colaboración con Dr. Isidre Ferrer (Grupo de Neuropatología del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, España) y Dr. Alberto Rábano (Responsable de diagnóstico histológico del Banco de Tejidos para Investigaciones Neurológicas de Madrid, Madrid, España) en el estudio de respuesta a la insulina del sistema nervioso central.
- Contrato de colaboración y transferencia del conocimiento con Sylentis S.A. al amparo del artículo 83 (LOU) para la puesta a punto y realización de Western Blot para analizar la expresión de TRPV1 y ADRB2.
- Colaboración con Oriola J. (Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Departamento de Ciencias Fisiológicas I. Facultad de Medicina., Universitat de Barcelona, Barcelona, España.) en el análisis de mutaciones en el gen de la GK y el tratamiento con glibenclamida de un caso de diabetes neonatal permanente.
- Colaboración con Prof. Roland H. Wenger (Instituto of Fisiología, Universidad de Zürich-Irchel) en el estudio de animales deficientes en PASK. Y establecimiento del papel que el sensor de nutrientes PASK tiene con la regulación de las enzimas el metabolismo hepático y el mantenimiento del estrés oxidativo.
- XII Curso para posgraduados. Fundamentos Moleculares de la Medicina, organizado por el Dr. Enrique Blázquez Fernández, celebrado en la RANM (Mayo del 2015).

Transgenic animal models and gene therapy approaches for diabetes

Programa: P2

Investigadora Principal: Bosch Tubert, Fátima



Integrantes



CONTRATADOS: Casellas Comallonga, Alba.

ADSCRITOS: Barrero Víctorio, Jennifer | Carretero Romay, Ana | Elias Puigdoménech, Ivet | Ferré Masferrer, Maria del Tura | Franckhauser, Sylvie | García Martínez, Miguel | Haurigot, Virginia | Jiménez Cenzano, Veronica | León Madrenas, Xavier | Maggioni, Luca | Mallol Domínguez, Cristina | Melgarejo Bermúdez, Verónica | Molas Laplana, María | Morró Larrubia, Meritxell | Moya Martínez, Marta | Muñoz Forero, Sergio Antonio | Nacher García, Víctor | Navarro Beltrán, Marcos | Otaegui Goya, Pedro José | Pujol Altarriba, Anna | Ribera Sánchez, Albert | Roca Lecha, Carles | Ruberte Paris, Jesús | Vilà Prats, Laia | Zaguirre Sánchez, Mireia.

Principales líneas de investigación

Estudio de las causas y los mecanismos patofisiológicos de la diabetes mellitus y de la obesidad

- Estudio del papel de las alteraciones de las células β pancreáticas en el desarrollo de la diabetes.
- Identificación de nuevos genes en el tejido adiposo que predisponen a la diabetes tipo 2 y a la obesidad.
- Identificación de nuevos mecanismos implicados en el "browning" del tejido adiposo blanco.

Desarrollo de nuevas aproximaciones de terapia génica para la diabetes mellitus

- Aproximaciones de terapia génica para la diabetes tipo 1 centradas en la manipulación genética del musculo esquelético con el fin de producir insulina y/o de incrementar la captación de glucosa.

- Aproximaciones de terapia génica para la diabetes tipo 2 y la obesidad centradas en la manipulación genética del musculo esquelético y/o del hígado.
- Estudio in vivo de la capacidad de regenerar el páncreas endocrino en animales diabéticos:
 - Regeneración del páncreas endocrino mediante IGF-1
 - Betasel: selección in vivo de genes para mejorar la masa de células beta
- Desarrollo de aproximaciones de terapia génica para la diabetes y la obesidad centradas en la manipulación genética del tejido adiposo.

Publicaciones científicas más relevantes

CASELLAS A., MALLOL C., SALAVERT A., JIMÉNEZ V., GARCÍA M., AGUDO J. ET AL. Insulin-like growth factor 2 overexpression induces β -Cell dysfunction and increases beta-cell susceptibility to damage. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(27):16772-16785.

ARCE-CEREZO A., GARCÍA M., RODRÍGUEZ-NUEVO A., CROSA-BONELL M., ENGUIX N., PERO A. ET AL. HMGA1 overexpression in adipose tissue impairs adipogenesis and prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Scientific Reports*. 2015;5.

TEICHENNE J, MORRÓ M, CASELLAS A, JIMÉNEZ V, TELLEZ N, LEGER A ET AL. Identification of miRNAs Involved in Reprogramming Acinar Cells into Insulin Producing Cells. *PLoS one*. 2015;10(12):e0145116.

GERST F., KAISER G., PANSE M., SARTORIUS T., PUJOL A., HENNIGE A.M. ET AL. Protein kinase C δ regulates nuclear export of FOXO1 through phosphorylation of the chaperone 14-3-3 ζ . *Diabetologia*. 2015;58(12):2819-2831.

VILLACAMPA P., HAURIGOT V., BOSCH F.. Proliferative retinopathies: Animal models and therapeutic opportunities. *Current Neurovascular Research*. 2015;12(2):189-198.

A destacar

En 2015 hemos iniciado un nuevo proyecto financiado por el Ministerio de Educación y Competitividad (SAF2014-54866-R), "Nuevas aproximaciones de terapia génica para la diabetes tipo 2 y la obesidad basadas en la activación del tejido adiposo marrón y browning del tejido adiposo blanco". Este proyecto está basado en los resultados del un proyecto anterior financiado por la "European Foundation for the Study of Diabetes" que finalizó en 2015: "Unravelling of novel factors capable of inducing browning of WAT in vivo". Además, hemos iniciado la segunda parte de un proyecto financiado por la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF): "BetaSel2 – Therapeutic efficacy of novel cytokines and growth factors selected in vivo to improve beta cell mass", en el cual estamos buscando candidatos para contrarrestar la diabetes tipo 1. Por otro lado, nuestro grupo participa en varias iniciativas internacionales como las del EU, "European infrastructure for phenotyping and archiving of model mammalian genomes (Infrafrontier-I3) (2013-2016)" y el "Research Infrastructure for Phenotyping, Archiving and Distribution of Mouse Disease Models (IPAD-MD)", o el consorcio "International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC)" con el objetivo de fenotipar, archivar y distribuir modelos de ratón a la comunidad científica.

También participamos en el EU COST action "Development of a European network for preclinical testing of interventions in mouse models of age and age-related diseases (MouseAGE)", para estudiar el envejecimiento en ratones. Por otro lado, se ha renovado el partenariado publico/privado entre la UAB y Esteve (Julio 2015-Junio 2017) para el desarrollo hacia la clínica de terapias génicas para enfermedades metabólicas hereditarias (Mucopolisaccharidosis). Así mismo, en esta área, participamos en el proyecto "AAV-mediated gene therapy for the treatment of MPSIIID (Sanfilippo D)" financiado por la Association Française contre les Myopathies (2014-2016).

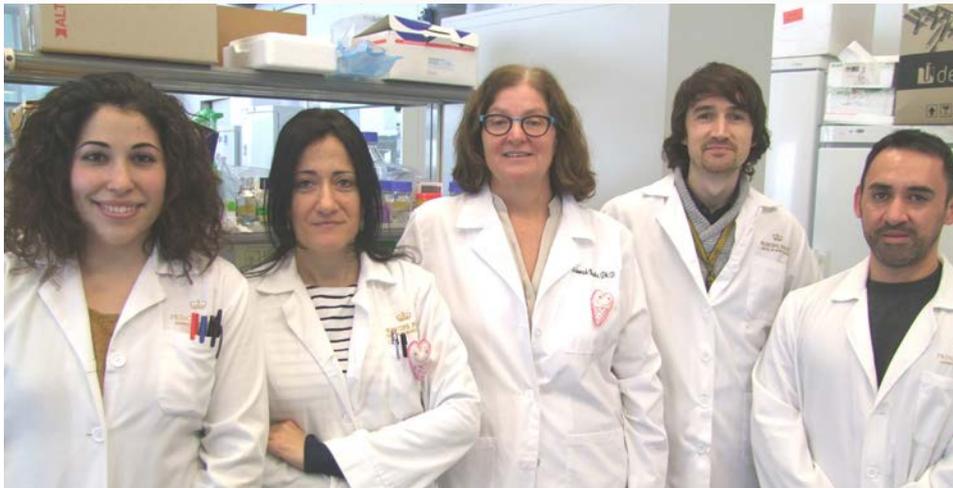
Laboratory of molecular endocrinology

Programa: P2

Investigadora Principal: Burks, Deborah



Integrantes



CONTRATADOS: Acosta Umanzor, Carlos René | Manzano Núñez, Fátima | Noon, Luke.

ADSCRITOS: González Navarro, Herminia | Leal Tassias, Aranzazu | Moreno Gimeno, Inmaculada | Sánchez Pérez, Ana María | Sanz González, Silvia María.

Principales líneas de investigación

Nuestra investigación se centra en el estudio del sustrato del receptor de insulina (IRS) principal diana del receptor de insulina activado. La pérdida de *Irs2* tanto en ratones como en humanos se ha asociado a una reducción en la masa de células beta pancreáticas y a una resistencia de insulina periférica, manifestaciones típicas de la diabetes.

Se basa en cuatro líneas principales: 1) Regeneración pancreática y regulación de su compensación a partir de células beta. La proliferación de células beta existentes representa el principal mecanismo para su compensación, es importante definir de forma exacta las señales que controlan la maquinaria del ciclo celular en el páncreas. Recientemente, hemos observado que las señales de IRS2 son esenciales en la regulación de la ciclina quinasa CDK4 en células beta. 2) Papel de las señales de IRS2 en obesidad e inflamación. Se ha observado que en ratones deficientes en *Irs2*, las hembras presentan una desregulación del apetito debido al papel que juegan las señales de IRS2 en el hipotálamo, desarrollando así una obesidad moderada. Actualmente estamos caracterizando los componentes involu-

crados en el proceso de inflamación regulados por la resistencia a insulina, debido a la pérdida de *Irs2*. Asimismo, los ratones deficientes en *Irs2* presentan una mayor cantidad de progenitores de adipocitos, aunque son incapaces de diferenciarse a adipocitos maduros. 3) Resistencia a insulina, regeneración hepática y mecanismo de EHNA. A lo largo de la vida de un individuo, las células madre representan un mecanismo para el mantenimiento y regeneración en tejidos. Uno de nuestros objetivos es identificar los mecanismos moleculares por medio de los cuales la señalización por insulina modula la proliferación y diferenciación de células progenitoras en tejidos sensibles a insulina. Estos resultados nos ofrecerán herramientas para preservar la función de células madre durante cambios patológicos en el metabolismo relacionado con envejecimiento. 4) mecanismo de resistencia a insulina en el SNC. Ratones envejecidos deficientes en *Irs2* presentan una serie de manifestaciones neurodegenerativas como ser pérdida neuronal y presencia de depósitos de tau hiperfosforilado. Mediante el uso de herramientas genómicas y proteómicas esperamos identificar nuevos

marcadores de neurodegeneración regulados por la señalización de insulina. El hecho de comprender las bases moleculares involucradas en obesidad y resistencia a insulina proporcionará una plataforma para

el desarrollo de nuevas estrategias para la detección, tratamiento y prevención de desordenes metabólicos, desde cambios en el estilo de vida hasta medicamentos que estimulen la expresión y función de IRS2.

Publicaciones científicas más relevantes

VINUE ÁNGELA, ANDRES-BLASCO I., HERRERO-CERVERA A., PIQUERAS L., ANDRES V., BURKS D.J. ET AL. Ink4/Arf locus restores glucose tolerance and insulin sensitivity by reducing hepatic steatosis and inflammation in mice with impaired IRS2-dependent signalling. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(9):1729-1742.

ANDRES-BLASCO I., HERRERO-CERVERA A., VINUE A., MARTÍNEZ-HERVAS S., PIQUERAS L., SANZ M.J. ET AL. Hepatic

lipase deficiency produces glucose intolerance, inflammation and hepatic steatosis. *Journal of Endocrinology*. 2015;227(3):179-191.

TOLOSA L., CARON J., HANNOUN Z., ANTONI M., LÓPEZ S., BURKS D. ET AL. Transplantation of hESC-derived hepatocytes protects mice from liver injury. *Stem Cell Research and Therapy*. 2015.

A destacar

PROYECTOS FINANCIADOS/ACTIVADOS EN 2015:

- BFU2014-58686-P (Luke Noon): "SIL-iver", "Señalización de Insulina Localizada en el Hígado". 145.200,00€ administered by CIBERDEM.
- Proyecto Paula (Herminia González). 50.000€. This grassroots funding effort seeks to strengthen diabetes research by providing laboratory personnel.
- PI13/00834, ISCIII (Herminia González). 89.200€. "Study of Molecular Mechanisms of Diabetes and their role in the Development of Atherosclerosis".
- Private Contract with biotech Fibrostatin (Deborah Burks). 100.000€. Test potential anti-diabetic compound in mouse models.

FORMACIÓN:

- Proyecto TFG: María José Arámbul Anthony (NIF: 53788752D) – Universidad Politécnica de Valencia (600 hours) – Result 10/10 (Cum Laude), Defended 17/07/15
- Proyecto TFM: Luis Ferriol Huedo (NIF: 48596149R) – Universidad de Valencia (800 hours) – Result 9,5/10 Defended 23/09/15
- FCT: Marta Galvez Viedma – Centre Integrat Públic de Formació Professional Mislata (380 hours)
- Prácticas: Irene Garcés Lázaro, NIF 73412297T – Universitat de Lleida (120 hours)

COLABORACIONES: Hemos establecido una serie de importantes colaboraciones con distintos grupos de investigación internacionales, incluyendo:

- Professor Scott Friedman (MSSM, New York, USA)
- Professor Alexander Levitzki (Hebrew University of Jerusalem, Israel)

- Dr Anne Corlu (Inserm UMR991, Rennes, France)
- Dr Ann-Sophie Armand (Inserm UMR 1124, Paris, France)
- Professor Jerónimo Forteza (CIPF, Valencia, Spain)
- María J. Vicent (CIPF, Valencia, Spain)

Asimismo, hemos establecido colaboraciones con varias pequeñas empresas biotech:

- Oncovision (CIPF, Valencia, Spain)
- Cellgenix (Ursula Schultz, Freiburg, Germany)
- Fibrostatin (Valencia, Spain)

DIVULGACIÓN: Nuestro trabajo ha sido presentado en seminarios así como en congresos internacionales:

- 10/03/15: Inserm U522 "Local insulin signalling: A role in hepatogenesis and liver cancer?" Rennes, France.
- 17/07/15: CIPF internal seminar, "The Role of Insulin Substrate Receptor 2 (IRS2) in Hepatocellular Carcinoma (HCC): a local insulin signalling (LIS) view", Valencia.
- 12/02/15: CIPF internal seminar, "Patterning of local insulin/IGF1 signalling by insulin receptor substrate (IRS) gene expression in vitro and in vivo".
- 13-17/11/15: 66th Annual Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD). San Francisco, (USA).
- 14-18/09/15: 51st Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-Diabetes (EASD), Stockholm, (Sweden).

Hospital Universitario Cruces Endocrinology and Diabetes Research Group

Programa: P1

Investigador Principal: **Castaño González, Luis**



Integrantes



CONTRATADOS: Martínez Salazar, Rosa María | Urrutia Echebarría, Inés María.

ADSCRITOS: Aguayo Calcena, Anibal | Bilbao Catala, José Ramon | Castellanos Rubio, Ainara | Cortázar Galarza, Alicia | Gaztambide Saenz, Sonia | González Frutos, Teba María Dolores | Pérez de Nanclares, Gustavo | Rica Etxebarria, Itxaso | Rivero, Sorkunde | Santamaría Sandi, Francisco Javier | Vázquez San Miguel, Federico | Vela, Amaia | Velayos Gainza, Teresa.

Principales líneas de investigación

- Identificación de marcadores adicionales de susceptibilidad genética para la diabetes tipo 1 y enfermedades autoinmunes relacionadas en el CMH (6p21) y otras regiones, utilizando genotipado de alta resolución.
- Estudio de factores ambientales y de mediadores inmunes en el desarrollo de la enfermedad, caracterización de nuevos autoantígenos y anticuerpos y poblaciones celulares en los pacientes: respuestas Th1, Th2 y Th17.
- Identificación de nuevos genes responsables de diabetes monogénica mediante el estudio de genoma completo (empleando array-CGH), del exoma completo y/o paneles de genes candidatos (mediante secuenciación de nueva generación).
- Caracterización clínica y molecular de la diabetes monogénica y nuevas estrategias terapéuticas en las alteraciones de los canales K-ATP.
- Predicción y prevención de la diabetes Tipo 1.
- Control de las complicaciones de la diabetes.
- Epidemiología de la diabetes.

Publicaciones científicas más relevantes

ALONSO-MORAN E., ORUETA J.F., ESTEBAN J.I.F., AXPE J.M.A., GONZÁLEZ M.L.M., POLANCO N.T. ET AL. Multimorbidity in people with type 2 diabetes in the Basque Country (Spain): Prevalence, comorbidity clusters and comparison with other chronic patients. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;26(3):197-202.

AMOR A.J., MASANA L., SORIGUER F., GODAY A., CALLE-PASCUAL A., GAZTAMBIDE S. ET AL. Estimating cardiovascular risk in Spain by the European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2015;68(5):417-425.

NEU A., LANGE K., BARRETT T., CAMERON F., DORCHY H., HOEY H. ET AL. Classifying insulin regimens - difficulties and pro-

posal for comprehensive new definitions. *Pediatric Diabetes*. 2015;16(6):402-406.

RAMIREZ-DOMÍNGUEZ M., CASTANO L.. Filtration is a time-efficient option to Histopaque, providing good-quality islets in mouse islet isolation. *Cytotechnology*. 2015;67(2):199-206.

FALORNI A., BINI V., BETTERLE C., BROZZETTI A., CASTANO L., FICHNA M. ET AL. Determination of 21-hydroxylase autoantibodies: Inter-laboratory concordance in the Euradrenal International Serum Exchange Program. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;53(11):1761-1770.

A destacar

- Endocrinología, Diabetes, Nutrición y Alteraciones Renales. Gobierno Vasco-IT-795-13. 2013-2018. Luis Castaño.
- Incidencia de diabetes y prevalencia de diabetes-monogénica en estudio Di@bet.es ISCIII-PI14/01104. Luis Castaño.
- Determinants of Diet and Physical Activity. DE-DIPAC KH (JPI) "Healthy Diet for Healthy Life" 2012-vigente. Luis Castaño.
- European Nutrition Phenotype Assessment and Data Sharing Initiative. ENPADASI (JPI) "Healthy Diet for Healthy Life". 2014-vigente. Luis Castaño.
- Estudio prospectivo: incidencia de diabetes y factores de riesgo cardiovascular en País Vasco. Gobierno Vasco-2015111020. 2015-2017. Sonia Gaztambide.
- Caracterización funcional de la ruta antiviral IDIN: papel en la destrucción de la célula β -Pancreática y en el desarrollo de la DM1. Gobierno Vasco-2015111068 2015-2018. Izortze Santín.
- Caracterización funcional de las regiones genómicas asociadas con riesgo a enfermedad celíaca en poblaciones celulares de la mucosa intestinal ISCI-II-MICINN-PI13/01201 2014-2016. JR. Bilbao.
- Estudio funcional de genes candidato a enfermedad celíaca. Aplicación potencial como herramienta diagnóstica. Gobierno Vasco-2011111034 2013-2015. JR Bilbao.
- Papel de reguladores del Ciclo Celular E2F1 y E2F2 en patogénesis y pronóstico de Enfermedad Hepática. Programa Estatal Investigación-2015 (SAF2015-64352-R). Sonia Gaztambide.
- Genetic and environmental factors of insulin resistance syndrome. Long-term complications in immigrant Mediterranean populations. MEDIGENE-FP7-279171-1. 2011-y sigue. Luis Castaño.
- Centre Differences study in children aged under 11 years. Hvidore. 2009-2015. Luis Castaño.
- TRIGR: Trial to reduce IDDM in children at genetic risk. National Institute of Health 2007-2016. Luis Castaño.
- GESDIA2: Gestión integral en pacientes con DM2. Estudio prospectivo-observacional 2014-2015. Sonia Gaztambide.
- Estudio aleatorizado controlado para evaluar el impacto de una tecnología novedosa de detección de glucosa en la hipoglucemia en DM1 (ADC-CI-APO-13019) 2015. Sonia Gaztambide.
- Albiglutida+Insulina-Glargina frente a Insulina-Lispro+Insulina-Glargina en el tratamiento de DM2. SWITCH (200977 EudraCT: 2014-001821-34) 2015. Sonia Gaztambide.
- Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con placebo, para investigar el impacto de Diamyd® en la progresión de diabetes en pacientes recién diagnosticados de DM1. D/P3/07/4 N°EU-DRACT:2007-002728-13 2015 | Rica.

Metabolomics Platform

Programa: P3

Investigador Principal: Correig Blanchart, Francesc Xavier



Integrantes



CONTRATADOS: Navarro Sanz, Miriam | Samino Gené, Sara | Yanes Torrado, Óscar

ADSCRITOS: Amigó Grau, Nuria | Brezmes Llecha, Jesús Jorge | Domingo Almenara, Xavier | Gómez Álvarez, Josep | Radu Ionescu, Radu | Vilalta Montlleo, Didac | Vinaixa Crevillent, Maria.

Principales líneas de investigación

- Caracterización de lipoproteínas por RMN para el estudio de dislipidemias.
- Metodología de perfilado del suero para el estudio de la resistencia a la insulina y la diabetes en estudios de población.
- Desarrollo y estudio de algoritmos estadísticos, quimiométricos, multivariados y de inteligencia artificial que permitan el análisis de grandes conjuntos de datos.
- Isotopómeros no radiactivos para el estudio de perfiles metabólicos y su flujo en células de cultivo y modelos animales.
- Estudio de la retinopatía diabética.
- Estudio de imágenes de tejidos y perfilado del fluido corporal mediante laser desorption ionization mass spectrometry (LDI-MS).
- Estudio metabolómico sobre la exposición al "thirdhand smoke" (THS) y sus efectos en el desarrollo de enfermedades metabólicas.

Publicaciones científicas más relevantes

SAMINO S., VINAIXA M., DÍAZ M., BELTRAN A., RODRÍGUEZ M.A., MALLOL R. ET AL. Metabolomics reveals impaired maturation of HDL particles in adolescents with hyperinsulinaemic androgen excess. *Scientific Reports*. 2015;5.

DOMINGO-ALMENARA X., PERERA A., RAMIREZ N., CANELLAS N., CORREIG X., BREZMES J.. Compound identification in gas chromatography/mass spectrometry-based metabolomics by blind source separation. *Journal of Chromatography A*. 2015;1409:226-233.

MALLOL R, AMIGÓ N, RODRÍGUEZ MA, HERAS M, VINAIXA M, PLANA N ET AL. Liposcale: a novel advanced lipoprotein

test based on 2D diffusion-ordered 1H NMR spectroscopy. *Journal of lipid research*. 2015;56(3):737-46.

MASANA L., CABRE A., HERAS M., AMIGO N., CORREIG X., MARTÍNEZ-HERVAS S. ET AL. Remarkable quantitative and qualitative differences in HDL after niacin or fenofibrate therapy in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):213-219.

BRUGNARA L., MALLOL R., RIBALTA J., VINAIXA M., MURILLO S., CASSERRAS T. ET AL. Improving assessment of lipoprotein profile in type 1 diabetes by 1H NMR spectroscopy. *PLoS ONE*. 2015;10(8).

A destacar

COLABORACIONES:

Con grupos del CIBERDEM: Dr. Egido; Dra. Rojo, Dr. Guinovart, Dr. Simó, Dr. Masana, Dra. Novials, Dr. Mauricio, Dr. Vendrell, Dra. Burks, Dra. Martínez Valverde; y otras 4 colaboraciones con otros CIBER's: Dr. Azpiroz (CIBEREHD), Dr. Salas Salvadó (CIBERROBN), Dr. Vila Bover (CIBERNED), Dr. De la Torre (CIBERROBN).

Con grupos externos, nacionales e internacionales: Dr. Gomis (IRB), Dr. Stracker (IRB), Dr. González (IRB Barcelona), Dr. Quintela (CNIO), Dr. Salek (EBI-EMBL), Dr. Neumann (Leibniz Institute of Plant Biochemistry), Dra. Schymanski (Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology), Dr. Jourdan (INRA), Dr. Shabaz Mohammed (University of Oxford), Dr. Thomas (IDIBELL, Barcelona), Dr. Buschbeck (IMPPC), Dr. Beato (CRG), Dr. Cantó (Nestlé Institute of Health Sciences), Dr. Jiménez Chillaron (Hospital Sant Joan de Deu), Dr. Guimerà (URV-ICREA), Dra. Colomina (URV, Tarragona), Dr. Méndez (IRB), Dr. Fajas (Universidad de Laussane), Dr. Heck (Utrecht University), Dr. Kessler (University of Oxford), Dr. Harris (University of Oxford), Dr. Loda (Dana-Farber Cancer Institute), Dra. Martins-Green (University of California), Dra. Mora (Brigham and Women's Hospital), Dra. Potrykus, (University of Aberdeen), Dr. Davidson (University of Ulster), Dr. Alexandrov (EMBL).

PROYECTOS RELEVANTES:

BFU2014-57466-P.Rethinking cellular metabolism through identification of unpredicted metabolites and biochemical transformations using a novel metabolomic approach.

SAF2011-30578: Identificación de rutas metabólicas en la neurodegeneración de la retina inducida por hiperglicemia e isquemia mediante una aproximación de metabolómica y proteómica.

TEC2012-31074: Desarrollo de superficies nanoestructuradas y algoritmos de procesamiento de imágenes metabólicas para nims: aplicación al estudio de los slots pancreáticos en ratas diabéticas.

RESULTADOS RELEVANTES CONSEGUIDOS:

- Validación clínica de un método avanzado de lipoproteínas.
- Identificación de biomarcadores de arteriosclerosis subclínica en pacientes PCOS.
- Programación de algoritmos para experimentos de flujo métrica con espectrometría de masas (LC-MS) y RMN.
- Creación y validación de un algoritmo nuevo para la identificación de metabolitos desconocidos mediante espectrometría de masas (GC-MS).
- Obtención de imágenes metabólicas de espectrometría de masas mediante nanopartículas metálicas (NP-LDI-MSI).

Division of Nephrology and Hypertension

Programa: P1

Investigador Principal: Egido de los Ríos, Jesús



Integrantes



CONTRATADOS: Civantos Martin, Esther.

ADSCRITOS: Gómez Guerrero, Carmen | González Gómez, Nieves | Martín Crespo, Estrella | Mas Fontao, Sebastián | Oguiza Bilbao, Ainhoa | Recio Cruz, Carlota.

Principales líneas de investigación

- Complicaciones vasculares de la diabetes (aterosclerosis y nefropatía).
- Inflamación y señales intracelulares.
- Nuevos abordajes terapéuticos de la enfermedad renal del diabético.
- Biomarcadores.
- Lipotoxicidad renal en el paciente diabético.

Institución: Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz

Contacto: Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación Jiménez Díaz · Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid · Tel.: 91 550 48 00 (Ext. 3362/2294) · E.mail: jegido@fjd.es · Web: <http://www.fjd.es>

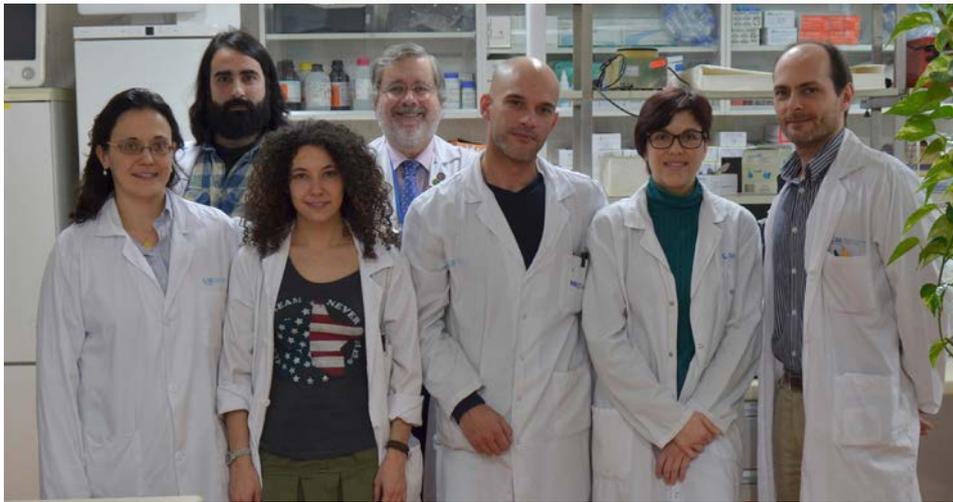
Diabetes, obesity and human reproduction

Programa: P3

Investigador Principal: Escobar Morreale, Héctor Francisco



Integrantes



CONTRATADOS: Fernández Durán, Elena | Insenser Nieto, María Rosa | Martínez García, M^a Ángeles.

ADSCRITOS: Álvarez Blasco, Francisco | Luque Ramírez, Manuel | Roldán Martín, María Belén | San Millán López, José Luis | Sanchón Rodríguez, Raúl.

Principales líneas de investigación

- Influencia de los esteroides sexuales en el desarrollo de la adiposidad abdominal y de la disfunción metabólica del tejido adiposo visceral en humanos, como factores etiopatogénicos de la resistencia insulínica y la diabetes.
- Abordaje global de la influencia de las hormonas sexuales en la cantidad y la disfunción del tejido adiposo visceral y subcutáneo mediante investigación clínica, genética molecular, biología molecular, transcriptómica, proteómica y metabólica.
- Identificación de marcadores patogénicos de diabetes en obesidad mórbida y factores predictivos de remisión de la diabetes después de la cirugía bariátrica.
- Papel de los desordenes del metabolismo del hierro en el síndrome del ovario poliquístico.
- Influencia de los esteroides sexuales en la respuesta hormonal, metabólica, inflamatoria y oxidativa a los diferentes macronutrientes de la dieta.
- Influencia del tratamiento de la disfunción gonadal en ambos sexos (síndrome de ovario poliquístico o hipogonadismo hipogonadotrófico funcional) sobre la adiposidad visceral y la disfunción metabólica.

Publicaciones científicas más relevantes

LUQUE-RAMIREZ M., ESCOBAR-MORREALE H.F.. Targets to treat androgen excess in polycystic ovary syndrome. Expert Opinion on Therapeutic Targets. 2015;19(11):1545-1560.

ALPANES M., LUQUE-RAMIREZ M., MARTÍNEZ-GARCÍA M.A., FERNÁNDEZ-DURAN E., ÁLVAREZ-BLASCO F., ESCOBAR-MORREALE H.F.. Influence of adrenal hyperandrogenism on the clinical and metabolic phenotype of women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 2015;103(3):795-801.e2.

ESCOBAR-MORREALE HF, BOTELLA-CARRETERO JI, MORREALE DE ESCOBAR G. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine or a combination of levothyroxine plus L-triiodothyronine. Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism. 2015;29(1):57-75.

LUQUE-RAMÍREZ M, ALPAÑÉS M, SANCHÓN R, FERNÁNDEZ-DURÁN E, ORTIZ-FLORES AE, ESCOBAR-MORREALE HF. Referral bias in female functional hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2015;173(5):603-10.

ZAZO SECO C., SERRAO DE CASTRO L., VAN NIEROP J.W., MORIN M., JHANGIANI S., VERVER E.J.J. ET AL. Allelic mutations of KITLG, encoding KIT ligand, cause asymmetric and unilateral hearing loss and Waardenburg syndrome type 2. American Journal of Human Genetics. 2015;97(5):647-660.

A destacar

El grupo ha progresado con el inicio en 2015 del proyecto FIS PI 1400649 "Efecto de la disminución de los depósitos tisulares de hierro sobre factores de riesgo cardiovascular en mujeres con síndrome del ovario poliquístico". Un estudio prueba de concepto concedido al Dr. Manuel Luque Ramírez, que inicia así su andadura como IP, a lo cual ayuda su intensificación gracias a una convocatoria intramural del IRYCIS.

También en 2015 nos ha sido concedido un nuevo proyecto FIS PI1501686 "Influencia del sexo y de las hormonas sexuales en la disfunción del tejido adiposo y los trastornos metabólicos crónicos de etiología compleja multifactorial" (acrónimo SEXMETAB) que nos va a permitir liderar la aplicación de la medicina de sexo/género al área de la disfunción metabólica asociada a la diabetes y la obesidad.

En lo referente a publicaciones científicas, 2015 ha sido un año de transición en el cual hemos empezado a evaluar y enviar para publicación los resultados de nuestro anterior proyecto FIS Intrasalud PI1100357 "Respuesta hormonal, metabólica, inflamatoria y oxidativa a los diferentes macronutrientes de la dieta: influencia de los esteroides sexuales", la mayoría de los cuales llegarán a prensa a lo largo de 2016 y 2017.

En el ámbito internacional, el Dr. Escobar Morreale sigue colaborando activamente como miembro de la junta directiva de la AE-PCOS y forma parte del grupo de interés especial en síndrome de ovario poliquístico de la European Society of Endocrinology.

Genomic programming of beta cells

Programa: P2

Investigador Principal: Ferrer, Jorge



Integrantes



CONTRATADOS: García Hurtado, Javier | Grau Martínez, Vanessa | Maestro Garriga, Miguel Ángel | Sanahuja, Carme.

ADSCRITOS: Akerman, Ildem | Armengol, Mar | Miguel Escalada, Irene | Rovira Clusellas, Meritxell.

Principales líneas de investigación

- Disección de los mecanismos genéticos que subyacen a la patogénesis de la diabetes humana.
- Comprensión del epigenoma de las células beta pancreáticas y sus implicaciones para el desarrollo, la plasticidad y el crecimiento de las células beta.
- Análisis genético murino de la regulación génica de las células beta.
- Regeneración de las células beta pancreáticas.

Publicaciones científicas más relevantes

ROVIRA M., FERRER J.. Weaning Gives β Cells License to Regenerate. *Developmental Cell*. 2015;32(5):531-532.

CEBOLA I., RODRÍGUEZ-SEGUI S.A., CHO C.H.-H., BESSA J., ROVIRA M., LUENGO M. ET AL. TEAD and YAP regulate the enhancer network of human embryonic pancreatic progenitors. *Nature Cell Biology*. 2015;17(5):615-626.

MIGUEL-ESCALADA I., PASQUALI L., FERRER J.. Transcriptional enhancers: Functional insights and role in human disease. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2015;33:71-76.

KIM Y.H., LARSEN H.L., RUE P., LEMAIRE L.A., FERRER J., GRAPIN-BOTTON A.. Cell Cycle-Dependent Differentiation Dynamics Balances Growth and Endocrine Differentiation in the Pancreas. *PLoS Biology*. 2015;13(3).

A destacar

Durante este año el grupo de Programación Genómica de Células Beta de IDIBAPS participó en nuevos proyectos internacionales (ZENCODE, University of Copenhagen International Alliance), y publicó un trabajo que definió nuevos programas regulado-

res del páncreas embrionario humano (Cebola et al, *Nat Cell Biol*, 2015), así como una revisión del papel de defectos de programas reguladores en enfermedades humanas (Miguel-Escalada et al, *Curr Opin Genet Dev*, 2015).

Diabetes and obesity: biopathology and cellular plasticity

Programa: P2

Investigador Principal: Gomis de Barbará, Ramon



Integrantes



CONTRATADOS: Blanco Carrasco, Jesús | Esteban Romero, María Yaiza | Fernández Ruiz, Rebeca | García Alaman, Ainhoa | González Ruano, Elena | Katte, Kimberly | Viaplana Masclans, Judith

ADSCRITOS: Canivell Fusté, Silvia | Casamitjana Abella, Roser | Cervantes Roldán, Sara | Claret Carles, Marc | Conget Donlo, Ignacio | Esmatjes Mompó, Enrique | Flores Meneses, Lilliam | Gasa Arnaldich, Rosa María | Giménez Álvarez, Margarita | Hanzu, Felicia Alexandra | Martins de Sousa Maia Malpique, Rita María | Mora Porta, Mireia | Nadal Martín, Belén | Nicod, Nathalie | Papageorgiou, Aikaterini | Pradas Juni, Marta | Schneeberger Pane, Marc | Vidal Cortada, Josep.

Principales líneas de investigación

- Efecto del tejido adiposo pancreático-mesentérico sobre la plasticidad de la célula beta.
- Crosstalk entre tejido adiposo y endotelio en las enfermedades metabólicas: papel de las citoquinas en la etiología y el desarrollo de complicaciones aterotrombóticas en estas enfermedades.
- Determinantes moleculares involucrados en la apoptosis y la regeneración de la célula beta pancreática: aplicaciones clínicas.
- Redes transcripcionales que controlan la población y funcionalidad de la célula beta.
- Trasplante de islotes pancreáticos: papel de PTP1B.
- Papel del hipotálamo en el control de la homeostasis energética en la obesidad.
- Determinantes genéticos involucrados en el riesgo de la diabetes tipo 2.
- Señales intrínsecas y extrínsecas que regulan el establecimiento de la masa celular beta.

Publicaciones científicas más relevantes

CANIVELL S., REBUFFAT S., G. RUANO E., KOSTOV B., SISO-ALMIRALL A., NOVIALS A. ET AL. Circulating SFRP5 levels are elevated in drug-naïve recently diagnosed type 2 diabetic patients as compared with prediabetic subjects and controls. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2015;31(2):212-219.

SCHNEEBERGER M., GÓMEZ-VALADES A.G., ALTIRRIBA J., SEBASTIÁN D., RAMÍREZ S., GARCÍA A. ET AL. Reduced α -MSH Underlies Hypothalamic ER-Stress-Induced Hepatic Gluconeogenesis. *Cell Reports*. 2015;12(3):361-370.

DE HOLLANDA A., CASALS G., DELGADO S., JIMÉNEZ A., VIAPLANA J., LACY A.M. ET AL. Gastrointestinal hormones and weight loss maintenance following roux-en-Y gastric bypass. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(12):4677-4684.

JIMÉNEZ A., CERIELLO A., CASAMITJANA R., FLORES L., VIAPLANA-MASCLANS J., VIDAL J.. Remission of type 2 diabetes after roux-en-y gastric bypass or sleeve gastrectomy is associated with a distinct glycemic profile. *Annals of Surgery*. 2015;261(2):316-322.

BERNSTEIN D.L., LE LAY J.E., RUANO E.G., KAESTNER K.H.. TALE-mediated epigenetic suppression of CDKN2A increases replication in human fibroblasts. *Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(5):1998-2006.

A destacar

A lo largo del año 2015 nuestro grupo ha conseguido un proyecto financiado por la Comisión Europea (LUCA) y ha obtenido la concesión de una patente para el uso del tungstato sódico como agente antiplaquetario. Se han organizado diferentes reuniones en el marco del proyecto europeo Medigene, destacando las celebradas en Barcelona y Zagreb. Asimismo, los miembros del grupo han participado en la organización de un gran número de actividades científicas, entre las que destacamos los cursos Investigación Traslacional en Diabetes (INSERM, Montpellier), La Diabetes a Debate (CIBERDEM, Madrid), Clinical Excellence (Hospital Clínic, Barcelona) e Innovaciones en el Tratamiento de la Diabetes (Universitat de Barcelona). Destacan también las ponencias invitadas en el XXVI Congreso Nacional de la SED (conferencia de clausura), la Universidad Juan Carlos I (Madrid), el Latin American Forum Master (Boston) y la conferencia inaugural del curso del Grado de Medicina (Universitat de Barcelona).

Mencionar que una parte importante de los esfuerzos ha sido dedicada a actividades de carácter divulgativo como la organización de un sketching de diabetes, diferentes conferencias en el marco del Día Mundial de la Diabetes y la participación en el programa La Marató de TV3, dedicada este año a la diabetes y enfermedades metabólicas. Miembros de nuestro grupo han impulsado la creación del Máster Bases para la Atención y Educación de Personas con Diabetes, iniciado el curso 2015-2016, en la Universitat de Barcelona, y la implementación de la técnica láser de ablación de nódulos tiroidales en personas con riesgo de diabetes. Destacar también la participación de varios miembros del grupo en el libro *Molecular Nutrition and Diabetes* (Elsevier).

Metabolic engineering and diabetes therapy

Programa: P3

Investigador Principal: Guinovart Cirera, Joan Josep



Integrantes



CONTRATADOS: Duran Castells, Jordi | Veza Estévez, Emma.

ADSCRITOS: Adrover Palau, Anna | García Rocha, María del Mar | López Soldado Fernández, Iliana | Slebe Concha, Juan Felipe | Testoni, Giorgia | Zapata, Claire Alix.

Principales líneas de investigación

- Mecanismos de control del almacenamiento de glucosa en el hígado y sus alteraciones en diabetes mellitus. Caracterización de nuevos compuestos con acción anti-diabética.
- Papel del metabolismo del glucógeno en la sensibilidad a la glucosa de las células beta pancreáticas y el hígado.
- Consecuencias de la acumulación excesiva de glucógeno en varios tejidos en diabetes mellitus y en diversas enfermedades neurodegenerativas.

Publicaciones científicas más relevantes

LÓPEZ-SOLDADO I, NIISUKE K, VEIGA C, ADROVER A, MANZANO A, MARTÍNEZ-REDONDO V ET AL. Neuregulin improves response to glucose tolerance test in control and diabetic rats. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2015;ajpendo.00226.2015.

DROPPELMANN C.A., SAEZ D.E., ASENJO J.L., YANEZ A.J., GARCÍA-ROCHA M., CONCHA I.I. ET AL. A new level of regulation in gluconeogenesis: Metabolic state modulates the intracellular localization of aldolase B and its interaction with liver fructose-1,6-bisphosphatase. *Biochemical Journal*. 2015;472(2):225-237.

DÍAZ-LOBO M., GARCÍA-AMOROS J., FITA I., VELASCO D., GUINOVAR J.J., FERRER J.C.. Selective photoregulation of the

activity of glycogen synthase and glycogen phosphorylase, two key enzymes in glycogen metabolism. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2015;13(26):7282-7288.

LÓPEZ-RAMOS J.C., DURAN J., GRUART A., GUINOVAR J.J., DELGADO-GARCÍA J.M.. Role of brain glycogen in the response to hypoxia and in susceptibility to epilepsy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015;9(OCTOBER):-.

DURAN J., GUINOVAR J.J.. Brain glycogen in health and disease. *Molecular Aspects of Medicine*. 2015;46:70-77.

A destacar

La actividad del grupo se centra en el metabolismo de carbohidratos y sus alteraciones en la diabetes y otras enfermedades relacionadas con el metabolismo de la glucosa.

Hemos demostrado que el glucógeno hepático es un factor que regula el apetito disminuye la obesidad y que por tanto ofrece una nueva posibilidad de tratamiento de la diabetes.

También hemos profundizado en el estudio de la gluconeogénesis, una vía metabólica clave en la hiperglucemia, demostrando la interacción entre dos enzimas de la vía: la aldolasa A y la fructosa-1,6-bisfosfatasa.

La modificación de la actividad de la glucógeno sintasa y la glucógeno fosforilasa abre nuevas perspectivas para el tratamiento de la diabetes. Hemos estudiado nuevos compuestos capaces de modificar la actividad de estos enzimas reguladores a través de un novedoso mecanismo de fotoregulación que puede constituir la base para nuevos fármacos útiles en el tratamiento de la diabetes y de algunas enfermedades de acumulación de glucógeno (glucogenosis).

Asimismo hemos demostrado que el glucógeno del cerebro juega un papel clave en la adaptación a la hipoxia y en la susceptibilidad a la epilepsia. En este campo, hemos publicado una revisión de nuestro trabajo reciente sobre el papel del glucógeno en el cerebro en condiciones fisiológicas y patológicas. Nuestro objetivo es estudiar si la diabetes tiene un impacto sobre la acumulación de glucógeno en las neuronas, un proceso que hemos demostrado causa neurodegeneración.

En el campo de las colaboraciones dentro del CIBERDEM, hemos trabajado con el Dr. Ramón Gomis (IDIBAPS) en el estudio de la célula beta. Usando animales genéticamente modificados para alterar el nivel de glucógeno podemos descartar que el glucógeno juegue un papel importante en el control de la homeostasis de la glucosa. En colaboración con el Dr. Rafael Simó (VHIR) hemos estudiado el papel del glucógeno en la retinopatía diabética.

Institución: Fundació Privada Institut de Recerca Biomèdica (IRB-Barcelona)

Contacto: C/ Baldiri Reixac 10-12. 08028 Barcelona · Tel.: 93 403 71 63 · E.mail: guinovart@irbbarcelona.org

Web: <http://www.irbbarcelona.org/index.php/cat/research/programmes/molecular-medicine/metabolic-engineering-and-diabetes-therapy>

Consequences of prenatal and perinatal disorders on postnatal development. Disorders of fetal origin

Programa: P3

Investigadora Principal: Ibáñez Toda, Lourdes



Integrantes



CONTRATADOS: Díaz Silva, Marta | Quílez Moya, Jovita.

ADSCRITOS: Casano Sancho, Paula | García García, Francesc Josep | Marcos Salas, María Victoria | Sebastiani, Giorgia.

Principales líneas de investigación

- Diabetes infantil.
- Estados fisiológicos y patológicos en el bebé y consecuencias en el seguimiento evolutivo.
- Estudio de las malformaciones congénitas y su tratamiento quirúrgico.
- Medicina fetal: marcadores del bienestar fetal.
- Retraso del crecimiento intrauterino y alteraciones.

Publicaciones científicas más relevantes

SÁNCHEZ-INFANTES D, GALLEGO-ESCUREDO JM, DÍAZ M, ARAGONÉS G, SEBASTÁNI G, LÓPEZ-BERMEJO A ET AL. Circulating FGF19 and FGF21 surge in early infancy from infra- to supra-adult concentrations. *International journal of obesity* (2005). 2015.

DE ZEGHER F., DÍAZ M., IBANEZ L.. Association between long telomere length and insulin sensitization in adolescent girls with hyperinsulinemic androgen excess. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(8):787-788.

DÍAZ M., BASSOLS J., SEBASTÁNI G., LÓPEZ-BERMEJO A., IBANEZ L., DE ZEGHER F.. Circulating GLP-1 in infants born small-for-gestational-age: Breast-feeding ver-

sus formula-feeding. *International Journal of Obesity*. 2015;39(10):1501-1503.

SEBASTÁNI G., DÍAZ M., BASSOLS J., ARAGONÉS G., LÓPEZ-BERMEJO A., DE ZEGHER F. ET AL. The sequence of prenatal growth restraint and post-natal catch-up growth leads to a thicker intima-media and more pre-peritoneal and hepatic fat by age 3-6 years. *Pediatric Obesity*. 2015.

SAMINO S., VINAIXA M., DÍAZ M., BELTRAN A., RODRÍGUEZ M.A., MALLOL R. ET AL. Metabolomics reveals impaired maturation of HDL particles in adolescents with hyperinsulinemic androgen excess. *Scientific Reports*. 2015;5.

A destacar

GRUPO DE INVESTIGACIÓN:

En 2015, hemos seguido desarrollando las dos líneas principales de investigación:

- 1) hiperandrogenismo ovárico: inicio de ensayo clínico con nuevas terapéuticas (PI15/01078);
- 2) bajo peso al nacer y complicaciones endocrino-metabólicas postnatales: estamos finalizando un proyecto relativo a metilación y expresión génica en recién nacidos de bajo peso (PI11/02403).

Estas líneas son prioritarias en el Hospital Sant Joan de Déu y forman parte de la titulada: Enfermedades en la Edad Adulta de Origen Fetal o en los Primeros Años de Vida, coordinada por la Dra. Ibáñez desde 2008 (UB; www.hsjdbcn.org).

Los resultados de los avances se han presentado en conferencias invitadas en foros nacionales e internacionales, destacando las realizadas en la Endocrine Society (San Diego), ECE (Dublin), SLEP (Puerto Varas, Chile), 3rd ICED (Ryad), y 16th World Congress on Human Reproduction (Berlin), así como diez cursos impartidos, once abstracts en congresos internacionales y diez en congresos nacionales.

COLABORACIONES:

El grupo sigue colaborando (desde 1998) con la Universidad de Lovaina, Bélgica (Prof. F. De Zegher), la Universidad de Cambridge, UK (Prof. D.B. Dunger, Dr. K. Ong) y la Universitat de Girona (Dr. A. López-Bermejo), con producción continuada de proyectos y manuscritos.

PREMIOS:

- Primer Premio en Investigación Clínica de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP).
- Premio Ámbito de la Infancia, XIX Convocatòria de la Fundació Agrupació Mútua.
- Premio Fundació Mar.

OTROS (Dra. Lourdes Ibáñez):

- Tesis doctorales: dirección (Míriam Pérez Cruz, 24/03/15); presidencia de tribunal (Inés Osiniri, 15/07/15), miembro del comité académico (UB).
- Jefe de Grupo de Investigación reconocido y financiado por la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca en Catalunya (2014SGR512).
- Intensificación de la Actividad Investigadora en 2015, ISCIII-Departament de Salut, Generalitat de Catalunya (INT14/00157).
- Coordinación y Dirección del Master en Endocrinología Pediátrica y Diabetes del Adolescente (UB).
- Coordinación: Pediatric & Adolescent Gynecology Working Group, ESPE (www.europe.org); Grupo de Trabajo del Pequeño para la Edad Gestacional, SEEP (www.seep.es/privado/ctpubli6.asp).
- Coordinadora Nacional: CADET European project (Children and Adolescent Diabetes and Endocrine Trials Network).

Institución: Fund. para la Investigación y Docencia Sant Joan de Déu · **Contacto:** Hospital Sant Joan de Déu C/ Santa Rosa, 39-57. 08950 Esplugues de Llobregat · Teléfono: 93 280 40 00 (ext.4424, 70205)
E.mail: libanez@hsjdbcn.org · Website: <http://www.fsjd.org>

Islet cell and stem cell physiology

Programa: P2

Investigador Principal: Martín Bermudo, Francisco



Integrantes



CONTRATADOS: Araujo Legido, Raquel | Cárdenas García, Antonio Manuel | Díaz Contreras, Irene | Hitos Prados, Ana Belén.

ADSCRITOS: Bedoya Bergua, Francisco Javier | Berna Amorós, Genoveva | Cahuana Macedo, Gladys Margot | Carrasco Fernández, Manuel | Ortega de la Torre, María de los Ángeles | Rojas González, Ana Isabel | Soria Escoms, Bernat | Tejedo Huaman, Juan Rigoberto.

Principales líneas de investigación

- Papel de los factores de transcripción GATA4 y GATA6 en la función de la célula beta y en la regeneración acinar en modelos de pancreatitis inducida por ceruleína.
- Diferenciación hacia endodermo definitivo y generación de células beta a partir de células troncales embrionarias.
- Uso de células troncales adultas para la regeneración pancreática.
- Diferenciación hacia tejido pancreático acinar a partir de células troncales embrionarias.
- Supervivencia de las células beta pancreáticas y papel del óxido nítrico.
- Papel de los nutrientes en la fisiopatología de la Diabetes Mellitus.
- Uso de las células troncales en el tratamiento mediante terapia celular de las complicaciones vasculares de la Diabetes Mellitus.

Publicaciones científicas más relevantes

PEZZOLLA D., LÓPEZ-BEAS J., LACHAUD C.C., DOMÍNGUEZ-RODRÍGUEZ A., SMANI T., HMADECHA A. ET AL. Resveratrol ameliorates the maturation process of β -cell-like cells obtained from an optimized differentiation protocol of human embryonic stem cells. PLoS ONE. 2015;10(3).

SORIA B., GAUTHIER B.R., MARTÍN F., TEJEDO J.R., BEDOYA F.J., ROJAS A. ET AL. Using stem cells to produce insulin. Expert Opinion on Biological Therapy. 2015;15(10):1469-1489.

LORENZO P.I., FUENTE-MARTÍN E., BRUN T., COBO-VUILLEUMIER N., JIMÉNEZ-MORENO C.M., G. HERRERA GÓMEZ I. ET AL.

PAX4 defines an expandable β -cell subpopulation in the adult pancreatic islet. Scientific Reports. 2015;5.

ESCOBEDO-COUSIN M., JACKSON N., LAZA-BRIVIESCA R., ARIZA-MCNAUGHTON L., LUEVANO M., DERNIAME S. ET AL. Natural killer cells improve hematopoietic stem cell engraftment by increasing stem cell clonogenicity in vitro and in a humanized mouse model. PLoS ONE. 2015;10(10).

VEGARA-MESEGUER JM, PÉREZ-SÁNCHEZ H, ARAUJO R, MARTÍN F, SORIA B. L-Type Ca^{2+} Channels and SK Channels in Mouse Embryonic Stem Cells and Their Contribution to Cell Proliferation. The Journal of membrane biology. 2015.

A destacar

PROYECTOS:

El investigador Franz Martín ha obtenido el siguiente proyecto del MINECO, dentro de la convocatoria "Retos Colaboración": Mecanismos protectores frente al Síndrome Metabólico y la diabetes tipo 2 de las dietas hiperlipídicas basadas en el aceite de oliva virgen (Ref: AGL2014-54585-R.)

PATENTES:

Inventores: B. Soria, A. Hmadcha, MC Salguero-Aranda, F. Bedoya, JR Tejedó, F. Martín, and R. Tapia. Título: "Métodos para obtener células beta pancreáticas mediante el incremento en la expresión del factor homeobox duodenal 1 (PDX1). La patente ha sido extendida a PCT (PCT/EP2015/07051).

Inventores: A. Rojas, D. Cano, I. Delgado, B. Soria and F. Martín. Título: Metodología para la obtención de datos relevantes para el diagnóstico diferencial de la fibrosis hepática. La patente ha sido extendida a la UE (EP14791963.3), USA (14/888,197), UAE (1477/2015) y Arabia Saudi (515370084). La patente ha sido licenciada a la empresa Vidia Health S.A.

Inventores: B. Soria, A. Hmadcha, JR Tejedó, F. Bedoya. Título: Medio mejorado de cultivo para el cultivo de las células troncales humanas. Número de registro: EP15382417.2. Fecha de registro: 05-08-2015. Países: España.

PREMIOS:

Juan Tejedó fue nombrado Profesor Visitante de la Universidad Nacional Mayor de San Marco y de la Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas, ambas en Perú.

Bernat Soria fue nombrado "Doctor Honoris Causa" de la Universidad Nacional Mayor de San Marco (Peru). Además, fue nombrado "Fellow of the Royal College of Physicians" (London, UK).

Resultados:

El avance en el desarrollo de los protocolos de obtención de células productoras de insulina, a partir de células troncales embrionarias humanas llevado a cabo por nuestro grupo (Pezzolla D et al. PloS One 2015) ha servido de soporte para el éxito anunciado por ViaCyte en el primer ensayo clínico de terapia celular de la diabetes, usando células troncales.

Institución: Universidad Pablo de Olavide

Contacto: Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa. Avda. Américo Vespucio S/N. 41092 Sevilla · Teléfono: 95 597 79 44 · E.mail: fmarber@upo.es · Website: <http://www.cabimer.es>

Molecular mechanisms of insulin resistance, insulin sensitivity, islet development and diabetic complications

Programa: P1

Investigadora Principal: Martínez Valverde, Ángela María



Integrantes



CONTRATADOS: García Ruiz, Inmaculada | Murillo Gómez, Cayetana | Pardo Marques, Virginia.

ADSCRITOS: Ahmed, Maysha | De Pablo Dávila, Flora | Hernández Sánchez, Catalina | Santamaría Pérez, Beatriz | Villar Lorenzo, Andrea.

Principales líneas de investigación

- Mecanismos moleculares asociados al desarrollo de la enfermedad hepática no alcohólica (NAFLD):
 - Papel dual de la proteína tirosina fosfatasa 1B en el desarrollo de la enfermedad hepática no-alcohólica (NAFLD) desde la inflamación intestinal hasta la fibrosis hepática.
 - Interrelación entre las distintas células hepáticas (hepatocitos, células de Kupffer y células estelares) durante la progresión de la NAFLD: mecanismos moleculares implicados.
 - Efectos diferenciales de agonistas simples y duales de los receptores de GLP-1 (GLP-1R) y glucagón (GCGR) en el tratamiento de la NAFLD en estados de esteatohepatitis (NASH).
- Efectos terapéuticos diferenciales de agonistas simples y duales de los receptores de GLP-1 (GLP-1R) y glucagón (GCGR) en el tratamiento de la resistencia a la insulina asociada a obesidad: efectos de estos fármacos sobre el tejido adiposo marrón.
- Efecto de la inflamación crónica de bajo grado sobre la sensibilidad a la insulina y a las catecolaminas en los adipocitos marrones: mecanismos moleculares implicados.
- Papel del sustrato del receptor de la insulina 2 (IRS2) en la transición epitelio-mesénquima en estados pre-fibróticos del hígado y riñón.
- Papel de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) en la señalización del IGF-I y la proinsulina en la retina: posible beneficio de la inhibición de la PTP1B en la supervivencia de los fotorreceptores.
- Estudio de los cambios en los estados de polarización (M1/M2) de la microglía en la retinopatía diabética (RD): aproximaciones terapéuticas dirigidas a modular la polarización de la microglía

- hacia M2 en estados iniciales de la RD.
- Papel fisiológico de la proinsulina y consecuencias de niveles alterados durante la cardiogénesis.

- Papel de las células catecolaminérgicas atípicas en el desarrollo del páncreas.
- Papel de la Tirosina Hidroxilasa en las adaptaciones metabólicas a la dieta y al estrés térmico.

Publicaciones científicas más relevantes

PILAR VALDECANTOS M., PRIETO-HONTORIA P.L., PARDO V., MODOL T., SANTAMARIA B., WEBER M. ET AL. Essential role of Nrf2 in the protective effect of lipoic acid against lipoapoptosis in hepatocytes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;84:263-278.

PARDO V., GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A., GUIJAS C., BALSINDE J., VALVERDE A.M.. Opposite cross-talk by oleate and palmitate on insulin signaling in hepatocytes through macrophage activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(18):11663-11677.

SANTAMARIA B., MARQUEZ E., LAY A., CAREW R.M., GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A., WELSH G.I. ET AL. IRS2 and PTEN are key molecules in controlling insulin sensitivity in podocytes.

Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research. 2015;1853(12):3224-3234.

ARROBA A.I., VALVERDE A.M.. Inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B improves IGF-I receptor signaling and protects against inflammation-induced gliosis in the retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2015;56(13):8031-8044.

GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ A., SANTAMARIA B., MAS-GUTIÉRREZ J.A., RADA P., FERNÁNDEZ-MILLAN E., PARDO V. ET AL. Resveratrol treatment restores peripheral insulin sensitivity in diabetic mice in a sirt1-independent manner. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2015;59(8):1431-1442.

A destacar

PROYECTOS:

- La inhibición de la proteína tirosina fosfatasa 1B en el tratamiento de la diabetes tipo 2: efectos en las complicaciones de la diabetes y en la proliferación celular (SAF2012-33283, MINECO).
- Estrategias neuroprotectoras para la retinosis pigmentaria basadas en la modulación de la muerte celular y la inflamación (SAF2013-41059R, MINECO).
- Estudio de los mecanismos de resistencia a la insulina: implicaciones en obesidad, diabetes y síndrome metabólico. S2010/BMD-2423 Acrónimo: MOIR-CM (Comunidad de Madrid).

- Neurodegeneration as an early event in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy: A multicentric, prospective, phase II-III, double blind randomized controlled trial to assess the efficacy of neuroprotective drugs administered topically to prevent or arrest Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR) FP7-HEALTH-2011-two-stage HEALTH.2011.2.4.3.1 (2012-2016).
- Identification of novel modulators of chronic inflammation in prevalent diseases: unveiling divergent mechanisms of disease. INFLAMES. PIE14/00045, Proyecto Integrado de Excelencia, Convocatoria 2014 de la Acción Estratégica en Salud 2013-16, ISCIII.

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. C/ Arturo Duperier 4. 28029 Madrid
Tel.: 91 585 44 97 · E.mail: avalverde@iib.uam.es · Website: <http://www.iib.uam.es>; www.cib.csic.es

Lipids and Arteriosclerosis Research Unit

Programa: P1

Investigador Principal: Masana Marín, Luis



Integrantes



CONTRATADOS: Merino Ribas, Jordi | Rodríguez Calvo, Ricardo | Rosales Ribas, Roser.

ADSCRITOS: Bosquet Agudo, Alba | Fernández Castillejo, Sandra | Ferré Vallès, Raimon | Girona Tell, Josefa | Guaita Esteruelas, Sandra | Guardiola Guionnet, Montserrat | Heras Ibáñez, Mercedes | Ibarretxe Guerediaga, Daiana | Plana Gil, Núria | Ribalta Vives, Josep | Saavedra García, Paula | Solà Alberich, Rosa | Vallvé Torrente, Joan Carles.

Principales líneas de investigación

- Dislipemia aterogénica, diabetes, obesidad y síndrome metabólico.
- La caracterización de las subclases de lipoproteínas plasmáticas por NMR, metabólica y lipídómica.
- Disfunción del tejido adiposo como un determinante importante de la DA.
- FABP y la resistencia a la insulina en diferentes tejidos.
- Ácidos grasos y la disfunción endotelial inducida por adipoquina.
- DA y aterosclerosis subclínica.
- FFA, matriz extracelular y la disfunción de la pared de la arteria en la diabetes.
- Epigenética de la aterosclerosis.
- El impacto de la nutrición en el riesgo metabólico y cardiovascular.
- Nutrigenómica.

Institución: Fundación Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili · **Contacto:** Universitat Rovira i Virgili
C/ Sant Llorenç, 21. Planta baixa del edifici 4 de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. 43201 Reus
E.mail: ur@iispv.cat · Website: http://www.iispv.cat/recerca/arees_de_recerca/15/unitat-de-recerca-en-lipids-i-arteriosclerosi-ur-unitat-vascular-i-del-metabolisme-uvasmet

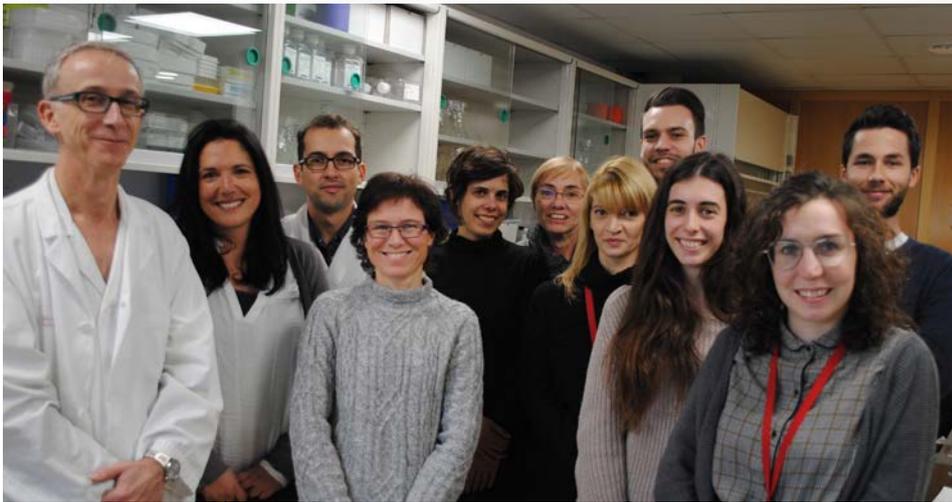
Group of research into Diabetes and metabolism

Programa: P2

Investigador Principal: Montanya Mias, Eduard



Integrantes



CONTRATADOS: Estil·les Altamiras, Elisabet | Tellez Besoli, Noelia.

ADSCRITOS: Caballero Corchuelo, Jorge | Gómez Saez, José Manuel | Moreno Amador, José Luis | Nacher García, Montserrat | Pairo Delgado, María del Mar | Pérez Maraver, Manuel | Ramis Juan, Isabel | San José Terron, Patricia | Soler Ramón, Juan | Vilarrasa García, Nuria.

Principales líneas de investigación

El grupo tiene dos líneas principales de investigación centradas en diabetes y obesidad:

- La línea de investigación centrada en la biología celular y molecular del islote pancreático tiene un componente esencial de investigación pre-clínica con un énfasis especial en aspectos translacionales aplicados al tratamiento de la diabetes. El ámbito específico de investigación de esta línea son los mecanismos de destrucción y regeneración de las células beta pancreáticas con un interés especial en la terapia celular de la diabetes y la medicina regenerativa. La investigación incluye

también aspectos relacionados con la función de las células beta y las complicaciones crónicas en los pacientes con diabetes.

- El grupo tiene también una especial dedicación a la investigación en obesidad y diabetes, centrandose su interés en el estudio de la regulación molecular y metabólica de la resistencia a la insulina por el tejido adiposo, el impacto de la cirugía bariátrica en el metabolismo hidrocarbonado, y en las complicaciones metabólicas y no metabólicas de la obesidad.

Publicaciones científicas más relevantes

ROMAGUERA R., GÓMEZ-HOSPITAL J.A., GÓMEZ-LARA J., BRUGALETTA S., PINAR E., JIMÉNEZ-QUEVEDO P. ET AL. A Randomized Comparison of Reservoir-Based Polymer-Free Amphilimus-Eluting Stents Versus Everolimus-Eluting Stents with Durable Polymer in Patients with Diabetes Mellitus the RESERVOIR Clinical Trial. JACC: Cardiovascular Interventions. 2015;9(1):42-50.

MONTANYA E, FONSECA V, COLAGIURI S, BLONDE L, DONSMARK M, NAUCK MA. HbA1c improvement evaluated by baseline BMI: a meta-analysis of the liraglutide phase 3 clinical trial programme. Diabetes, obesity & metabolism. 2015.

NACHER M, ESTILLES E, GARCÍA A, NADAL B, PAIRÓ M, GARCÍA C ET AL. Human serum versus human serum albumin supplementation in human islet pretransplantation culture. In vitro and in vivo assessment. Cell transplantation. 2015.

TEICHENNE J, MORRÓ M, CASELLAS A, JIMÉNEZ V, TELLEZ N, LEGER A ET AL. Identification of miRNAs Involved in Reprogramming Acinar Cells into Insulin Producing Cells. PLoS one. 2015;10(12):e0145116.

AGUERA Z., GARCÍA-RUIZ-DE-GORDEJUOLA A., VILARRASA N., SÁNCHEZ I., BANO M., CAMACHO L. ET AL. Psychological and personality predictors of weight loss and comorbid metabolic changes after bariatric surgery. European Eating Disorders Review. 2015;23(6):509-516.

A destacar

En el año 2015 hemos establecido que los islotes humanos mantienen una mayor capacidad funcional y sobreviven mejor en un medio de cultivo suplementado con suero humano frente a albumina humana, lo que permite mejorar el pronóstico cuando estos islotes son posteriormente trasplantados. Hemos seguido caracterizando diversos aspectos del tratamiento médico y quirúrgico del paciente diabético, en particular con obesidad morbida. En un ensayo clínico multicéntrico en cardiología intervencionista, en el que participamos como único grupo experto en diabetes, hemos mostrado la similar eficacia de dos tipos distintos de stents en pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica. El Coordinador del grupo participó como Comité Organizador Local y presidente de la reunión internacional en el 4th European Joslin-Sunstar Diabetes Education Initiative (JSDEI) "Diabetes on Oral Health & Nutrition. Inter-relationships, Innovations & Interaction", patrocinado por el Joslin Diabetes Center (Harvard Medical School) y la

Sunstar Foundation. Diversos miembros del grupo forman parte de las juntas de sociedades científicas nacionales e internacionales, entre ellos el Islet Study Group de la EASD (Dr. Montanya), el Grupo de Islotes de la SED (Dra. Téllez) o la Associació Catalana de Diabetes (Dr. Caballero). En el ámbito de la formación hemos incorporado un nuevo investigador predoctoral a través de financiación competitiva pública (AGAUR), y dos estudiantes de postgrado han completado su máster en el grupo. En el ámbito del impacto social el coordinador del grupo es el actual Presidente del Consejo Asesor de la Diabetes de la Generalitat de Catalunya, y diversos miembros del grupo han participado en el programa de la televisión autonómica catalana, La Marató de TV3, para captación de fondos para la investigación en diabetes. El premio de Investigación Básica Senior "Alberto Sols" de la Sociedad Española de Diabetes fue concedido al coordinador del grupo.

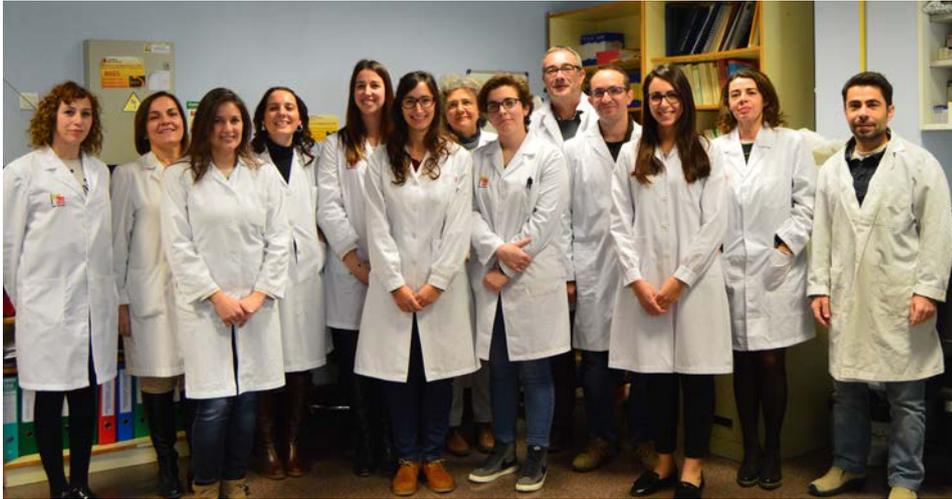
Unit of Cell Physiology and Nutrition IB-UMH

Programa: P2

Investigador Principal: Nadal Navajas, Ángel



Integrantes



CONTRATADOS: Castellano Muñoz, Manuel | Navarro García, M^a Luisa.

ADSCRITOS: Alonso-Magdalena, Paloma | Arévalo Provencio, Marta | Fuentes Marhuenda, Esther | Irlés Vidal, Esperanza | Lluesma Gómez, Mónica | Merino Antolín, Beatriz | Quesada Moll, Iván | Ripoll Orts, Cristina | Villar Pazos, Sabrina.

Principales líneas de investigación

- **Papel de los disruptores endocrinos en la etiología de la diabetes.**

Analizamos la acción de los estrógenos y estrógenos ambientales en la función de la célula alfa y beta pancreáticas, con especial atención a los mecanismos moleculares implicados.

- **Vías de señalización implicadas en la función y patología de las células alfa y beta pancreáticas.**

Asimismo, estamos interesados en las adaptaciones de las células del islote de Langerhans en la obesidad y estados de malnutrición.

Publicaciones científicas más relevantes

GORE AC, CHAPPELL VA, FENTON SE, FLAWS JA, NADAL A, PRINS GS ET AL. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine reviews*. 2015;36(6):E1-E150.

VIEIRA E., MERINO B., QUESADA I.. Role of the clock gene *Rev-erba* in metabolism and in the endocrine pancreas. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(S1):106-114.

ALONSO-MAGDALENA P., GARCÍA-AREVALO M., QUESADA I., NADAL A.. Bisphenol-A treatment during pregnancy in mice: A new window of susceptibility for the development of diabetes in mothers later in life. *Endocrinology*. 2015;156(5):1659-1670.

MERINO B., ALONSO-MAGDALENA P., LLUESMA M., NECO P., GONZÁLEZ A., MARROQUI L. ET AL. Pancreatic alpha-cells from female mice undergo morphofunctional changes during compensatory adaptations of the endocrine pancreas to diet-induced obesity. *Scientific Reports*. 2015;5:-.

IRLES E., NECO P., LLUESMA M., VILLAR-PAZOS S., SANTOS-SILVA J.C., VETTORAZZI J.F. ET AL. Enhanced glucose-induced intracellular signaling promotes insulin hypersecretion: Pancreatic beta-cell functional adaptations in a model of genetic obesity and prediabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015;404:46-55.

A destacar

Durante 2015 hemos demostrado que, en los inicios de la obesidad producida por una dieta rica en grasa, se produce una adaptación funcional y estructural de la célula alfa pancreática que lleva a una hipoglucagonemia que podría tener una influencia positiva en la adaptación del páncreas a la obesidad para mantener la homeostasis de la glucosa y evitar/retrasar la potencial aparición de diabetes.

En una segunda línea de investigación, hemos demostrado que la exposición a disruptores endocrinos durante la preñez aumenta la susceptibilidad de la madre a padecer obesidad y diabetes a lo largo de su vida. Dentro de esta línea hemos participado en la elaboración del segundo documento oficial de la Sociedad de Endocrinología de los EEUU sobre Disruptores Endocrinos (Gore et al, *Endocrine Reviews* 2015).

Metabolic and molecular disturbances in diabetes

Programa: P2

Investigadora Principal: Novials Sardá, Anna Maria



Integrantes



CONTRATADOS: Brugnara, Laura | Castaño Perez, Carlos | Murillo García, Serafín

ADSCRITOS: Alcarraz Vizán, Gema | Cadavez Trigo, Lisa | Ceriello, Antonio | García Rovés González, Pablo Miguel | Montane Mogas, Joel | Moreno Asso, Alba | Parrizas Jiménez, Marcelina | Servitja Duque, Joan Marc | Visa Majoral, Montse.

Principales líneas de investigación

- Mecanismos de disfunción del islote pancreático en la diabetes mellitus tipo 2, en concreto, el proceso de citotoxicidad inducida por la amiloidogénesis.
- Señalización y redes transcripcionales en la célula beta pancreática, sobretodo en relación con la modulación del programa transcripcional bajo condiciones de estrés.
- Impacto del estilo de vida en la diabetes: respuestas metabólicas y moleculares al ejercicio y la nutrición en pacientes diabéticos y en modelos animales.
- Impacto de las oscilaciones de la glucosa en las complicaciones cardiovasculares de la diabetes: mecanismos de disfunción endotelial.

Publicaciones científicas más relevantes

PÁRRIZAS M, BRUGNARA L, ESTEBAN Y, GONZÁLEZ-FRANQUESA A, CANIVELL S, MURILLO S ET AL. Circulating miR-192 and miR-193b Are Markers of Prediabetes and Are Modulated by an Exercise Intervention. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(3):E407-15.

ALCARRAZ-VIZÁN G, CASINI P, CADAVEZ L, VISA M, MONTANE J, SERVITJA JM ET AL. Inhibition of BACE2 counteracts hIAPP-induced insulin secretory defects in pancreatic β -cells. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2015;29(1):95-104.

LA SALA L., PUJADAS G., DE NIGRIS V., CANIVELL S., NOVIALS A., GENOVESE S. ET AL. Oscillating glucose and constant

high glucose induce endoglin expression in endothelial cells: the role of oxidative stress. *Acta Diabetologica*. 2015;52(3):505-512.

BRUGNARA L., MALLOL R., RIBALTA J., VINAIXA M., MURILLO S., CASERRAS T. ET AL. Improving assessment of lipoprotein profile in type 1 diabetes by ¹H NMR spectroscopy. *PLoS ONE*. 2015;10(8):-

VISA M., ALCARRAZ-VIZAN G., MONTANE J., CADAVEZ L., CASTANO C., VILLANUEVA-PENACARRILLO M.L. ET AL. Islet amyloid polypeptide exerts a novel autocrine action in b-cell signaling and proliferation. *FASEB Journal*. 2015;29(7):2970-2979.

A destacar

De los resultados globales de nuestra producción científica durante el 2015, cabe destacar, la descripción de un nuevo mecanismo de acción autocrina del péptido pancreático IAPP sobre la capacidad proliferativa de la célula beta-pancreática. El enzima BACE2 ejerce un papel sobre la función secretora de insulina, y de los resultados podemos concluir su potencial uso como diana terapéutica. La línea iniciada el año anterior con el análisis de mirRNAs como marcadores de prediabetes ha sido fructífera ya que hemos identificado un conjunto de mirRNAs que se correlacionan con prediabetes y con hígado graso tanto en humanos como en modelo animal. Asimismo demostramos que dichos mirRNAs se modifican a través de la implementación de un programa de ejercicio físico.

El grupo es activo en cuanto a colaboraciones clínicas con sociedades científicas europeas. En concreto se ha publicado un consenso internacional sobre índice glicémico, sobrecarga glucémica y respuesta glucémica.

El grupo a lo largo de la anualidad ha recibido fondos de diversos orígenes: Fondo de Investigación sanitaria del Instituto Carlos III (FIS); Ayuda de la Generalitat de Catalunya de soporte a grupos de investigación (SGR); Beca internacional de la EFSD (Fundación de la Sociedad Europea de Diabetes);

Participación en el proyecto europeo MEDIGENE (Genetic and environmental factors of insulin resistance syndrome and its long-term complications in immigrant Mediterranean populations). También se ha obtenido convenio con la compañía Grifols de 3 años de duración para investigar el potencial de uno de sus fármacos antiinflamatorios como tratamiento de la diabetes.

Se han defendido 4 tesis doctorales a lo largo de este año, los resultados de las cuales han sido publicados en la presente anualidad.

Hemos realizado varias sesiones divulgativas en el ámbito social sobre la importancia del estilo de vida en el control de la diabetes, una charla en el evento organizado desde las redes sociales con gran impacto de difusión "Diabetes Experience Day" y la organización de un simposio dirigido a jóvenes deportistas con diabetes.

Endocrinology and Nutrition Service

Programa: P1

Investigadora Principal: Rojo Martínez, Gemma



Integrantes



CONTRATADOS: García Escobar, Eva | García Serrano, Sara | Linares Parrado, Francisca.

ADSCRITOS: Almaraz Almaraz, María Cruz | Bermúdez Silva, Francisco Javier | Colomo Rodríguez, Natalia | de Antonio Esteva, Isabel | Gómez Zumaquero, Juan Miguel | González Molero, Immaculada | González Romero, María Stella | Lago Sampredo, Ana María | Monastero, Roberto | Oliveira Fuster, Gabriel | Rodríguez Pacheco, Francisca | Rubio Martín, Elehazara | Ruiz de Adana Navas, Soledad | Ruz Maldonado, Inmaculada | Valdés Hernández, Sergio.

Principales líneas de investigación

- Epidemiología biomolecular de la diabetes, obesidad y síndrome metabólico (estudios Pizarra, Egabro y di@bet.es).
- Estudio de la insulínresistencia en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.
- Ácidos grasos, insulínresistencia y metabolismo del adipocito.
- Nutrición artificial e hiperglucemia.
- Nuevas tecnologías aplicadas al tratamiento de la diabetes.
- Estudio de biomarcadores en modelos animales e in vitro para dilucidar los mecanismos de enfermedad.

Publicaciones científicas más relevantes

MONASTERO R., GARCÍA-SERRANO S., LAGO-SAMPEDRO A., RODRÍGUEZ-PACHECO F., COLOMO N., MORCILLO S. ET AL. Methylation patterns of Vegfb promoter are associated with gene and protein expression levels: the effects of dietary fatty acids. *European Journal of Nutrition*. 2015;:1-12.

OLVEIRA G., TAPIA M.J., OCON J., CABREJAS-GÓMEZ C., BALLESTEROS-POMAR M.D., VIDAL-CASARIEGO A. ET AL. Prevalence of diabetes, prediabetes, and stress hyperglycemia: Insulin therapy and metabolic control in patients on total parenteral nutrition (prospective multicenter study). *Endocrine Practice*. 2015;21(1):59-67.

GARCÍA-SERRANO S., GUTIÉRREZ-REPISO C., GONZALO M., GARCÍA-ARNES J., VALDES S., SORIGUER F. ET AL. C-peptide modifies leptin and visfatin secretion in human adipose tissue. *Obesity*. 2015;23(8):1607-1615.

RUIZ-DE-ADANA M.S., DOMÍNGUEZ-LÓPEZ M.-E., GONZÁLEZ-MOLERO I., SORIGUER F., ANARTE M.T., ROJO-MARTÍNEZ G.. Comparison between a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) using continuous glucose monitoring in metabolically optimized type 1 diabetes patients: A randomized open-labelled parallel study. *Medicina Clínica*. 2015.

LAGO-SAMPEDRO A.M., GUTIÉRREZ-REPISO C., VALDES S., MALDONADO C., COLOMO N., ALMARAZ M.C. ET AL. Changes in thyroid function with age: Results from the Pizarra population-based longitudinal study. *International Journal of Clinical Practice*. 2015;69(5):577-587.

A destacar

TESIS DOCTORALES:

- “Sistemas de infusión subcutánea de insulina en personas con diabetes tipo 1 . Una experiencia biopsicosocial” (M^a Soledad Ruiz de Adana, dirigida por Gemma Rojo y Federico Soriguer).
- “Impacto sobre el control metabólico y la calidad de vida de la adición de un sistema de monitorización continua de glucosa a tiempo real en pacientes con DM tipo 1 en tratamiento intensivo con infusor de insulina. (Marta Domínguez, dirigida por Stella González).
- “Valoración de la utilidad del calculador de bolo en pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento con multidosis de insulina, en términos de control metabólico y beneficios psicológicos”. (Rosario Vallejo, dirigida por Stella González).

PROYECTOS:

El grupo participa en varios proyectos colaborativos financiados:

- “Incidencia de diabetes tipo 2 en el estudio di@bet.es: papel de los ácidos grasos y del sistema de transporte regulado por VEGFB en

el desarrollo de enfermedades metabólicas (PI14/00710, IP G Rojo Martínez), coordinado con otros 4 subproyectos, que juntos han logrado más de medio millón de euros para estudiar diversos biomarcadores de diabetes en un gran estudio de incidencia de diabetes a nivel nacional (estudio di@bet.es). Durante 2015 se ha organizado y puesto en marcha el estudio de campo.

- Understanding obesity (Ob), metabolic syndrome (MetS), type 2 diabetes (T2DM) and fatty liver disease (FL): a multidisciplinary approach (PIE14/00031), proyecto integrado de excelencia coordinado con otros 11 grupos del CIBER y un presupuesto de 660.000€.

El grupo también participa en las acciones DEDIPAC y ENPADASI de la JPI “A Healthy Diet for a Healthy Life”.

En 2015 ha finalizado el proyecto “Efectos de los ácidos grasos de la dieta sobre la expresión y cambios epigenéticos del sistema de transporte de ácidos grasos mediado por VEGFB en ratas” (PI12/01293, IP Eva García Escobar, investigadora contratada de CIBERDEM).

Institución: Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)

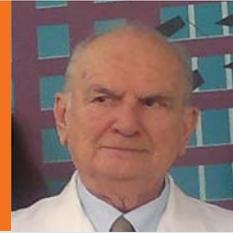
Contacto: Hospital Universitario Carlos Haya · Plaza del Hospital Civil S/N. 29000 Málaga

E.mail: gemma.rojo.m@gmail.com

Diabetobe

Programa: P1

Investigador Principal: Serrano Rios, Manuel



Integrantes



CONTRATADOS: Pescador Sánchez, Nuria.

ADSCRITOS: Bernat Jiménez, Antonia | Caso Pita, Covadonga | Corbatón Anchuelo, Arturo | Fernández Pérez, Cristina | Fernández Represa, Jesús Álvarez | Martínez Larrad, María Teresa | Zabena Carina, Alejandra.

Principales líneas de investigación

- Estudio genómico extenso en la población Española. Búsqueda de loci para glucosa e insulina en ayunas, Hemoglobina glicada (HbA1C) y parámetros antropométrico/metabólicos (IMC, circunferencia de la cintura, perfil lipidico...)
- Estudio genómico/lipidómico/proteómico del tejido adiposo subcutáneo y su relación con DM2 y Obesidad.
- Genes y biomarcadores inflamatorios en niños con Obesidad y/o síndrome metabólico.
- Análisis de marcadores genéticos, adipoquinas circulantes y estado de Resistencia a la Insulina en la Obesidad y trastorno metabólicos asociados (p.e. DM2, Dislipidemia) e Investigación de especies de MicroRNA no codificantes y su impacto en genes Diana relevantes a la regulación de la adipogenesis.
- Estudio Segovia: a) Determinantes fisiológicas y moleculares del estilo de vida en sujetos con obesidad y/o DM2. b) Análisis genético/epigenético en la obesidad y DM2. c) Niveles circulantes de MicroRNA en la obesidad, DM2 y condiciones asociadas.

Publicaciones científicas más relevantes

AMOR A.J., MASANA L., SORIGUER F., GODAY A., CALLE-PASCUAL A., GAZTAMBIDE S. ET AL. Estimating cardiovascular risk in Spain by the European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Revista Española de Cardiología*. 2015;68(5):417-425.

PASTOR P, MORENO F, CLARIMÓN J, RUIZ A, COMBARROS O, CALERO M ET AL. MAPT H1 Haplotype is Associated with Late-Onset Alzheimer's Disease Risk in APOEε4 Noncarriers: Results from the Dementia Genetics Spanish Consortium. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2015;49(2):343-52.

A destacar

Se realizaron 3 diferentes estudios:

A. Estudio prospectivo de morbimortalidad: se analizó la morbimortalidad por causas específicas de una población previamente bien caracterizada, 10 años después.

Estudio prospectivo a 10 años en una muestra de 900 sujetos previamente estudiados (años 2001-2003), representativos de toda la provincia de Segovia: 719 individuos de 12 de los 14 centros de atención primaria fueron invitados a participar. Asimismo, se consultaron los registros clínicos de atención primaria y del Hospital de Segovia. El objetivo primario del estudio fue el diagnóstico de enfermedad cardiovascular enfermedad cardiovascular, neoplásica o mayor, así como fallecimiento.

La mortalidad total fue de un 7,4 %. Principales causas de fallecimiento: neoplasias (49%) / eventos cardiovasculares (21,6%). Un 16,11 % de esta población tuvo un evento cardiovascular. El ictus fue el evento cardiovascular registrado más frecuente (24,83 %). Las neoplasias son la primera causa de fallecimiento en la provincia de Segovia en edades medias y avanzadas de la vida, seguidas de la enfermedad cardiovascular. El ictus fue el evento cardiovascular más frecuente.

B. Análisis de polimorfismos específicos (SNPs: rs7789066 / rs11977021 / rs4730153) del gen de la visfatina y su influencia en el riesgo cardiovascular en obesidad e intolerancia a la glucosa, así como su relación con la sensibilidad a la insulina.

Conclusión: Por primera vez demostramos que el genotipo Adenina-Adenina (AA) del SNP rs4730153 es protector de riesgo cardiovascular (criterios Framingham y SCORE) en sujetos con/sin obesidad.

C. Estudio en desarrollo: Asociación potencial de niveles circulantes del Retinol Binding Protein 4 (RBP4) con la sensibilidad tisular a la insulina estimada por diferentes índices (HOMA-IR, Stumvoll, Matsuda) en la población arriba indicada del estudio Segovia.

Diabetes and Metabolism Research Group

Programa: P1

Investigador Principal: Simó Canonge, Rafael



Integrantes



CONTRATADOS: Bogdanov, Patricia Mónica | Corraliza Márquez, Lidia | García Ramírez, Marta | Ramos Pérez, Lorena.

ADSCRITOS: Ciudín, Andreea | Enquix Elena, Natalia | Hernández Pascual, Cristina | Lecube Torello, Albert | Martínez Selva, David | Mesa Manteca, Jorge | Sáez López, Cristina | Sola Adell, Cristina | Villena Delgado, Josep Antoni.

Principales líneas de investigación

1. Fisiopatología de la retinopatía diabética: El principal objetivo de esta línea es identificar nuevas dianas para el tratamiento de la retinopatía diabética (RD). En este sentido hay que señalar que estamos coordinando el primer ensayo clínico destinado a evaluar la seguridad y eficacia de agentes neuroprotectores administrados en forma de colirio para el tratamiento de la RD (EudraCT -2012-001200-38). Este proyecto está financiado por la Comunidad Europea (EUROCONDOR. FP7-278040). También cabe mencionar que somos partners del proyecto "Early Prevention of Diabetes Complications in people with hyperglycaemia in Europe" (e-PREDICE. FP7-279074) en el que somos responsables de la determinación de biomarcadores de RD.

2. Resistencia a la insulina y la obesidad: nuevos candidatos patógenos y estudio de las comorbilidades:

El objetivo es investigar los mecanismos patogénicos de la obesidad y de sus comorbilidades y descubrir nuevas dianas terapéuticas. Se está evaluando de forma preferente el papel de la sex hormone binding globuline (SHBG) así como de la disfunción mitocondrial en la patogenia de la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

3. Disfunción endotelial, dislipemia y la enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2: Estamos investigando los factores de riesgo no clásicos de enfermedad cardiovascular. En este contexto cabe destacar nuestra relevante participación en el proyecto integrado de excelencia (PIE13/00027) "Prevención de eventos isquémicos cardiovasculares y de sus consecuencias en pacientes diabéticos tipo 2: un enfoque clínico y experimental multidisciplinar", financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad.

4. La Diabetes como acelerador metabólico de la enfermedad de Alzheimer. En este sentido hay que señalar que estamos desarrollando el proyecto "Retinal

Neurodegeneration in Type 2 diabetes as biomarker for Alzheimer's disease" financiado por la European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD).

Publicaciones científicas más relevantes

SIMO R., SAEZ-LÓPEZ C., BARBOSA-DESONGLES A., HERNÁNDEZ C., SELVA D.M.. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2015;26(7):376-383.

SIMO R., HERNÁNDEZ C.. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. Progress in Retinal and Eye Research. 2015;48:160-180.

SAEZ-LÓPEZ C., RIVERA-GIMÉNEZ M., HERNÁNDEZ C., SIMO R., SELVA D.M.. SHBG-C57BL/ksJ-db/db: A new mouse model to study SHBG expression and regulation during obesity development. Endocrinology. 2015;156(12):4571-4581.

ZAMORA M., PARDO R., VILLENA J.A.. Pharmacological induction of mitochondrial biogenesis as a therapeutic strategy for the treatment of type 2 diabetes. Biochemical Pharmacology. 2015;98(1):16-28.

LECUBE A., SAMPOL G., HERNÁNDEZ C., ROMERO O., CIUDIN A., SIMO R.. Characterization of sleep breathing pattern in patients with type 2 diabetes: Sweet sleep study. PLoS ONE. 2015;10(3).

A destacar

Los avances más destacados por líneas de investigación han sido los siguientes:

Fisiopatología de la retinopatía diabética (RD): Hemos caracterizado un modelo animal (ratón db/db) que reproduce las alteraciones neurodegenerativas de la retina que presentan los pacientes diabéticos. Este modelo ha resultado muy útil para profundizar en los mecanismos que conducen a la neurodegeneración de la retina inducida por la diabetes y para testar fármacos neuroprotectores (Proyectos PI13/00603; FP7-278040; SAF2012-35562). Entre los fármacos evaluados cabe destacar la eficacia observada con el GLP-1 administrado en colirio para prevenir la neurodegeneración y las primeras lesiones microvasculares en los ratones db/db. Se están realizando los estudios preclínicos necesarios para poder evaluar su uso en humanos (Proyecto DTS15/00151). La idea global es aprovechar el conocimiento adquirido y el liderazgo internacional del grupo en este campo para ser pioneros en el desarrollo de tratamientos tópicos y nuevas formulaciones en colirio para tratar estadios iniciales de la RD. Patentes gestionadas en 2015:

- PCT/ES/2015/070415;
- PCT/EP2014/053787 y PCT/EP2013/058836 (en 2015 entrada en fases nacionales).

Obesidad, resistencia a la insulina y comorbilidades: Dentro del estudio de nuevos candidatos implicados en la obesidad y potenciales dianas terapéuticas, cabe destacar que hemos demostrado que la SHBG tiene propiedades lipolíticas, especialmente a nivel hepático (Proyectos PI12/01357; PI15/00823). Patente: PCT/EP2014/061218 (en 2015 entrada en fases nacionales).

Enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2: Estamos definiendo un nuevo score de riesgo cardiovascular en la población diabética con especial énfasis en las alteraciones microangiopáticas (PIE13/00027).

Diabetes como factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA): Hemos evaluado la utilidad del estudio de la neurodegeneración de la retina como predictor de riesgo de desarrollar EA (Proyecto EFSD/Lilly-Mental Health and Diabetes Programme). Así mismo, estamos investigando los mecanismos patogénicos comunes entre diabetes y EA (Proyecto PIE14/0061) y cómo podemos identificar precozmente la EA en población diabética (MOPEAD-IMI2-Horizon2020).

Institución: Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)

Contacto: Hospital Vall d'Hebron. Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona · Teléfono: 93 489 41 72
E.mail: rafael.simo@vhir.org · Website: <http://www.vhir.org>

Transcriptional mechanisms of pancreatic function

Programa: P2

Investigador Principal: Vallejo Fernández de La Reguera, Mario



Integrantes



CONTRATADOS: Fernández Pérez, Antonio | Mirasierra Cuevas, Mercedes.

Principales líneas de investigación

- Caracterización de las alteraciones fenotípicas de los islotes pancreáticos en ausencia de la homeoproteína Alx3.
- Requerimiento de Alx3 para el mantenimiento de la homeostasis glucémica y de actividad metabólica in vivo.
- Identificación de dianas transcripcionales reguladas por Alx3.
- Alx3 y diabetes gestacional: papel de Alx3 en la regulación del desarrollo del tubo neural y vulnerabilidad a la hiperglicemia en su ausencia.

Publicaciones científicas más relevantes

RUIZ-DEDIEGO I., MELLSTROM B., VALLEJO M., NARANJO J.R., MORATALLA R.. Activation of DREAM (Downstream Regulatory Element Antagonistic Modulator), a calcium-binding protein, reduces L-DOPA-induced dyskinesias in mice. *Biological Psychiatry*. 2015;77(2):95-105.

A destacar

Durante 2015 hemos caracterizado en detalle un mecanismo molecular mediante el cual la expresión del gen de glucagón se reprime en respuesta a incrementos de los niveles de glucosa en sangre, contribuyendo así al mantenimiento de la homeostasis glucémica. La relevancia de este hallazgo estriba en el reconocimiento reciente de la existencia de niveles anormalmente altos de glucagón en la sangre de pacientes diabéticos, incluso en condiciones de hiperglucemia. Por tanto una alteración en estos mecanismos, en los que participan los factores de transcripción Pax6 y Alx3, podría contribuir significativamente a la etiopatogenia de esta enfermedad (Mirasierra y Vallejo, *Diabetologia*, DOI 10.1007/s00125-015-3849-4)

Nuestro grupo supervisa la gestión de la Unidad de Calorimetría Indirecta y Metabolismo Energético (UCIME), que ofrece el uso de un sistema PhenoMaster (TSE Systems) como plataforma tecnológica de Ciberdem para evaluación de metabolismo energético en roedores.

Proyecto concedido: Control transcripcional de la homeostasis metabólica a nivel multiorgánico por el factor de tipo homeodominio Alx3. Ministerio de Economía y Competitividad, BFU2014-52149-R. Duración, 2015-2017.

Institución: Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Contacto: Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols · C/ Arturo Duperier 4. 28029 Madrid

Teléfono: 91 585 44 80 · E.mail: mvallejo@iib.uam.es

Website: <http://www.iib.uam.es/portal/web/guest/investigacion/grupos>

Pharmacological targets in inflammation and metabolic diseases

Programa: P3

Investigador Principal: Vázquez Carrera, Manuel



Integrantes



CONTRATADOS: Barroso Fernández, Emma de Juan | Montori Grau, Marta | Peña Moreno, María Lucía | Pizarro Delgado, Javier.

ADSCRITOS: Botteri, Gaia | Salvado Serra, Laia.

Principales líneas de investigación

El objetivo de nuestra línea de investigación es estudiar los mecanismos moleculares implicados en la conexión entre la inflamación y el desarrollo de resistencia a la insulina y otras enfermedades metabólicas. De forma más específica, nuestro grupo está interesado en:

- Evaluar los mecanismos moleculares por los que los agonistas PPAR evitan la inflamación y la resistencia a la insulina en el músculo, el tejido adiposo y el hígado.
- Estudiar los mecanismos moleculares responsables de las alteraciones metabólicas en la cardiomiopatía diabética.
- Estudiar los efectos beneficiosos del ácido oleico en la resistencia a la insulina inducida por grasas saturadas.
- Estudiar la relación entre la resistencia a la insulina y la enfermedad de Alzheimer.

Publicaciones científicas más relevantes

SALVADO L., PALOMER X., BARROSO E., VAZQUEZ-CARRERA M.. Targeting endoplasmic reticulum stress in insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2015;26(8):438-448.

PALOMER X., CAPDEVILA-BUSQUETS E., BOTTERI G., DAVIDSON M.M., RODRÍGUEZ C., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ J. ET AL. MiR-146a targets Fos expression in human cardiac cells. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2015;8(9):1081-1091.

BARROSO E., RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ R., CHACON M.R., MAYMO-MASIP E., FERRER L., SALVADO L. ET AL. PPAR β/δ ameliorates fructose-induced insulin resistance in adipocytes by preventing Nrf2 activation. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(5):1049-1058.

CHEHAIBI K, CEDÓ L, METSO J, PALOMER X, SANTOS D, QUE-SADA H ET AL. PPAR- β/δ activation promotes phospholipid transfer protein expression. *Biochemical pharmacology*. 2015;94(2):101-8.

PETROV D., PEDROS I., ARTIACH G., SUREDA F.X., BARROSO E., PALLAS M. ET AL. High-fat diet-induced deregulation of hippocampal insulin signaling and mitochondrial homeostasis deficiencies contribute to Alzheimer disease pathology in rodents. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(9):1687-1699.

A destacar

RESULTADOS:

- La infiltración de macrófagos y la inflamación del tejido adiposo así como la intolerancia a la glucosa se agravan por la activación del factor de transcripción Nrf2 (nuclear factor E2-related factor 2) en ratones deficientes en PPAR β/δ alimentados con fructosa.
- miR-146a podría ser una nueva y prometedora herramienta terapéutica para tratar desórdenes cardíacos asociados con la presencia de un proceso inflamatorio en el corazón.
- La activación de PPAR- β/δ podría modular la formación de las lipoproteínas pre β -HDL y el flujo de colesterol mediado por la proteína transferidora de fosfolípidos.

TESIS DOCTORALES:

- Título: Adamantane-like scaffolds for a wide range of therapeutic targets. Doctorando: Elena Valverde Murillo. Directores: Santiago Vázquez Cruz y Manuel Vázquez Carrera.

- Título: Curta administração de GW501516 melhora o estado inflamatório do tecido adiposo branco, o dano hepático e a inflamação renal de camundongos alimentados com dieta rica em frutose. Doctorando: D'Ángelo Carlo Magliano. Directores: Márcia Barbosa Águila, Mandarim de Lacerda y Manuel Vázquez-Carrera.

PROYECTOS:

- Título: Cardiomiopatía diabética: a la búsqueda de una nueva diana terapéutica. La Marató de TV3. Ref. 201542.
- Título: Medicamentos para trastornos inflamatorios y cardiovasculares. CaixaImpulse.

PATENTE. Inventores: Santiago Vázquez Cruz, Elena Valverde Murillo y Manuel Vázquez Carrera. Título: Analogs of adamantylureas as soluble epoxide hydrolase inhibitors. Número de solicitud: P3392EP00.

Institución: Universitat de Barcelona · **Contacto:** Facultat de Farmàcia.

Diagonal, 645. 08028 Barcelona · Teléfono: 93 402 45 31 · E.mail: mvazquezcarrera@ub.edu

Website: <http://www.ciberdem.org/grupo.php?id=29>

Diabetes and Metabolic Associated Diseases Research Group

Programa: P3

Investigador Principal: Vendrell Ortega, Joan Josep



Integrantes



CONTRATADOS: Duran Sanmartí, Francesc Xavier | Keiran Fernández, Noelia | Maymó Masip, Elsa | Miranda Guardiola, Mercedes.

ADSCRITOS: Cerperuelo Mallafre, María Victoria | Ejarque Carbó, Miriam | Escoté Miró, Xavier | Fernández Veledo, Sonia | Gallart Millán, Lluís | Gutiérrez Fornés, Cristina | Llauradó Cabot, Gemma | Megia Colet, Anna | Näf Cortés, Silvia | Pachón Peña, Olga Gisela | Roche, Kelly | Rodríguez Chacón, Matilde | Serena Perelló, Carolina | Simón Muela, Inmaculada | Solano Fraile, Esther | Yáñez García, Rosa Elena.

Principales líneas de investigación

- Plasticidad del tejido adiposo.
- Disfunción metabólica como un desencadenante de la disfunción del tejido adiposo en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.
- Mecanismos inflamatorios en el contexto de la obesidad y la resistencia a la insulina.
- Trastornos metabólicos en el contexto de la diabetes gestacional (DG).
- Tejido adiposo como un sensor de un peor ambiente inflamatorio.
- Biomarcadores de riesgo aterosclerótico precoz en la diabetes tipo 1.

Publicaciones científicas más relevantes

LLAURADO G., SEVASTIANOVA K., SADEVIRTA S., HAKKARAINEN A., LUNDBOM N., ORHO-MELANDER M. ET AL. Liver fat content and hepatic insulin sensitivity in overweight patients with type 1 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(2):607-616.

CHENG Y.-S., SEIBERT O., KLOTING N., DIETRICH A., STRASSBURGER K., FERNÁNDEZ-VELEDO S. ET AL. PPP2R5C Couples Hepatic Glucose and Lipid Homeostasis. *PLoS Genetics*. 2015;11(10):-.

MORENO-NAVARRETE J.M., ESCOTE X., ORTEGA F., CAMPS M., RICART W., ZORZANO A. ET AL. Lipopolysaccharide binding protein is an adipokine involved in the resilience of the mouse adipocyte to inflammation. *Diabetologia*. 2015;58(10):2424-2434.

PERAIRE J., LÓPEZ-DUPLA M., ALBA V., BELTRAN-DEBON R., MARTÍNEZ E., DOMINGO P. ET AL. HIV/antiretroviral therapy-related lipodystrophy syndrome (HALS) is associated with higher RBP4 and lower omentin in plasma. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(7):711.e1-711.e8.

FADINI G.P., BONORA B.M., MARCUZZO G., MARESCOTTI M.C., CAPPELLARI R., PANTANO G. ET AL. Circulating stem cells associate with adiposity and future metabolic deterioration in healthy subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(12):4570-4578.

A destacar

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- Título: Central effects of GLP2-R activation: insights into a potential brain-gut-adipose tissue cross-talk. (European Foundation for the Study of Diabetes. 2015-2016). Investigador Principal: Dra. Sonia Fernández-Veledo.
- Título: Estudio del efecto de las incretinas sobre la microbiota, la metainflamación y la plasticidad del tejido adiposo. Análisis prospectivo en una cohorte de sujetos obesos tras intervención dietética (PI14/00228). (ISCIII. 2015-2017). Investigador Principal: Dr. Joan Vendrell Ortega. Proyecto Coordinado. Coordinador: Dr. Joan Vendrell.
- Título: Identificación y caracterización de los microRNAs regulados por sTWEAK en el adipocito y su papel en la respuesta inflamatoria asociada a la Resistencia a la Insulina. Análisis de su utilidad (PI14/00465). (ISCIII. 2015-2017). Investigador Principal: Dra. Matilde Rodríguez.
- Título: Identification of novel modulators of chronic inflammation in prevalent diseases: unveiling divergent mechanisms of disease (INFLAMES) (PIE14/00045). (ISCIII. 2015-2017). Investigador Principal: Dr. Joan Vendrell.
- Título: Estudio de la expresión de miRNAs plasmáticos en la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Análisis prospectivo gestacional y a los 4 años post-parto (PI13/000152). (ISCIII. 2014-2016). Investigador Principal: Dr. Inmaculada Simón.
- Título: Función del metabolismo del glucógeno en el tejido adiposo: investigación translacional para la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la obesidad (SAF2012-36186). (MINECO. 2013-2015). Investigador Principal: Dra. Sonia Fernández-Veledo.
- Título: Papel de las metilaciones del ADN en la diabetes gestacional como predictor de alteraciones en el metabolismo hidrogenado postparto (PI12/00717). (ISCIII. 2013-2015). Investigador Principal: Dra. Ana Megia.
- Título: Papel del GLP-2 y la microbiota intestinal en la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 tras la cirugía bariátrica. (ISCIII. 2015-2017). Investigador Principal: Dra. Nuria Vilarrasa. Colaborador: Dr. Xavier Duran.
- Título: Isquemia miocárdica silente en la diabetes mellitus tipo 1: Relación con la rigidez arterial, la homocisteinemia y la metilación del ADN. Estudio de casos y controles (PI12/00954). (ISCIII. 2013-2015). Investigador Principal: Dr. José Miguel González-Clemente. Colaborador: Dra. Gemma Llauradó.

Complex Metabolic diseases and Mitochondria

Programa: P3

Investigador Principal: Zorzano Olarte, Antonio



Integrantes



CONTRATADOS: Muñoz Neculman, Juan Pablo | Romero de Pablos, Montserrat | Saska, Ivanova | Sebastián Muñoz, David.

ADSCRITOS: Camprubí, Marta Camps | Castrillon Rodríguez, Ignacio | Díaz Ramos, María Àngels | Enciso Salas, Hilda Yuliana | Guma García, Ana María | Hernández Álvarez, María Isabel | Martínez Cristobal, Paula | Rodríguez Nuevo, Aida | Sabaté Pérez, Alba | Sánchez Feutrie, Manuela | Testar Ymbert, Xavier.

Principales líneas de investigación

El objetivo de nuestro laboratorio consiste en identificar los mecanismos por los que la disfunción mitocondrial participa en el desarrollo de enfermedades metabólicas complejas tales como la obesidad, la resistencia a la insulina o la diabetes de tipo 2. Asimismo, nuestro interés se centra en el estudio de los procesos que conducen a disfunción mitocondrial, así como la identificación nuevas dianas para la terapia de la diabetes. Las principales líneas de investigación son:

- Análisis del papel de las proteínas implicadas en la dinámica mitocondrial sobre el desarrollo de enfermedades metabólicas;
- Papel de la interacción entre la autofagia, la función mitocondrial y el metabolismo energético;
- Identificación de nuevas dianas terapéuticas y desarrollo de nuevos compuestos para el tratamiento de enfermedades metabólicas.

Publicaciones científicas más relevantes

ZORZANO A., HERNÁNDEZ-ÁLVAREZ M.I., SEBASTIÁN D., MUÑOZ J.P.. Mitofusin 2 as a Driver That Controls Energy Metabolism and Insulin Signaling. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2015;22(12):1020-1031.

SCHNEEBERGER M., GÓMEZ-VALADES A.G., ALTIRRIBA J., SEBASTIÁN D., RAMÍREZ S., GARCÍA A. ET AL. Reduced α -MSH Underlies Hypothalamic ER-Stress-Induced Hepatic Gluconeogenesis. *Cell Reports*. 2015;12(3):361-370.

MORENO-NAVARRETE J.M., ESCOTE X., ORTEGA F., CAMPS M., RICART W., ZORZANO A. ET AL. Lipopolysaccharide binding protein is an adipokine involved in the resilience

of the mouse adipocyte to inflammation. *Diabetologia*. 2015;58(10):2424-2434.

CHENG Y.-S., SEIBERT O., KLOTING N., DIETRICH A., STRASSBURGER K., FERNÁNDEZ-VELEDO S. ET AL. PPP2R5C Couples Hepatic Glucose and Lipid Homeostasis. *PLoS Genetics*. 2015;11(10).

ZAMUDIO-VAZQUEZ R., IVANOVA S., MORENO M., HERNÁNDEZ-ÁLVAREZ M.I., GIRALT E., BIDON-CHANAL A. ET AL. A new quinoxaline-containing peptide induces apoptosis in cancer cells by autophagy modulation. *Chemical Science*. 2015;6(8):4537-4549.

A destacar

Durante el 2015 nuestro grupo ha estado implicado en la puesta en marcha y coordinación del proyecto INFLAMES (PIE14/00045) financiado por el ISCIII, y constituido por 12 equipos de investigación de 4 CIBERs distintos. El objetivo global de este estudio consiste en la identificación de la base mecánica del distinto perfil inflamatorio que aparece en obesidad/diabetes de tipo 2 y pacientes con la enfermedad de Crohn, y en la obtención de una prueba de concepto que permita nuevos enfoques terapéuticos. Por otro lado, el laboratorio ha sido operativo gracias a ayudas de MINECO, ISCIII, FP7 (Unión Europea) y de la Generalitat de Catalunya.

Durante el año 2015 hemos revisado el papel regulador de la proteína Mitofusina-2 en la señalización de la insulina, lo que permite proponerla como diana terapéutica en la diabetes de tipo 2. Asimismo, hemos publicitado un nuevo mecanismo de control de la masa muscular en pacientes diabéticos de tipo 2 basado en la actividad de una proteína reguladora de la autofagia. También hemos demostrado que la proteína neuregulina ejerce efectos antidiabéticos que mejoran la tolerancia a la glucosa en un modelo animal de diabetes de tipo 2 (ratas diabéticas ZDF).

En colaboración con el Prof Fernando Albericio (miembro del CIBER-BBN), hemos demostrado la actividad apoptótica de péptidos que contienen quinoxalina, consecuencia de sus propiedades inhibitorias de la autofagia. Estos resultados clarifican el papel celular de la autofagia, y nos permiten visualizar algunas de las aplicaciones de su modulación.

Como consecuencia de nuestra actividad investigadora, hemos sido invitados a participar en 5 Congresos/Simposios internacionales a lo largo del 2015 lo que nos ha permitido una visualización relevante (The International Liver Congress 2015; Oxygen Club of California World Congress 2015; Symposium Diabetes & Exercise; EMBO Workshop on Mitochondrial DNA and neurodegeneration; Anger's Symposium on Mitochondrial Medicine).

Institución: Fundació Privada Institut de Recerca Biomèdica IRB · **Contacto:** IRB-Barcelona
C/ Baldiri Reixac 10-12. 08028 Barcelona · Tel.: 93 403 71 97 · E.mail: antonio.zorzano@irbbarcelona.org
Web: <http://www.irbbarcelona.org/index.php/es/research/programmes/molecular-medicine/molecular-pathology-and-therapy-in-heterogenic-and-polygenic-diseases>

ciberdem

Centro de Investigación Biomédica en Red
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas



Unión Europea

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

ciber

Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)

Instituto de Salud Carlos III

C/ Monforte de Lemos 3-5. Pabellón 11

28029 Madrid

www.ciberisciii.es